(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392206 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.29

(22) Дата подачи заявки
2022.02.03

(51) Int. Cl. ***A61K 47/68*** (2017.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОНЪЮГАТЫ

(31) **63/145,367**
(32) **2021.02.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/015157**
(87) **WO 2022/170002 2022.08.11**

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК.; РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ МИННЕСОТА (US)

(72) Изобретатель:
Ванг Кунг-Перн, Смит Элисон, Нойманн Кристофер Скотт, Гардаи Шира Дж., Фергюсон Дэвид (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены, помимо прочего, конъюгаты антитело-лекарственный препарат, которые применимы в лечении различных заболеваний, таких как рак. Конъюгаты антитело-лекарственный препарат могут быть сконструированы с возможностью вызывать специфические в отношении опухолевого участка ответы, включая иммуностимуляцию опухолевого микроокружения, с ограничением при этом нецелевых и системных эффектов. В определенных вариантах осуществления, описанных в данном документе, конъюгаты антитело-лекарственный препарат сконструированы с возможностью высвобождать нагрузку после интернализации иммунными, раковыми или опухолеассоциированными клетками.

202392206 A1

202392206 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578793EA/23

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ И КОНЪЮГАТЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/145367, поданной 3 февраля 2021 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[2] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Толл-подобные рецепторы (TLR) играют важную роль в активации иммунной системы против инвазивных патогенов и против поврежденных клеток, которые могут привести к раку. Смотрите Kaczanowska, et al., J. Leukoc. Biol. 2013; 93(6): 847-863. TLR представляют собой семейство однопроходных мембраносвязанных белков, которые при активации рекрутируют адаптерные белки для распространения индуцированного антигеном пути передачи сигнала. Как иммуностимулирующие соединения, агонисты TLR разрабатывали в качестве адъювантов вакцин для стимуляции выработки иммунных клеток, нацеленных на необходимый вирусный или бактериальный антиген в вакцине. TLR также распознают эндогенные маркеры онкогенеза, такие как гибель клеток и хроническое воспаление, и активируют врожденный иммунный ответ на эти клетки. Смотрите, например, Ellerman, et al., Clin. Cancer Res. 2007; 13: 2836-2848; Hernandez, et al., Oncogene 2016; 35: 5931-5941; и Urban-Wojciuk, et al., Front. Immunol., Vol. 10, pp. 2388-2398 (2019). Однако из-за их иммуностимулирующих свойств системное применение агонистов TLR может быть ограничено дозолимитирующей токсичностью в результате системной индукции цитокинов. Смотрите Adams, S., Immunotherapy 2009; 1(6): 949-964. Таким образом, остается потребность в направленных иммуностимулирующих соединениях для локализации иммунного ответа в необходимых клетках с минимизацией нецелевых эффектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] В настоящем изобретении предложены соединения и биомолекулярные комплексы (например, конъюгаты антитело - лекарственный препарат), которые вызывают клеточно- и тканеспецифические иммунные ответы. Иммуносупрессия рака часто локализована в микроокружении вблизи раковых клеток, где такие молекулы и комплексы могут активировать иммунные ответы в раковых участках, минимизируя при этом нежелательные ответы в здоровых тканях. Для обеспечения этого в определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены конъюгаты антитело - лекарственный препарат (ADC), сконструированные с возможностью селективно

активировать иммунные ответы в присутствии раковых клеток. Помимо локализации в целевых раковых участках, ADC по настоящему изобретению могут быть сконструированы с возможностью высвобождать свою нагрузку (например, агонисты TLR) только в присутствии раковых (или ассоциированных с раком) клеток или после поглощения ими, тем самым ограничивая иммунную активацию раковыми участками и предотвращая нецелевую (например, широкую системную) иммунную активацию.

[5] Описанные в данном документе ADC, а также их фармацевтически приемлемые соли, могут быть сконструированы с возможностью поглощения целевой клеткой или тканью. В некоторых вариантах осуществления ADC сконструирован с возможностью эндоцитоза после связывания с мембраносвязанным и/или представленным на поверхности антигеном. В таких случаях ADC могут быть нацелены на внутриклеточные рецепторы, такие как TLR7 или TLR8, которые часто локализованы преимущественно в эндосомах. Эндоцитозу могут способствовать липофильные группы, присоединенные к ADC, такие как ПЭГилированные или нейтральные и неполярные пептидные линкеры.

[6] Помимо нацеливания, высвобождения лекарственного звена ADC можно контролировать так, чтобы высвобождение происходило в определенном участке (например, в клетке, на которую нацелено антитело). Поскольку расщепляемая группа линкера (L) может быть сконструирована с возможностью расщепления в конкретных физиологических условиях или конкретными ферментами, высвобождение лекарственного звена может быть ограничено преимущественно целевым участком. Соответственно, биологические эффекты лекарственного звена (такие как иммуностимулирующие эффекты) могут быть локализованы в целевом участке. В альтернативном варианте лекарственное звено может быть сконструировано с возможностью оставаться присоединенным к антителу или части антитела и/или линкеру и индуцировать биологический эффект, будучи связанным с антителом.

[7] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены конъюгаты антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющие структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело по определению в данном документе;

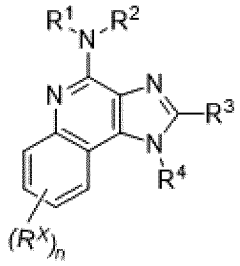
каждый L представляет собой линкер по определению в данном документе;

где каждый D конъюгирован с линкером, как описано в данном документе;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина, как описано в данном документе;

нижний индекс p соответствует определению в данном документе.

[8] В некоторых аспектах каждый D имеет структуру формулы (A):

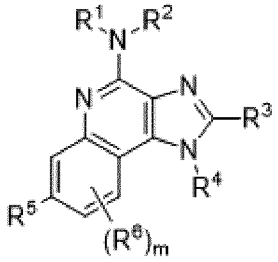


(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X и n соответствует определению в данном документе.

[9] В других аспектах каждый D имеет структуру формулы (I):

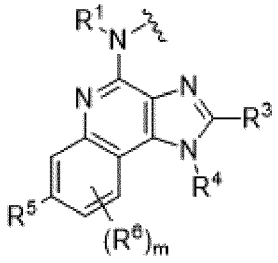


(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[10] В дополнительных вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (II):

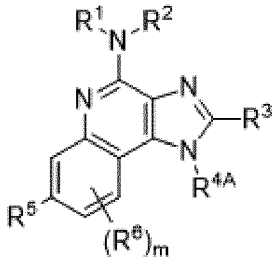


(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[11] В других вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (III):

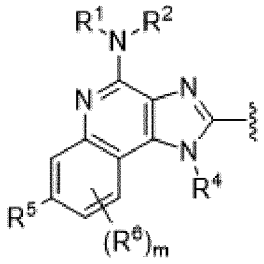


(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^{4A}, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[12] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (IV):

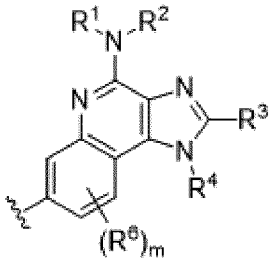


(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[13] В дополнительных вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (V):

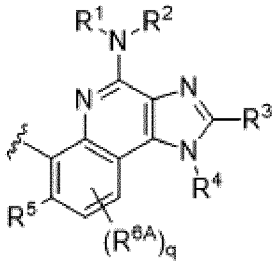


(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[14] В некоторых аспектах каждый D имеет структуру формулы (VI):

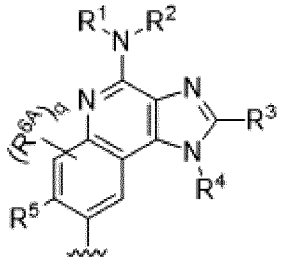


(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{6A} и q соответствуют определению в данном документе.

[15] В определенных вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (VII):

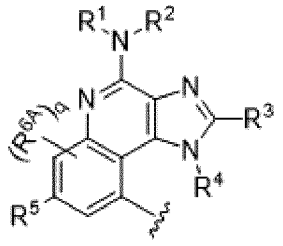


(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{6A} и q соответствуют определению в данном документе.

[16] В некоторых аспектах каждый D имеет структуру формулы (VIII):

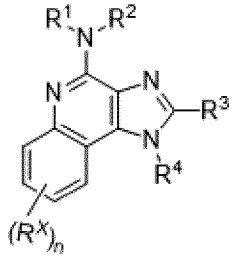


(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{6A} и q соответствуют определению в данном документе.

[17] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (A):

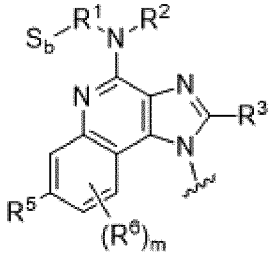


(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^X и n соответствуют определению в данном документе.

[18] В некоторых аспектах каждый D имеет структуру формулы (XI):

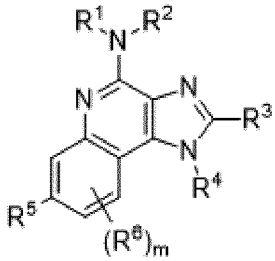


(XI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где S_b, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[19] В дополнительных аспектах в настоящем изобретении предложены соединения формулы (IX):

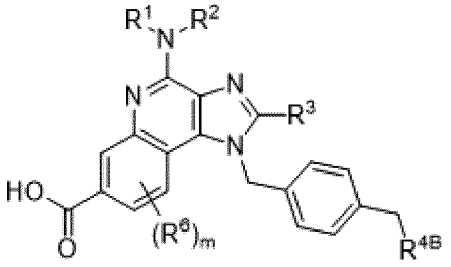


(IX)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

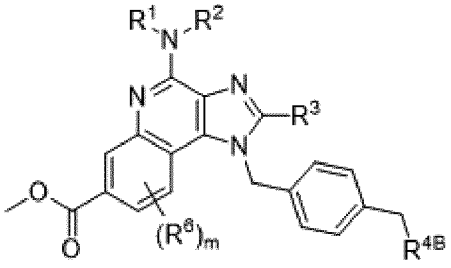
[20] В дополнительных аспектах в настоящем изобретении предложены соединения формулы (IX-A):


(IX-A)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где R^1, R^2, R^3, R^{4B}, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[21] В других аспектах в настоящем изобретении предложены соединения, имеющие структуру формулы (IX-B):


(IX-B)

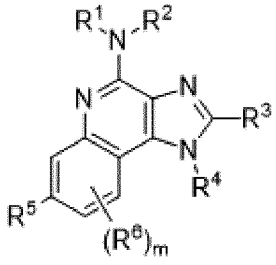
или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^{4B}, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[22] В других аспектах в настоящем изобретении предложены соединения, содержащие формулу L^1-D или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение по определению в данном документе; и

D имеет структуру формулы (X):


(X)

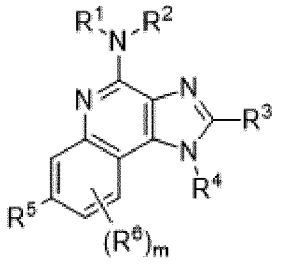
или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[23] В дополнительных аспектах в настоящем изобретении предложены соединения, содержащие формулу L^1-D или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение; и

D представляет собой соединение формулы (X):



(X)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и m соответствуют определению в данном документе.

[24] В дополнительных аспектах настоящего изобретения предложены способы получения и применения соединений по настоящему изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[25] **Фиг. 1** иллюстрирует ответы человеческих МКПК от одного донора на выбранные низкомолекулярные агонисты TLR7/8.

[26] **Фиг. 2** иллюстрирует средний ответ человеческих МКПК, выделенных от 3 доноров, на выбранные низкомолекулярные агонисты TLR7/8.

[27] **Фиг. 3** иллюстрирует ответы человеческих МКПК на выбранные агонисты TLR7/8, имеющие функциональную группу карбоновой кислоты (**S5b**, **S8b**, **S11b**) или сложного метилового эфира (**S5a**, **S8a**, **S11a**).

[28] **Фиг. 4** иллюстрирует ответы человеческих иммунных клеток на различные низкомолекулярные агонисты TLR7/8.

[29] **Фиг. 5** иллюстрирует ответы человеческих иммунных клеток на выбранные агонисты TLR7/8, имеющие функциональную группу карбоновой кислоты (**S18b**) или сложного метилового эфира (**S18a**).

[30] **Фиг. 6** иллюстрирует ответы человеческих иммунных клеток на различные агонисты TLR7/8, конъюгированные с нацеливающим антителом.

[31] **Фиг. 7** иллюстрирует ответы человеческих иммунных клеток на выбранные агонисты TLR7/8, имеющие функциональную группу карбоновой кислоты (**S18b**) или сложного метилового эфира (**S18a**), конъюгированные с нацеливающим антителом.

[32] **Фиг. 8** иллюстрирует ответы человеческих иммунных клеток на выбранные агонисты TLR7/8, имеющие функциональную группу карбоновой кислоты (**S14b, S18b, S76b**) или сложного метилового эфира (**S14a, S18a, S76a**), конъюгированные с нацеливающим антителом.

[33] **Фиг. 9** иллюстрирует сравнение уровня агрегации различных конъюгированных иммуностимулирующих ADC.

[34] **Фиг. 10** иллюстрирует противоопухолевые ответы мышей, несущих опухоли CT26, на обработку нацеленными на иммунные клетки конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S8a** или **S8b**.

[35] **Фиг. 11** иллюстрирует противоопухолевые ответы мышей, несущих опухоли CT26, на обработку нацеленными на иммунные клетки конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S14a** или **S14b**.

[36] **Фиг. 12** иллюстрирует противоопухолевые ответы мышей, несущих опухоли MC38, на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S8a**, **S8b**, **S18a** или **S18b**.

[37] **Фиг. 13** иллюстрирует противоопухолевые ответы мышей, несущих опухоли CT26, на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b** с нацеленным или ненацеленным антителом.

[38] **Фиг. 14** иллюстрирует противоопухолевые ответы мышей, несущих опухоли Renca, на обработку свободным лекарственным препаратом **S18a** и конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18a** и **S18b**.

[39] **Фиг. 15** иллюстрирует ответы цитокинов не несущих опухоли мышей на обработку свободным лекарственным препаратом **S18b** и конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4.

[40] **Фиг. 16** иллюстрирует ответ цитокинов не несущих опухоли мышей на обработку свободным лекарственным препаратом **S18b** и конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4.

[41] **Фиг. 17** иллюстрирует ответ цитокинов несущих опухоли CT26 мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, и с нацеленным или ненацеленным антителом.

[42] **Фиг. 18** иллюстрирует противоопухолевый ответ несущих CT26 мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, и с нацеленным или ненацеленным антителом.

[43] **Фиг. 19** иллюстрирует ответ цитокинов несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, в дозе 2 мг/кг.

[44] **Фиг. 20** иллюстрирует противоопухолевый ответ несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, в дозе 2 мг/кг.

[45] **Фиг. 21** иллюстрирует активацию in vitro человеческих иммунных клеток в ответ на конъюгаты антител к TLR7/8, связанные посредством положений N1 или C4.

[46] **Фиг. 22** иллюстрирует противоопухолевый ответ несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, при разных уровнях дозы.

[47] **Фиг. 23** иллюстрирует ответ цитокинов несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18b**, связанными посредством связи N1 или C4, при разных уровнях дозы.

[48] **Фиг. 24** иллюстрирует in vitro оценку селективности TLR7 в сравнении с TLR8 для различных низкомолекулярных агонистов TLR7/8 в клетках HEK Blue hTLR7 и TLR8.

[49] **Фиг. 25** иллюстрирует in vivo оценку селективности TLR7 в сравнении с TLR8 для различных низкомолекулярных агонистов TLR7/8 у мышей C57BL/6, несущих подкожные опухоли MC38.

[50] **Фиг. 26** иллюстрирует противоопухолевый ответ несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18a** с разными сайтами связывания и с группой ПЭГ в линкере или без нее.

[51] **Фиг. 27** иллюстрирует противоопухолевый ответ несущих опухоли Renca мышей на обработку конъюгатами антитело - лекарственный препарат **S18a**, связанных в позициях N1 или C4, с разными конфигурациями линкера, сайтами связывания и с группой ПЭГ в линкере или без нее.

[52] **На Фиг. 28** приведены размеры опухолей у мышей, обработанных комплексами нацеленное антитело - агонист TLR7/8.

[53] **На Фиг. 29** приведены ответы IL6 (вверху слева), IL1b (вверху справа), MIP1b (внизу слева) и TNFα (внизу справа) в человеческих мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), вызванные разными имидазохинолиновыми комплексами.

[54] **На Фиг. 30** обобщены данные по ответам цитокинов в человеческих иммунных клетках после обработки имидазохинолином. На верхней левой панели обобщены данные по уровням IL6 после обработки, на верхней правой панели обобщены данные по уровням TNFα после обработки, на нижней левой панели обобщены данные по уровням MCP1 после обработки и на нижней правой панели обобщены данные по уровням IP10 после обработки.

[55] **На Фиг. 31** обобщены данные по профилям размера опухолей в динамике по времени после имплантации опухолей у TLR7-положительных и TLR7-нокаутных мышей. На верхней левой панели обобщены данные по росту опухолей у TLR7-положительных мышей, на нижней левой панели обобщены данные по росту опухолей у TLR7-нокаутных мышей, а на правой панели обобщены данные по объему опухолей в день 36 после имплантации для всех мышей.

[56] **На Фиг. 32** приведены размеры опухолей у мышей, несущих опухоли Renca, после обработки агонистами TLR7/8.

[57] **На Фиг. 33** приведены объемы опухолей почки у необработанных мышей, мышей, обработанных имидазохинолиновым агонистом TLR в сочетании с нацеленным на опухоль антителом или изотипическим контролем.

[58] **На Фиг. 34** обобщены данные по объему опухолей почки у необработанных мышей, мышей, обработанных имидазохинолиновым агонистом TLR в C4-сочетании с нацеленным на опухоль антителом или изотипическим контролем.

[59] **На Фиг. 35** обобщены данные по объему опухолей CT26 у необработанных мышей, мышей, обработанных имидазохинолиновым агонистом TLR в N1-сочетании с нацеленным на опухоль антителом или изотипическим контролем.

[60] **На Фиг. 36** приведены объемы опухолей CT26 у необработанных мышей, мышей, обработанных имидазохинолиновым агонистом TLR в C4-сочетании с нацеленным на опухоль антителом или изотипическим контролем.

[61] **На Фиг. 37** обобщены данные по объему опухолей 4T1 у необработанных

мышей, мышей, обработанных чистым нацеленным на EphA2 антителом, и мышей, обработанных конъюгатом агониста TLR7/8 и нацеленного на EphA2 антитела.

[62] **На Фиг. 38** приведены объемы опухолей CT26 для необработанных мышей, мышей, обработанных одним нацеленным на опухоль и иммунные клетки антителом, мышей, обработанных ненацеленным изотипическим антителом, конъюгированным с агонистом TLR7/8, и мышей, обработанных агонистом TLR7/8, конъюгированным с нацеленным на опухоль и иммунные клетки антителом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[63] Многие раки являются иммуносупрессивными, активно ингибируют пролиферацию, сигнализацию и активность иммунных клеток, чтобы избежать выявления и цитотоксических ответов. Хотя некоторые агонисты TLR могут повторно активировать супрессированные раком иммунные клетки, широкое применение агонистов TLR часто ограничено дозолимитирующей токсичностью в результате системной индукции цитокинов. Продолжительная активация TLR, даже при небольших дозах агониста, может негативно влиять на связанные с иммунитетом нежелательные явления, включая ревматические и тиреоидные расстройства, а также тошноту, сыпь и общий дискомфорт.

[64] В данном документе предложены иммуностимулирующие конъюгаты антитело - лекарственный препарат (ADC), которые могут вызывать локализованный в целевых клетках иммунный ответ и, следовательно, имеют сниженную нецелевую токсичность, например, по сравнению с токсичностью, часто наблюдаемой при системном введении иммуностимулирующих соединений, таких как агонисты TLR. In vivo токсичность таких соединений часто связана с системной активацией цитокинов, что приводит как к целевым, так и нецелевым иммунным ответам. Описанные в данном документе ADC включают агонисты TLR7/8, которые могут обеспечивать селективную индукцию цитокинов, что может обеспечить определенные преимущества как для монотерапии, так и для комбинированной терапии ADC. Смотрите, например, Schiaffo et al., J. Med. Chem. 2014; 57: 339-347; и Shi et al., Med. Chem. Lett. 2012; 3: 501-504. Этот подход делает возможной специфическую активацию TLR, а также локализованное рекрутирование иммунных клеток, снижая вместе с тем системное высвобождение цитокинов и сопутствующие ему нежелательные явления и поддерживая активность.

Определения

[65] Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в настоящей заявке; также можно использовать другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие ссылки, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки. В случае противоречия

настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Когда данном документе используются торговые наименования, торговое наименование включает состав продукта, воспроизведенный лекарственный препарат и активный(е) фармацевтический(е) ингредиент(ы) продукта под этим торговым наименованием, если из контекста не следует иное.

[66] В контексте данного документа термины в единственном числе включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа включают ссылки на множественные объекты, если из контекста явно следует иное. Таким образом, например, ссылка на «линкер» включает ссылку на один или более таких линкеров, а ссылка на «клетку» включает ссылку на множество таких клеток.

[67] Термин «около» в отношении числа или числового диапазона означает, что указанные число или числовой диапазон являются приблизительными, например в пределах экспериментальной вариабельности и/или в статистической экспериментальной погрешности, и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться до ±10% от указанных числа или числового диапазона. В отношении композиции ADC, содержащей некоторый диапазон ADC, как описано в данном документе, среднее число соединений агониста TLR, конъюгированных с антителом в композиции, может представлять собой целое число или нецелое число, в частности, когда нагрузка антитела является частичной. Таким образом, термин «около», предшествующий средней нагрузке лекарственным препаратом, подразумевает охват ожидаемых вариаций нагрузки лекарственным препаратом в композиции ADC.

[68] В контексте данного документа термин «антитело» охватывает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), включая интактные антитела и антигенсвязывающие фрагменты, и их восстановленные формы, в которых разрушены одна или более межцепочечных дисульфидных связей, которые проявляют необходимую биологическую активность и при условии, что антигенсвязывающие фрагменты антител имеют необходимое число сайтов присоединения для необходимого числа присоединяемых групп, таких как линкер (L), как описано в данном документе. В некоторых аспектах линкеры присоединены посредством сукцинимида или гидролизованного сукцинимида к атомам серы остатков цистеина восстановленных межцепочечных дисульфидных связей и/или остатков цистеина, внесенных с помощью генетической инженерии. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, причем каждая пара имеет одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре вариабельные домены легкой и тяжелой цепей (VL и VH) вместе отвечают главным образом за связывание с антигеном. Вариабельные домены легкой цепи и тяжелой цепи состоят из каркасной области, прерываемой тремя гипервариабельными областями, также называемыми «определяющими комплементарность областями» или «CDR». Легкая цепь

и тяжелая цепь также содержат константные области, которые могут распознаваться иммунной системой и взаимодействовать с ней. (Смотрите, смотрите, например, Janeway et al., 2001, Immuno. Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Антитело включает любой его изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или подкласс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Антитело можно получать от любого подходящего вида. В некоторых аспектах антитело имеет человеческое или мышиное происхождение, а в некоторых аспектах антитело представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело. Антитела могут быт в разной степени фукозилированными или афукозилированными.

[69] «Интактное антитело» представляет собой антитело, которое содержит антигенсвязывающую вариабельную область, а также константные домены легкой цепи (C_L) и константные домены тяжелой цепи C_H1, C_H2, C_H3 м C_H4 в соответствии с классом антитела. Константные домены могут представлять собой константные домены с нативной последовательностью (например, человеческие константные домены человеческой с нативной последовательностью) или их варианты по аминокислотной последовательности.

[70] «Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, содержащую его антигенсвязывающую или вариабельную область. Фрагменты антител по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один остаток цистеина (природный или сконструированный), который обеспечивает сайт для присоединения линкера и/или соединения линкер - лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела включает Fab, Fab′ или $F(ab')_2$.

[71] В контексте данного документа термин «сконструированный остаток цистеина» или «eCys» относится к аминокислоте цистеину или ее производному, включенным в антитело. В таких аспектах один или более остатков eCys могут быть включены в антитело и, как правило, остатки eCys включены в тяжелую цепь или легкую цепь антитела. В общем случае включение остатка eCys в антитело осуществляют посредством мутагенеза последовательности нуклеиновой кислоты родительского антитела так, чтобы она кодировала один или более аминокислотных остатков с цистеином или его производным. Подходящие мутации включают замещение необходимого остатка в легкой или тяжелой цепи антитела цистеином или его производным, включение дополнительного цистеина или его производного в необходимое положение в легкой или тяжелой цепи антитела, а также добавление дополнительного цистеина или его производного в N- и/или C-конец необходимой легкой или тяжелой цепи. Дополнительную информацию можно найти в патенте США № 9000130, содержание которого в полном объеме включено в данный документ. Производные цистеина (Cys) включают, но не ограничиваются этим, бета-2-Cys, бета-3-Cys, гомоцистеин и N-метилцистеин.

[72] В некоторых вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению включают антитела, имеющие один или более сконструированных остатков цистеина

(eCys). В некоторых вариантах осуществления производные цистеина (Cys) включают, но не ограничиваются этим, бета-2-Cys, бета-3-Cys, гомоцистеин и N-метилцистеин.

[73] В некоторых вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению включают антитела, имеющие один или более сконструированных остатков лизина (eLys). В некоторых вариантах осуществления один или более нативных остатков лизина и/или остатков eLys присоединяют до конъюгации с промежуточным соединением лекарственный препарат - линкер (для образования ADC, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления активация включает приведение антитела в контакт с соединением, содержащим сложный сукцинимидиловый эфир и функциональную группу, выбранную из групп, состоящих из: малеимидо, пиридилдисульфидем и йодацетамидо.

[74] В контексте данного документа «антиген» может представлять собой фрагмент, с которым специфически связывается антитело.

[75] Термины «специфическое связывание» и «специфически связывается» означают, что антитело или фрагмент антитела селективным образом связывается со своим соответствующим целевым антигеном, но не с множеством других антигенов. Как правило, антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с аффинностью по меньшей мере около 1×10^{-7} М, например от 10^{-8} М до 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М или 10^{-12} М, и связывается с заданным антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает аффинность связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином), отличным от заданного антигена или близкородственного антигена.

[76] В контексте данного документа термин «аминокислота» относится к природным и неприродным, а также протеогенным аминокислотам. Типовые аминокислоты включают, но не ограничиваются этим, аланин, аргинин, аспарагиновую кислоту, аспарагин, гистидин, глицин, глутаминовую кислоту, глутамин, фенилаланин, лизин, лейцин, серин, тирозин, треонин, изолейцин, пролин, триптофан, валин, цистеин, метионин, орнитин, β-аланин, цитруллин, серин метиловый эфир, аспартат метиловый эфир, глутамат метиловый эфир, гомосерин метиловый эфир и N,N-диметиллизин.

[77] В контексте данного документа «сахарный фрагмент» относится к моносахаридной группе, например, пиранозы или фуранозы. Сахарный фрагмент может содержать гемиацеталь или карбоновую кислоту (от окисления подвешенной группы - CH_2OH). В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент имеет конформацию β-D. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент представляет собой группу глюкозы, глюкуроновой кислоты или маннозы.

[78] Термин «ингибировать» или «ингибирование» означает снижение на измеримое количество или полное предотвращение (например, 100% ингибирования).

[79] В контексте данного документа TLR7/8 может обозначать толл-подобный рецептор 7 и толл-подобный рецептор 8, только толл-подобный рецептор или только толл-подобный рецептор 8. Например, лиганд TLR7/8 может представлять собой лиганд TLR7, лиганд TLR8 или бифункциональный лиганд TLR7 и TLR8.

[80] Согласно определению в данном документе «агонист TLR7/8» включает любое соединение, проявляющее селективную активность в отношении TLR7/8. Типовые агонисты TLR7/8 могут проявлять активность (EC_{50}) в отношении TLR7/8, составляющую менее чем около 10 мкМ, менее чем около 5 мкМ, менее чем около 2 мкМ, менее чем около 1 мкМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 250 нМ, менее чем около 100 нМ или менее чем около 10 нМ по данным измерения в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 может демонстрировать селективность в отношении TLR7 по сравнению с TLR8 от около 3,5 раз до около 25 раз, например, от около 3,5 раз до около 15 раз, от около 10 раз до около 20 раз, от около 15 раз до около 25 раз, от около 3,5 раз до около 8 раз, от около 5 раз до около 12 раз, от около 8 раз до около 15 раз, от около 12 раз до около 18 раз, от около 15 раз до около 20 раз или от около 18 раз до около 25 раз. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 может демонстрировать селективность в отношении TLR8 по сравнению с TLR7 от около 3,5 раз до около 25 раз, например, от около 3,5 раз до около 15 раз, от около 10 раз до около 20 раз, от около 15 раз до около 25 раз, от около 3,5 раз до около 8 раз, от около 5 раз до около 12 раз, от около 8 раз до около 15 раз, от около 12 раз до около 18 раз, от около 15 раз до около 20 раз или от около 18 раз до около 25 раз.

[81] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ADC или его фармацевтически приемлемой соли (описанной в данном документе) или соединения (описанного в данном документе, например, соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли), которое является эффективным для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество ADC или соединения обеспечивает один или более из следующих биологических эффектов: уменьшение числа раковых клеток; уменьшение размера опухоли; ингибирование инфильтрации раковых клеток в периферические органы; ингибирование метастазирования опухоли; ингибирование, в некоторой степени, роста опухоли; и/или облегчение, в некоторой степени, одного или более симптомов, связанных с раком. В случае противораковой терапии эффективность в некоторых аспектах определяют по оценке времени до прогрессирования заболевания (ВПЗ) и/или определения частоты ответа (ЧО).

[82] Если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «существенный» или «существенно» относится к большинству, т. е. > 50% популяции, смеси или образца, как правило, более чем 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[83] Термины «внутриклеточно расщепляемый» или «внутриклеточное расщепление» относятся к метаболическим процессу или реакции, происходящим внутри клетки, когда клеточная машинерия действует на ADC или его фрагмент с последующим внутриклеточным высвобождением свободного лекарственного препарата из ADC или других его продуктов распада. Таким образом, фрагменты, получаемые в результате таких метаболических процесса или реакции, являются внутриклеточными метаболитами.

[84] Термины «рак» и «раковый» относятся к физиологическому состоянию или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. «Опухоль» содержит множество раковых клеток.

[85] В контексте данного документа «субъект» относится к индивиду, которому вводят ADC или агонист TLR7/8, описанный в данном документе. Примеры «субъекта» включают, но не ограничиваются этим, млекопитающее, такое как человек, крыса, мышь, морская свинка, отличный от человека примат, свинья, коза, корова, лошадь, собака, кошка, птицу и домашнюю птицу. Как правило, субъект представляет собой крысу, мышь, собаку, отличного от человека примата или человека. В некоторых аспектах субъект представляет собой человека.

[86] Термины «лечить» или «лечение», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к терапевтическому лечению и профилактическим мерам для предотвращения рецидива, при этом целью является подавление нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как, например, развитие или распространение рака. В целях настоящего изобретения благоприятные или необходимые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), выявляемые или невыявляемые. В некоторых аспектах «лечение» также означает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

[87] В контексте рака термин «лечение» включает любое или все из: ингибирования роста раковых клеток или опухоли; ингибирования репликации раковых клеток, уменьшение общей опухолевой нагрузки или уменьшение числа раковых клеток, и облегчение одного или более симптомов, связанных с заболеванием.

[88] В контексте данного документа термин «соль» относится к органическим или неорганическим солям соединения, такого как агонист TLR7/8 (например, соединения формулы (IX)), лекарственного звена (D) (например, соединения любой из формул (I)-(VIII)), линкера, промежуточного соединения лекарственный препарат - линкер (например, соединения формулы (X)) или ADC, например, описанных в данном документе. В некоторых аспектах соединение содержит по меньшей мере одну аминогруппу, и, соответственно, с аминогруппой могу быть образованы соли добавления кислот. Типовые соли включают, но не ограничиваются этим, такие соли, как сульфат, трифторацетат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *п*-толуолсульфонат и памоат (т. е. 1,1'-метилен-бис-(2-

гидрокси-3-нафтоат)). Соль может подразумевать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд родительского соединения. Кроме того, соль может иметь один или более одного заряженного атома в структуре. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью соли, могут присутствовать несколько противоионов. Следовательно, соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов. «Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль, которая подходит для введения субъекту, как описано в данном документе, и в некоторых аспектах включает соли, описанные в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002, перечень которых явным образом и в полном объеме включен посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ADC находятся в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения находятся в форме фармацевтически приемлемой соли.

[89] В контексте данного документа термин «таутомер» относится к соединениям, чьи структуры заметно отличаются по расположению атомов, но которые существуют в простом и быстром равновесии, при этом следует понимать, что предложенные в данном документе соединения могут быть изображены как разные таутомеры, а когда соединения имеют таутомерные формы, подразумевается, что все таутомерные формы входят в объем изобретения, при этом присвоение соединениям названий не исключает какой-либо таутомер.

[90] Термин «необязательно замещенный» относится к указанной группе, замещенной или незамещенной.

[91] Термин «алкил» относится к незамещенному линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, имеющему указанное число атомов углерода (например, «C_1-C_4 алкил», «C_1-C_6 алкил», «C_1-C_8 алкил» или «C_1-C_{10} алкил» имеют от 1 до 4, от 1 до 6, от 1 до 8 или от 1 до 10 атомов углерода, соответственно) и полученному путем удаления одного атома водорода из исходного алкана. Репрезентативные линейные «C_1-C_8 алкильные» группы включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил; тогда как разветвленные C_1-C_8 алкилы включают, но не ограничиваются этим, изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил и 2-метилбутил.

[92] Термин «алкилен» относится к двухвалентному незамещенному насыщенному линейному или разветвленному углеводороду с указанным числом атомов углерода (например, C_1- C_6 алкилен имеет от 1 до 6 атомов углерода), имеющему два одновалентных центра, полученных удалением двух атомов водорода с одного или двух разных атомов углерода исходного алкана. Алкиленовые группы могут быть замещены 1-6 фтор-группами, например, на углеродном остове (как -CHF- или -CF_2-) или на концевых атомах углерода линейных или разветвленных алкиленов (как -CHF_2 или -CF_3).

Алкиленовые группы включают, но не ограничиваются этим: метилен (-CH_2-), этилен (-CH_2CH_2-), н-пропилен (-$CH_2CH_2CH_2$-), н-пропилен (-$CH_2CH_2CH_2$-), н-бутилен (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), дифторметилен (-CF_2-), тетрафторэтилен (-CF_2CF_2-) и т. п.

[93] Термин «алкенил» относится к незамещенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и указанное число атомов углерода (например, «C_2-C_8 алкенил» или «C_2-C_{10} алкенил» имеют от 2 до 8 или от 2 до 10 атомов углерода, соответственно). Когда число атомов углерода не указано, алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода.

[94] Термин «алкинил» относится к незамещенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и указанное число атомов углерода (например, «C_2-C_8 алкинил» или «C_2-C_{10} алкинил» имеют от 2 до 8 или от 2 до 10 атомов углерода, соответственно). Когда число атомов углерода не указано, алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода.

[95] Термин «гетероалкил» относится к стабильному линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, имеющему указанное общее число атомов и по меньшей мере один (например, от 1 до 15) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N, Si и S. Атомы углерода и гетероатомы гетероалкильной группы могут быть окислены (например, с образованием кетонов, N-оксидов, сульфонов и т. п.), а атомы азота могут быть кватернизированными. Гетероатомы могут располагаться в любой внутренней позиции гетероалкильной группы и/или на любом конце гетероалкильной группы, включая концы разветвленных гетероалкильных групп), и/или в положении, в котором гетероалкильная группа присоединена к остатку молекулы. Гетероалкильные группы могут быть замещены 1-6 фтор-группами, например, на углеродном остове (как -CHF- или -CF_2-) или на концевых атомах углерода линейных или разветвленных гетероалкилов (как -CHF_2 или -CF_3). Примеры гетероалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, -CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-NH-CH_3, -CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$, -C(=O)-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_3, -C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$, -C(=O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_3, -C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_3, -O-CH_2-CH_2-CH_2-NH(CH_3), -O-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$, -O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_3, -O-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-CH_2-NH(CH_3), -O-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_3, -CH_2-S-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-S(O)-CH_3, -NH-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3, -CH_2-CH_2-O-CF_3 и -Si(CH_3)$_3$. Вплоть до двух гетероатомов могут быть последовательными, например, -CH_2-NH-OCH_3 и -CH_2-O-Si(CH_3)$_3$. Концевой полиэтиленгликолевый (ПЭГ) фрагмент представляет собой тип гетероалкильной группы.

[96] Термин «ацил» относится к алкильной, галогеналкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклильной группе по определению в данном документе, соединенной с остатком соединения C=O (карбонильной) группой.

[97] Термин «карбоксамидо» относится к группе -C(=O)NRR', где R и R'

независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклила по определению в данном документе.

[98] Термин «гетероалкилен» относится к двухвалентной незамещенной линейной или разветвленной группе, полученной из гетероалкила (по определению в данном документе). Примеры гетероалкиленовых групп включают, но не ограничиваются этим, -CH_2-CH_2-O-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-CF_2-, -CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -C(=O)-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_2- -C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-, -C(=O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-, -C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-NH-C(=O)-, -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-, -CH_2-CH_2-N^+(CH_3)$_2$-, -NH-CH_2-CH_2(NH_2)-CH_2- и -NH-CH_2-CH_2($NHCH_3$)-CH_2-. Двухвалентный полиэтиленгликолевый (ПЭГ) фрагмент представляет собой тип гетероалкиленовой группы.

[99] Термин «алкокси» относится к алкильной группе по определению в данном документе, которая присоединена к молекуле посредством атома кислорода. Например, алкоксигруппы включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

[100] Термин «алкилтио» относится к алкильной группе по определению в данном документе, которая присоединена к молекуле посредством атома серы. Например, алкилтиогруппы включают, но не ограничиваются этим, тиометил, тиоэтил, тио-н-пропил, тиоизопропил и т. п.

[101] Термин «галогеналкил» относится к незамещенному линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, имеющему указанное число атомов углерода (например, «C_1-C_4 алкил», «C_1-C_6 алкил», «C_1-C_8 алкил» или «C_1-C_{10} алкил» имеют от 1 до 4, от 1 до 6, от 1 до 8 или от 1 до 10 атомов углерода, соответственно), в котором по меньшей мере один атом водорода алкильной группы замещен галогеном (например, фтором, хлором, бромом или йодом). Когда число атомов углерода не указано, галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Репрезентативные C_{1-6} галогеналкильные группы включают, но не ограничиваются этим, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и 1-хлоризопропил.

[102] Термин «галогеналкокси» относится к галогеналкильной группе по определению в данном документе, которая присоединена к молекуле посредством атома кислорода. Например, галогеналкокси-группы включают, но не ограничиваются этим, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и 1,1,1-трифтор-2-метилпропокси.

[103] Термин «циклоалкил» относится к циклическому насыщенному или частично ненасыщенному углеводороду, имеющему указанное число атомов углерода (например, «C_{3-8} циклоалкил или «C_{3-6} циклоалкил» имеют от 3 до 8 или от 3 до 6 атомов углерода, соответственно). Когда число атомов углерода не указано, циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкильные группы включают мостиковые,

конденсированные и спирокольцевые системы, а также мостиковые бициклические системы, в которых одно кольцо является ароматическим, а другое является ненасыщенным. Репрезентативные «C_{3-6} циклоалкильные» группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[104] Термин «арил» относится к незамещенной одновалентной карбоциклической ароматической углеводородной группе из 6-10 атомов углерода, полученной путем удаления одного атома водорода с одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Арильные группы включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтил, антраценил, бифенил и т. п.

[105] Термин «гетероцикл» относится к насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой или множественной конденсированной кольцевой системе, включая мостиковые, конденсированные и спирокольцевые системы. Гетероциклы можно описать общим числом атомов в кольцевой системе, например, 3-10-членный гетероцикл имеет в целом от 3 до 10 кольцевых атомов. Этот термин включает одинарные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), содержащие от около 1 до 6 атомов углерода и от около 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в кольце. Кольце может быть замещено одной или более (например, 1, 2 или 3) оксо-группами, а атомы серы и азота также могут присутствовать в своих окисленных формах. Такие кольца включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых одно гетероциклическое кольцо (по определению выше) может быть конденсировано с одним или более гетероциклами (например, декагидронафтиридинил), карбоциклами (например, декагидрохинолил) или арилами. Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, когда это допустимо с точки зрения валентности. Следует понимать, что точка присоединения множественной конденсированной кольцевой системы (по определению выше для гетероцикла) может находиться в любом положении множественной конденсированной кольцевой системы, включая часть гетероцикла, арила и карбоцикла кольца. Следует понимать, что точка присоединения гетероцикла или гетероциклической множественной конденсированной кольцевой системы может находиться в любом подходящем атоме гетероцикла или гетероциклической множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Типовые гетероциклы включают, но не ограничиваются этим, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолинил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксолил и 1,4-бензодиоксанил.

[106] Термин «гетероарил» относится к ароматической углеводородной кольцевой системе с по меньшей мере одним гетероатомом в одном кольце или в пределах конденсированной кольцевой системы, выбранным из группы, состоящей из O, N и S. Кольцо или кольцевая система имеет 4n +2 электронов в конъюгированной π-системе, при этом все атомы, участвующие в конъюгированной π-системе, находятся в одной плоскости. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы имеют в целом 5-10 кольцевых атомов и 1, 2 или 3 гетероатома (и называются в данном документе «5-10-членным гетероарилом»). Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, имидазол, триазол, тиофен, фуран, пиррол, бензимидазол, пиразол, пиразин, пиридин, пиримидин и индол.

[107] Термин «гидроксил» относится к группе -OH.

[108] Термин «циано» относится к группе -CN.

[109] Термин «карбокси» относится к группе -C(=O)OH.

[110] Термин «оксо» относится к группе =O.

[111] Термин «алканоил» относится к алкильной группе по определению в данном документе, соединенной с остатком молекулы группой -C(=O). Типовые алканоильные группы включают, но не ограничиваются этим, ацетил, н-пропаноил и н-бутаноил.

[112] Термин «алканоилокси» относится к алкильной группе по определению в данном документе, соединенной с остатком молекулы группой -OC(=O). Типовые алканоилокси-группы включают, но не ограничиваются этим, ацетокси, н-пропаноилокси и н-бутаноилокси.

[113] Термин «алкоксикарбонил» относится к алкокси-группе по определению в данном документе, соединенной с группой -C(=O)- посредством атома кислорода алкокси (т. е. алкилэфирной группе).

[114] Термин «алкокситиокарбонил» относится к алкокси-группе по определению в данном документе, соединенной с группой C(=S)- посредством атома кислорода алкокси (т. е. алкилтиоэфирной группе).

[115] По определению в данном документе термин «карбамоил» относится к -C(=O)-$N(R)_2$, где «R» обозначает вариабельную замену.

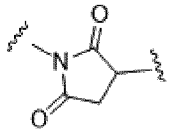
[116] По определению в данном документе термин «амидин» относится к C(=N)-$N(R)_2$, где «R» обозначает вариабельную замену.

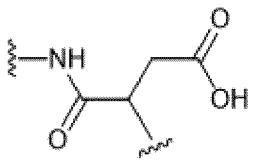
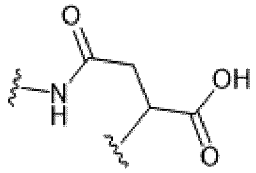
[117] По определению в данном документе термин «сульфон» относится к -$S(=O)_2$-R, где «R» обозначает вариабельную замену.

[118] По определению в данном документе термин «тион» относится к -C(=S)-R, где «R» обозначает вариабельную замену.

[119] Термины «арилалкил» и «циклоалкилалкил» относятся к арильной группе или циклоалкильной группе (по определению в данном документе), соединенной с остатком молекулы алкильной группой по определению в данном документе. Типовые арилалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, бензил и фенэтил. Типовые циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничиваются этим,

циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил и циклогексилэтил.

[120] Термин «сукцинимид», используемый как часть конъюгата антитело - лекарственный препарат (ADC), относится к:  .

[121] Термин «гидролизованный сукцинимид», используемый как часть конъюгата антитело - лекарственный препарат (ADC), относится к:  или  .

[122] В контексте данного документа термин «гидролизуемая группа» относится к фрагменту, который подвергается спонтанному гидролитическому расщеплению в конкретных условиях. Например, гидролизуемая группа может быть инертной в нейтральных и основных растворах, но может подвергаться гидролитическому расщеплению за дни, часы, минуты или секунды в кислых условиях. В некоторых случаях гидролизуемая группа сконструирована так, чтобы подвергаться гидролитическому расщеплению в конкретной физиологической среде, такой как кровь (например, периферическая кровь) или окислительные (например, лизосомальные) или восстановительные (например, цитоплазматические) внутриклеточные компартменты. В некоторых случаях гидролизуемая группа сконструирована для каталитического расщепления, например ферментами, присутствующими в конкретном организме (например, у человека) или конкретной ткани (например, метаболически активной ткани, такой как ткань печени, почки или головного мозга). Гидролизуемая группа может быть сконструирована для расщепления рядом ферментов или конкретным ферментом. Например, гидролизуемая группа может содержать олигопептид последовательности аргинин-аргинин-валин-аргинин, в отношении которого может иметь расщепляющую активность человеческий фурин. Гидролизуемая группа может быть сконструирована для расщепления в конкретной среде, такой как эндосомы или лизосомы человеческих клеток. В таких случаях гидролизуемая группа может быть стабильной за пределами среды, для расщепления в которой она сконструирована. Например, гидролизуемая группа может быть стабильной в кровотоке в периферической крови, но гидролитически расщепляться после поглощения клеткой. Примеры гидролизуемых групп включают фосфорорганические соединения, такие как эфиры фосфорной кислоты, тиофосфаты и дитиофосфаты, карбаматы, карбонаты, тиоэфиры, четвертичные амины, мочевины, дисульфиды, органосульфаты, диорганосульфаты, определенные амиды и сложные

эфиры, а также пептиды с сайтами расщепления протеазами.

[123] Специалистам в данной области будет понятно, что соединения, описанные в данном документе, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активной и рацемической формах.

[124] В контексте данного документа термин «свободный лекарственный препарат» относится к биологически активной молекуле, которая ковалентно не присоединена к антителу. Соответственно, свободный лекарственный препарат относится к соединению в том виде, в котором оно существует непосредственно после высвобождения из ADC. Механизм высвобождения может осуществляться через расщепляемый линкер в ADC или посредством внутриклеточного превращения или метаболизма ADC. В некоторых аспектах свободный лекарственный препарат является протонированным и/или может существовать в виде заряженного фрагмента. Свободный лекарственный препарат представляет собой фармакологически активную молекулу, которая способна обеспечивать необходимый биологический эффект. В некоторых вариантах осуществления фармакологически активная молекула представляет собой отдельный исходный лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления фармакологически активная молекула представляет собой исходный лекарственный препарат, связанный с компонентом или остатком ADC (например, компонентом линкера, сукцинимида, гидролизуемого сукцинимида и/или антитела, который подвергается последующему внутриклеточному метаболизму). В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат относится к соединению любой из формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, например, где один или более из X, Y, W, A и M отсутствуют. В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат относится к соединению формулы (IX). В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, описанному в публикации США № 2017/0217960, которая в полном объеме включена посредством ссылки.

[125] В контексте данного документа термин «лекарственное звено» относится к свободному лекарственному препарату, конъюгированному с антителом в ADC, как описано в данном документе.

Конъюгаты антитело - лекарственный препарат (ADC)

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

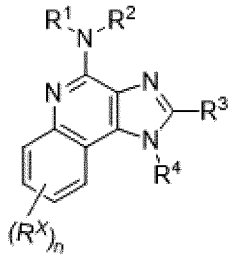
где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка

цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (A):



(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

каждый R^X (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения

к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления один R^X представляет собой R^5, а остальные R^X представляют собой R^6; где R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-S(O_2)R^K; и

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L. В контексте данного документа «остальные» группы R^X относятся к 0 или нижний индекс n-1 группам R^X, например, 0, 1, 2 или 3 группам R^X. Таким образом, когда нижний индекс n равен 0, остается ноль групп R^X; когда нижний индекс n равен 1, также остается ноль групп R^X; когда нижний индекс n равен 2, остается 1 группа R^X; когда нижний индекс n равен 3, остается 2 группы R^X; когда нижний индекс n равен 4, остается 3 группы R^X.

В некоторых вариантах осуществления один из R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^6, при наличии, независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B.

В некоторых вариантах осуществления только один из R^5 и R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^X, при наличии, независимо

выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления один из R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^X, при наличии, независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D представляет собой 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминный агонист TLR7/8.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

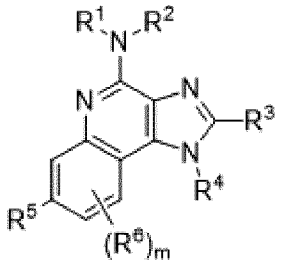
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (I):



(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6

алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

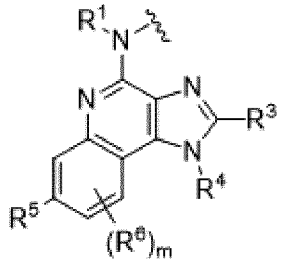
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6

алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

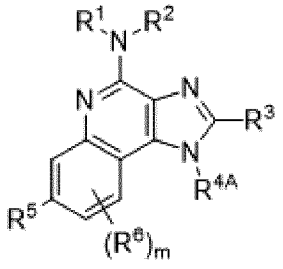
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными

галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b) C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

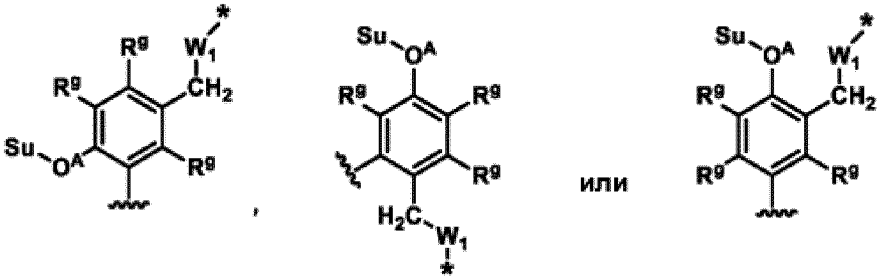
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

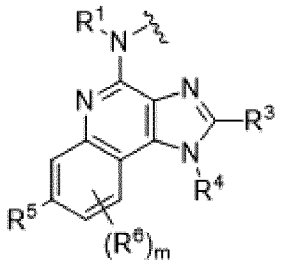
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

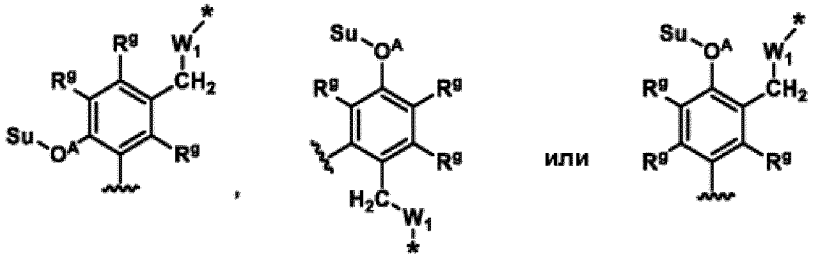
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

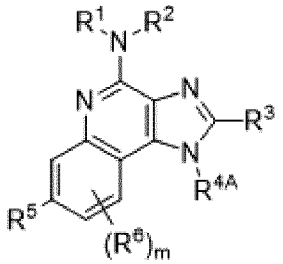
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b) C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6

алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-(A)$_a$-(W)$_w$-(Y)$_y$-(X)$_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

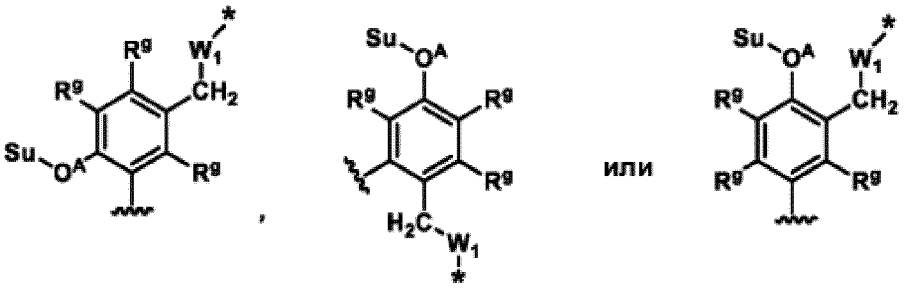
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

-O^A- представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

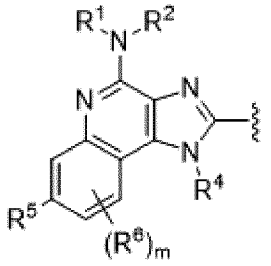
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (IV):



(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) -OC(=O)R^C;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -C(=O)NR^DR^E;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -$S(O_2)NR^GR^H$, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-$S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело -

лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-(A)$_a$-(W)$_w$-(Y)$_y$-(X)$_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

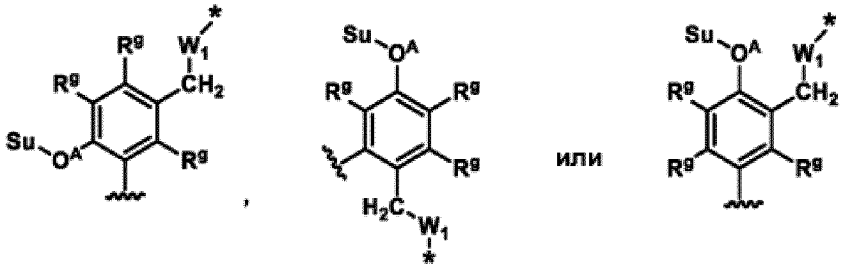
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

-O^A- представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

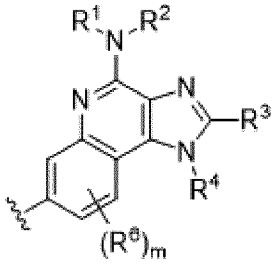
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (V):



(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6

алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) -OR^C или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

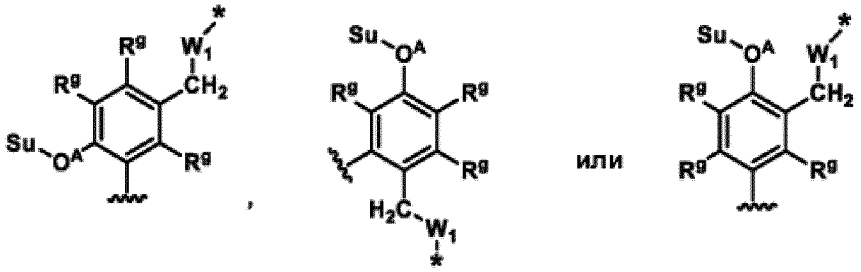
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен$)-NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен$)-NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

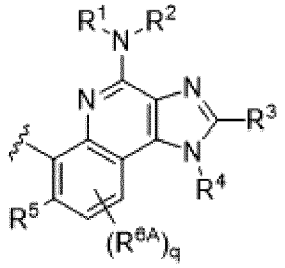
Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся

высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VI):



(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:
~~~

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-(A)$_a$-(W)$_w$-(Y)$_y$-(X)$_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

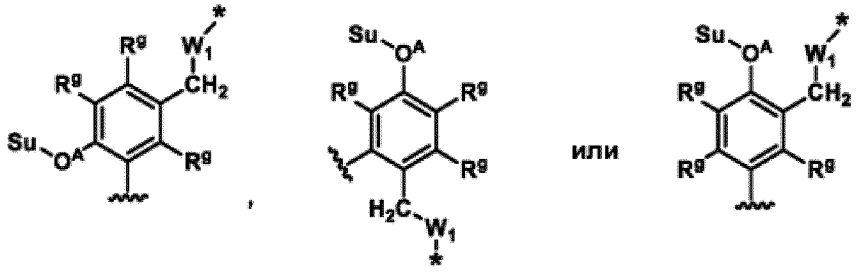
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

-O^A- представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-

C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

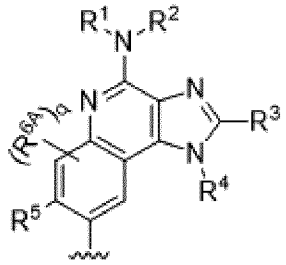
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VII):



(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-

C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и

арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

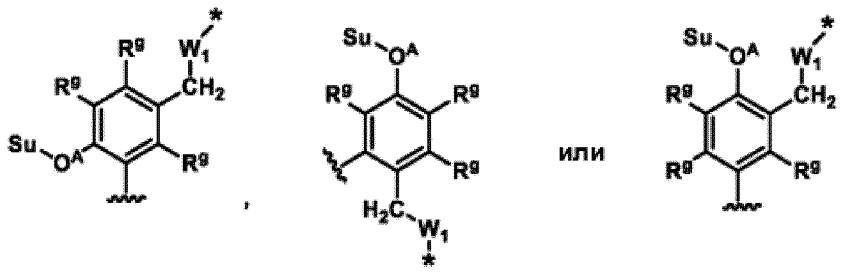
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

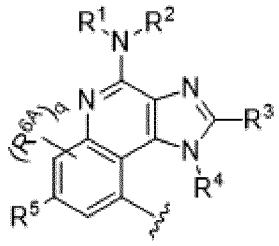
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VIII):



(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила,

фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) -OR^C или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-S(O_2)R^C;

(v) -OC(=O)R^C;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -C(=O)NR^DR^E;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-S(O_2)R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами, а другие R^G и R^H или R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-. В некоторых вариантах осуществления один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-.

В некоторых вариантах осуществления один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^I, R^J и R^K независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

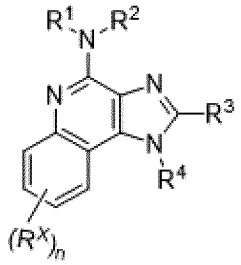
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (A):



(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

каждый R^X (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления один R^X представляет собой R^5, а остальные R^X представляют собой R^6; где R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K; и каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L. В контексте данного документа «остальные» группы R^X относятся к 0 или нижний индекс n-1 группам R^X, например, 0, 1, 2 или 3 группам R^X. Таким образом, когда нижний индекс n равен 0, остается ноль групп R^X; когда нижний индекс n равен 1, также остается ноль групп R^X; когда нижний индекс n равен 2, остается 1 группа R^X; когда нижний индекс n равен 3, остается 2 группы R^X; когда нижний индекс n равен 4, остается 3 группы R^X.

В некоторых вариантах осуществления один из R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другой R^6, при наличии, независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$.

В некоторых вариантах осуществления только один из R^5 и R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^X, при наличии, независимо

выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, $-S(O_3)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления один из R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^X, при наличии, независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D представляет собой 1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-аминный агонист TLR7/8.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

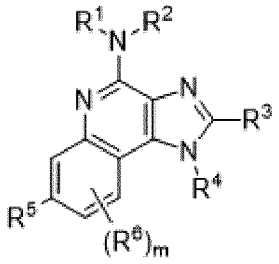
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (I):



(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; (c) -

$S(=O)_2R^C$; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; (f) $-C(=O)SR^C$; (g) $-C(=S)R^C$; (h) $-PO_3R^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (j), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного

фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

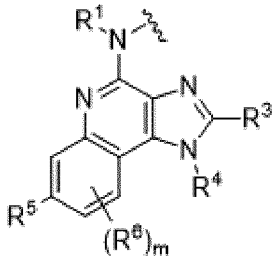
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6

алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; (c) $-S(=O)_2R^C$; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; (f) $-C(=O)SR^C$; (g) $-C(=S)R^C$; (h) $-PO_3R^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ -

$C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

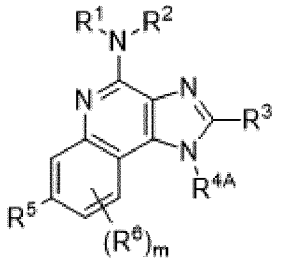
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b) C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C5-C¬9 моносахарида, C10-C18 дисахарида и C15-C27 трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

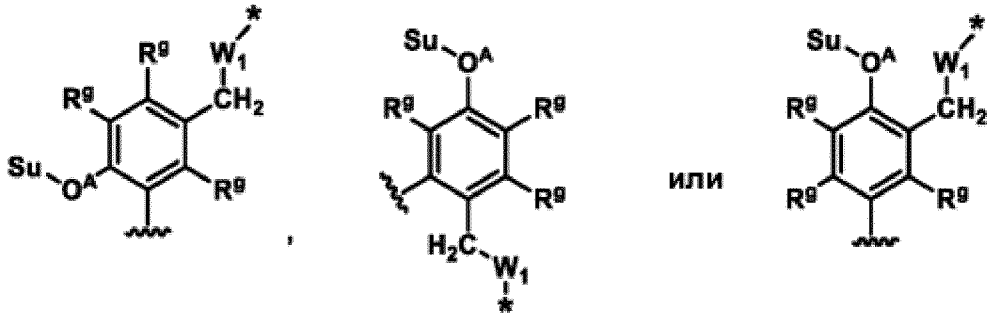
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

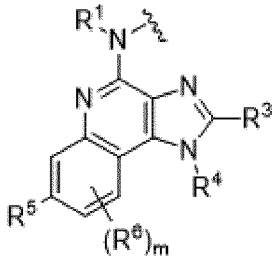
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C5-C¬9 моносахарида, C10-C18 дисахарида и C15-C27 трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-(A)$_a$-(W)$_w$-(Y)$_y$-(X)$_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

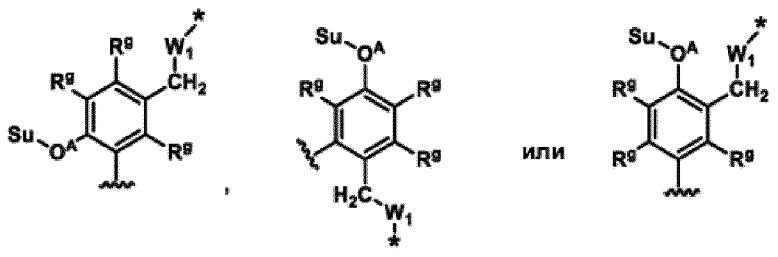
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

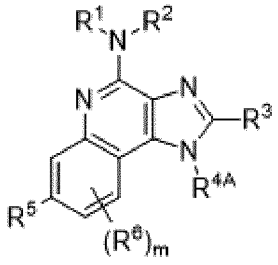
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b) C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6

алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

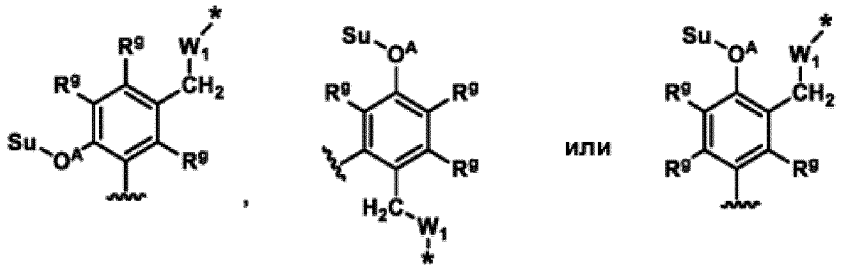
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^{A}-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^{g} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

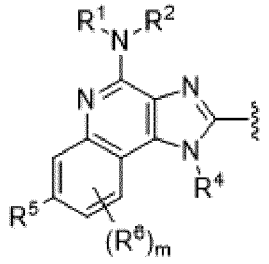
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (IV):



(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6

амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ - $C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-

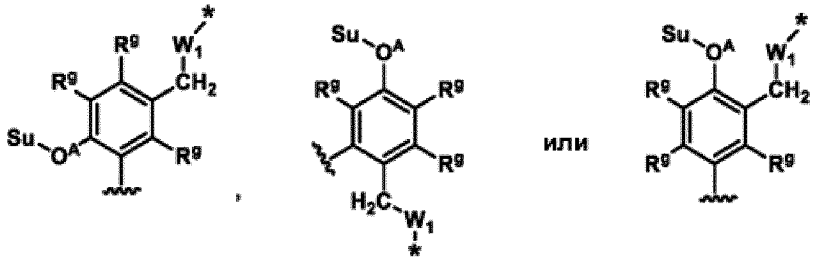
членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

~~~ представляет ковалентное присоединение к A или M;

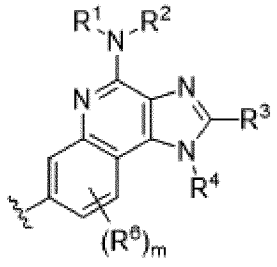
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (V):



(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-

10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$

или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

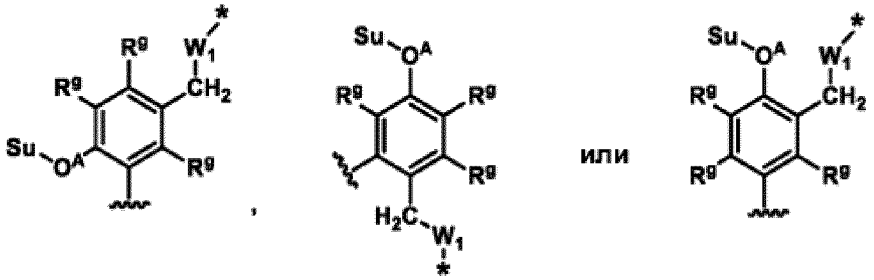
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

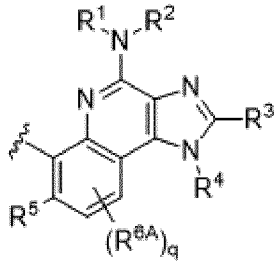
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VI):



(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -NO_2, -CN, -CF_3 -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J, -N(R^I)-S(O_2)R^K и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

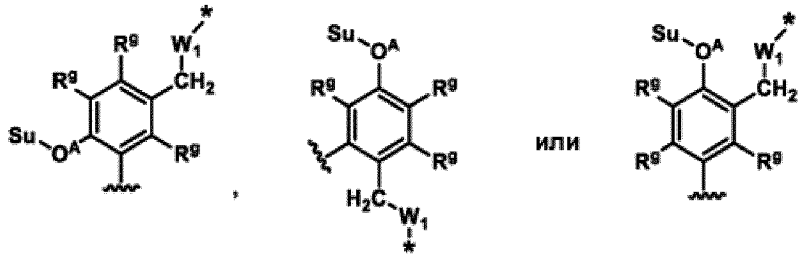
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

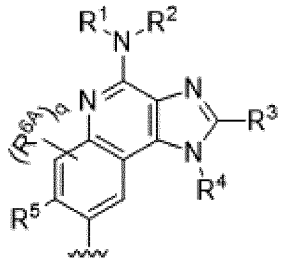
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VII):



(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-

C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[126] В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

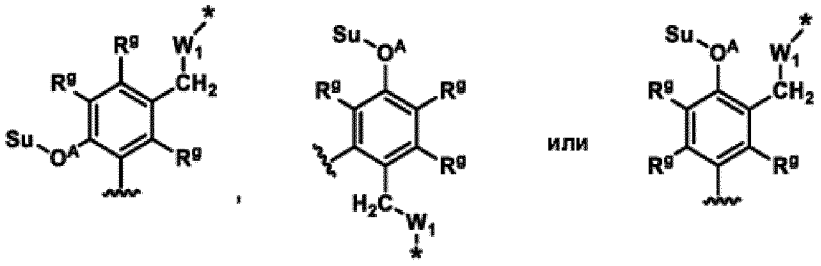
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

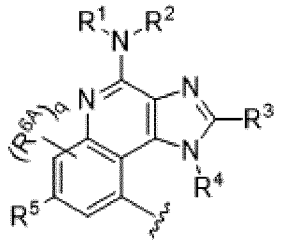
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VIII):



(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6

алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

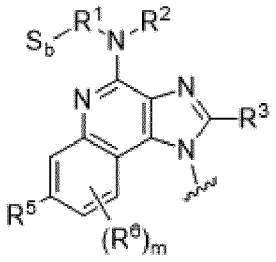
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (XI):



(XI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон и C_1-C_6 тион необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6

галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

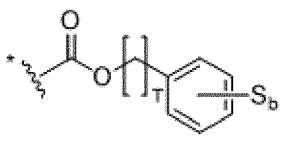
R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{115}-C_{27} трисахарида.

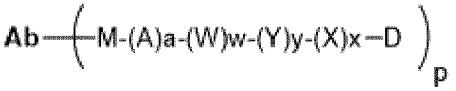
В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) S_b выбран из группы, состоящей из C_5-C_9 моносахарида и C_{10}-C_{18} дисахарида. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1-S_b представляет собой  , где нижний индекс T равен 1-6. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^3

выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI), R^5 имеет pH не более чем около 7,0, дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай или оба. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ и $-S(O_3)H$. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^5 представляет собой $-C(=O)OR^K$. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) нижний индекс m равен 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) линкер (L) содержит расщепляемую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) расщепляемая группа содержит гликозидную связь, пептидную связь, карбамат или четвертичный амин.

[127] В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами, а другие R^G и R^H или R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-. В некоторых вариантах осуществления один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-.

В некоторых вариантах осуществления один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другие R^I, R^J и R^K независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

[128] В некоторых вариантах осуществления предложен конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:



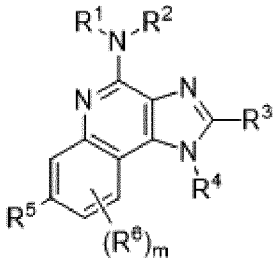
или ее фармацевтически приемлемой соли,

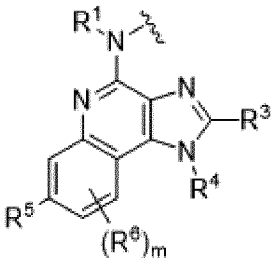
где:

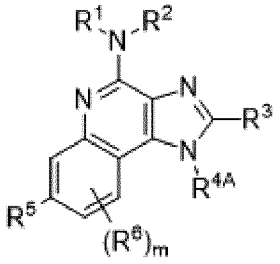
Ab представляет собой антитело;

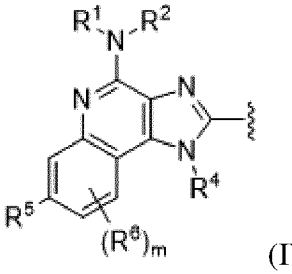
нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16;

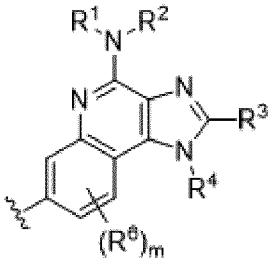
каждый D имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

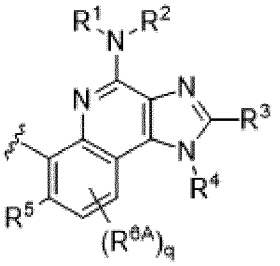

(I);

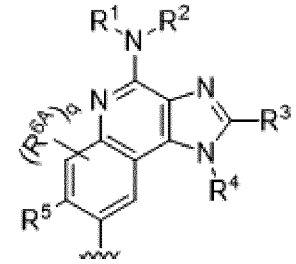

(II);

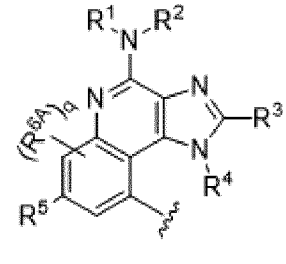

(III);

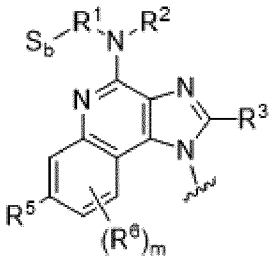

(IV);

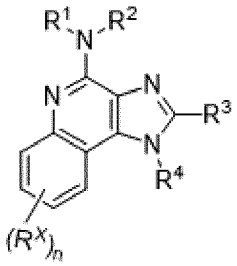

(V);


(VI);

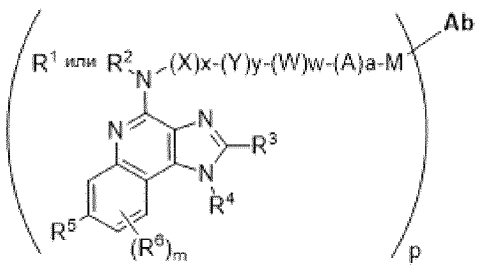

(VII);

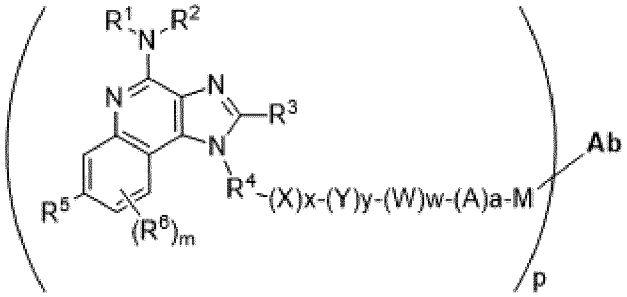

(VIII);

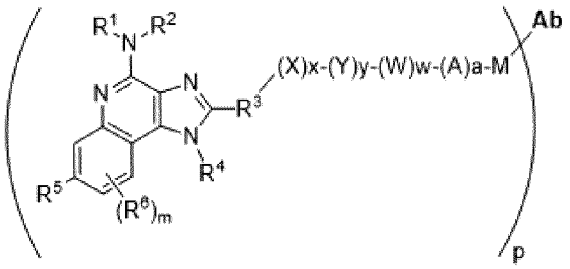

(XI); и


(A).

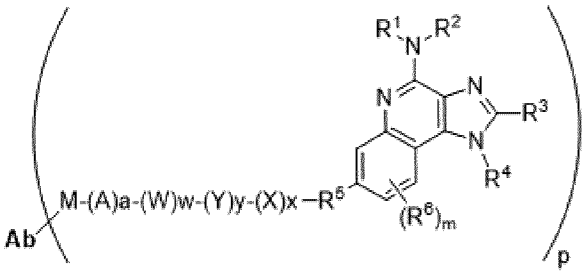
[129] В некоторых вариантах осуществления ADC выбран из группы, состоящей из:


,

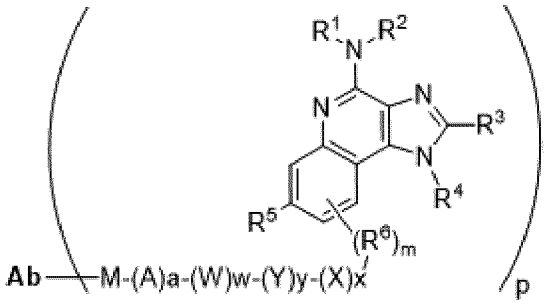

,



,

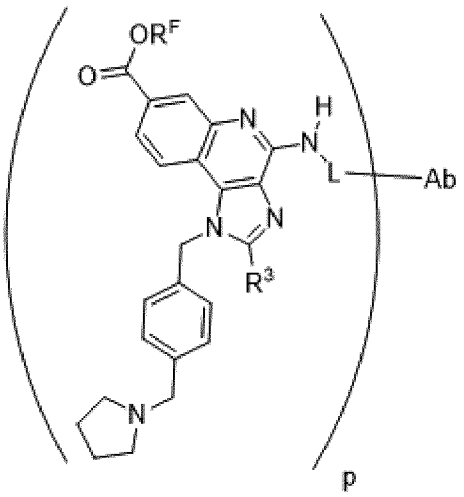


и

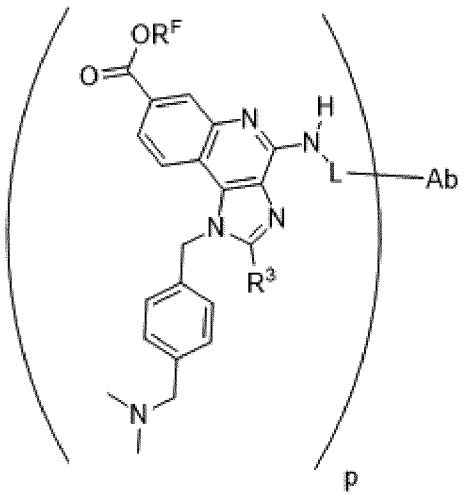


; или их фармацевтически приемлемой соли, где Ab представляет собой антитело, а остальные переменные соответствуют определению в данном документе.

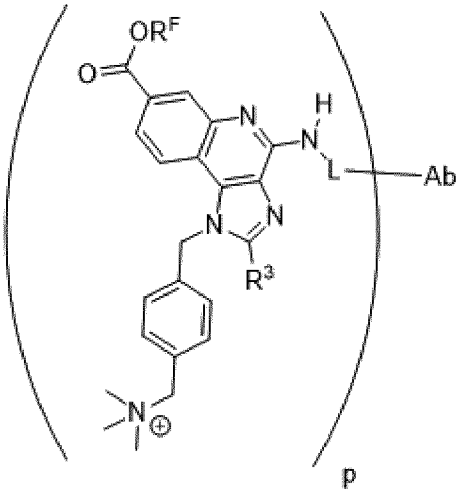
[130] В некоторых вариантах осуществления ADC выбран из группы, состоящей из:



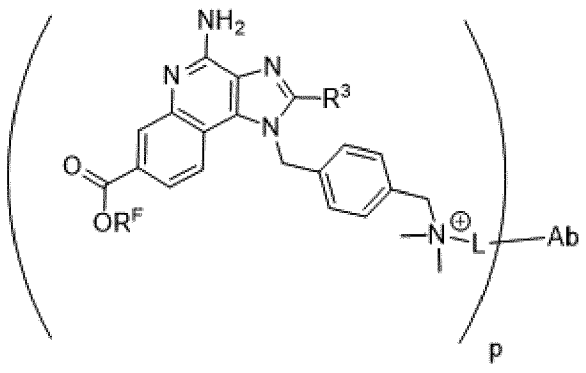
,



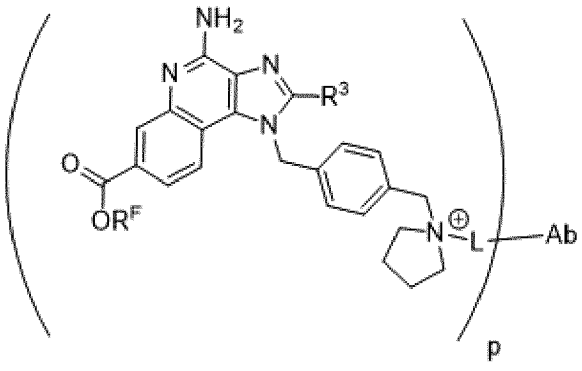
,



,



и



; или их фармацевтически приемлемой соли, где Ab представляет собой антитело, L представляет собой линкер, а R^3, R^F и нижний индекс p соответствуют определению в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ADC находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[131] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 8; от 4 до 12; или от 8 до 16. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p представляет собой четное число. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p равен 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 16. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p равен 2, 4, 6 или 8.

В некоторых вариантах осуществления каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина. В некоторых вариантах осуществления один или более остатков цистеина представляют собой сконструированные остатки цистеина. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток цистеина представляет собой сконструированный остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления один или более остатков цистеина представляют собой нативные остатки цистеина. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток цистеина представляет собой нативный остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления каждый атом серы принадлежит остатку цистеина из восстановленной межцепочечной дисульфидной связи.

В некоторых вариантах осуществления каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством ϵ-аминогруппы остатка лизина.

[132] В некоторых вариантах осуществления ADC способен высвобождать (i) компонент линкера, связанный с D; (ii) компонент антитела, который не подвергся последующему внутриклеточному метаболизму, связанный с L-D; и/или (iii) исходное соединение D, в виде свободного лекарственного препарата (по определению в данном документе). В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат высвобождается в предусмотренном участке действия, на который нацелено антитело. В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат высвобождается в пределах предусмотренного участка действия, на который нацелено антитело. В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат способен связываться с толл-подобным рецептором (TLR). В некоторых вариантах осуществления связывание свободного лекарственного препарата с TLR имеет агонистический эффект на

TLR. В некоторых вариантах осуществления связывание свободного лекарственного препарата с TLR вызывает иммуностимулирующий эффект.

Антитела

[133] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело является химерным. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

[134] В контексте данного документа термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных возникающих естественным образом мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими и направлены против одного антигенного сайта. Модификатор «моноклональное» указывает на характер антитела как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и его не следует трактовать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом.

[135] Применимые поликлональные антитела представляют собой гетерогенные популяции молекул антител, полученные из сыворотки иммунизированных животных. Применимые моноклональные антитела представляют собой гомогенные популяции антител к конкретной антигенной детерминанте (например, антигену раковой или иммунной клетки, белку, пептиду, углеводу, химическому веществу, нуклеиновой кислоте или их фрагментам). Моноклональное антитело (mAb) к представляющему интерес антигену можно получать, используя любую методику, известную в данной области техники, которая обеспечивает получение молекул антител с помощью непрерывных клеточных линий в культуре.

[136] Применимые моноклональные антитела включают, но не ограничиваются этим, человеческие моноклональные антитела, гуманизированные моноклональные антитела или химерные человеческо-мышиные (или других видов) моноклональные антитела. Антитела включают полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Человеческие моноклональные антитела можно получать любым из многочисленных способов, известных в данной области техники (например, Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; и Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16).

[137] В некоторых вариантах осуществления антитело включает функционально активный фрагмент, производное или аналог антитела, которое специфически связывается с целевыми клетками (например, антигенами раковых клеток) или другими антителами, связанными с раковыми клетками или матриксом. В этом отношении «функционально активный» означает, что фрагмент, производное или аналог способны специфически

связываться с целевыми клетками. Чтобы определить, какие последовательности CDR связывают антиген, как правило, используют синтетические пептиды, содержащие последовательности CDR, в анализе связывания с антигеном, проводимом любым методом анализа связывания, известным в данной области техники (например, анализ Biacore) (смотрите, 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. Immunology 125(3):961-969).

[138] Кроме того, применимыми антителами являются рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, содержащие как человеческие, так и нечеловеческие части, которые, как правило, получают, используя стандартные технологии рекомбинантных ДНК. Химерное антитело представляет собой молекулу, в которой разные части получены от разных видов животных, например, имеющую вариабельную область, полученную из мышиного моноклонального антитела, и константную область, полученную из человеческого иммуноглобулина. Смотрите, например, патент США № 4816567; и патент США № 4816397, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Гуманизированные антитела представляют собой молекулы антител от видов, отличных от человека, имеющие одну или более CDR от вида, отличного от человека, и каркасную область из молекулы человеческого иммуноглобулина. Смотрите, например, патент США № 5585089, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела можно получать с помощью технологий рекомбинантных ДНК, известных в данной области техники, например, используя способы, описанные в Международной публикации № WO 87/02671; Европейской патентной публикации № 0184187; Европейской патентной публикации № 0171496; Европейской патентной публикации № 0173494; Международной публикации № WO 86/01533; патенте США № 4816567; Европейской патентной публикации № 012023; Berter et al., 1988, Science 240:1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer. Res. 47:999-1005; Wood et al., 1985, Nature 314:446-449; и Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison, 1985, Science 229:1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214; U.S. Patent No. 5,225,539; Jones et al., 1986, Nature 321: 522-525; Verhoeyan et al., 1988, Science 239:1534; и Beidler et al., 1988, J. Immunol. 141:4053-4060; которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[139] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело получают, используя трансгенных мышей, которые не способны экспрессировать эндогенные гены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, но могут экспрессировать человеческие гены тяжелой и легкой цепей.

[140] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой

интактное или полностью восстановленное антитело. Термин «полностью восстановленное» относится к антителу, в котором все четыре межцепочечные дисульфидные связи были восстановлены для обеспечения восьми тиолов, которые можно присоединять к линкеру (L).

[141] Присоединение к антителу можно осуществлять посредством тиоэфирных связей из нативных и/или сконструированных остатков цистеина или из аминокислотного остатка, сконструированного для участия в реакции циклодобавления (такой как клик-реакция) с соответствующим линкерным промежуточным соединением. Смотрите, например, Maerle, et al., PLOS One 2019: 14(1); e0209860. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой интактное или полностью восстановленное антитело или представляет собой антитело, несущее сконструированную группу цистеина, которая модифицирована функциональной группой, которая может участвовать, например, в клик-химии или других реакциях циклодобавления для присоединения других компонентов ADC, как описано в данном документе (например, реакциях Дильса - Альдера или других видах [3+2] или [4+2] циклодобавления). Смотрите, например, Agard, et al., J. Am. Chem. Soc. Vol. 126, pp. 15046-15047 (2004); Laughlin, et al., Science, Vol. 320, pp. 664-667 (2008); Beatty, et al., ChemBioChem, Vol. 11, pp. 2092-2095 (2010); и Van Geel, et al., Bioconjug. Chem. Vol. 26, pp.2233-2242 (2015).

[142] Антитела, которые специфически связываются с антигеном раковой или иммунной клетки, доступны на коммерческой основе или получены любым способом, известным специалисту в данной области техники, таким как, например, методики химического синтеза или рекомбинантной экспрессии. Нуклеотидные последовательности, кодирующие антитела, которые специфически связываются с антигеном раковой или иммунной клетки, можно получить, например, из базы данных GenBank или подобной базы данных, литературных публикаций или путем рутинного клонирования и секвенирования.

[143] В некоторых вариантах осуществления антитело можно использовать для лечения рака (например, антитело, одобренное FDA и/или EMA). Антитела, которые специфически связываются с антигеном раковой или иммунной клетки, доступны на коммерческой основе или получены любым способом, известным специалисту в данной области техники, таким как, например, методики рекомбинантной экспрессии. Нуклеотидные последовательности, кодирующие антитела, которые специфически связываются с антигеном раковой или иммунной клетки, можно получить, например, из базы данных GenBank или подобной базы данных, литературных публикаций или путем рутинного клонирования и секвенирования.

[144] В некоторых вариантах осуществления антитело может быть сконструировано с возможностью связываться с поверхностным антигеном клетки. Антитело или комплекс, содержащий антитело, могут быть сконструированы с возможностью интернализации в клетке после связывания с поверхностным антигеном. Например, антитело или ADC, содержащий антитело, могут быть сконструированы с

возможностью эндоцитоза после связывания с поверхностным антигеном клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело (или ADC, содержащий антитело) сконструировано с возможностью интернализации в раковой клетке. В некоторых вариантах осуществления антитело (или ADC, содержащий антитело) сконструировано с возможностью интернализации в иммунной клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой опухолеассоциированный макрофаг. В некоторых вариантах осуществления поверхностный антиген представляет собой рецептор или рецепторный комплекс (например, экспрессируемый на лимфоцитах). В некоторых вариантах осуществления рецептор или рецепторный комплекс содержит член суперсемейства генов иммуноглобулина, член суперсемейства рецепторов TNF, интегрин, цитокиновый рецептор, хемокиновый рецептор, белок главного комплекса гистосовместимости, лектин или белок контроля комплемента, или другой экспрессируемый иммунными клетками поверхностный рецептор.

[145] В некоторых вариантах осуществления антитело сконструировано с возможностью специфически связываться с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело сконструировано с возможностью специфически связываться с антигеном иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген иммунной клетки представляет собой антиген опухолеассоциированного макрофага. В некоторых вариантах осуществления антитело сконструировано с возможностью специфически связываться с EphA2. Следует понимать, что компонент антитела в ADC представляет собой антитело в форме остатка так, что «Ab» в структурах ADC, описанных в данном документе, имеет структуру антитела.

[146] Неограничивающие примеры антител, которые можно использовать для лечения рака, и антител, которые специфически связываются с опухолеассоциированными антигенами, описаны в Franke, A. E., Sievers, E. L., and Scheinberg, D. A., “Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review” Cancer Biother Radiopharm. 2000,15, 459-76; Murray, J. L., “Monoclonal antibody treatment of solid tumors: a coming of age” Semin Oncol. 2000, 27, 64-70; Breitling, F., and Dubel, S., Recombinant Antibodies, John Wiley, and Sons, New York, 1998, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[147] Примеры антител, которые связываются с одним или более антигенами раковых клеток и антигенами иммунных клеток, приведены ниже.

[148] Неограничивающие примеры целевых антигенов и связанных с ними антител, применимых в лечении рака, и антител, которые специфически связываются с антигенами раковых клеток (также называемыми раковыми антигенами), включают ADAM12 (например, каталог № 14139-1-AP); ADAM9 (например, IMGC936); AFP (например, ThermoFisher, каталог № PA5-25959); AGR2 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-34517); AKAP-4 (например, каталог № PA5-52230); ALK (например, DLX521); ALPP (например, каталог № MA5-15652); ALPPL2 (например, каталог № PA5-22336); AMHR2 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-13902); андрогеновый рецептор (например,

ThermoFisher, каталог № MA5-13426); ANTXR1 (например, каталог № MA1-91702); ANXA1 (например, каталог № 71-3400); ARTN (например, ThermoFisher, каталог № PA5-47063); ASCT2 (например, идактамаб); Axl (например, BA3011; тилвестамаб); B7-DC (например, каталог № PA5-20344); B7-H3 (например, эноблитузумаб, омбуртамаб, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (например, каталог № 14-5949-82); B7-H6 (например, каталог № 12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (например, каталог № 14-9117-82); BCMA; BCR-ABL; BMPR2; BORIS; компонент комплемента C5 (например, BCD-148; CAN106); CA-125; CA19-9 (например, AbGn-7; MVT-5873); CA9 (например, гирентуксимаб); CALCR (смотрите, например, международную публикацию № WO 2015077826); CAMPATH-1 (например, алемтузумаб; ALLO-647; ANT1034); карциноэмбриональный антиген (например, арцитумомаб; цергутузумаб амуналейкин; лабетузумаб); CCNB1; CD112 (смотрите, например, публикацию США № 20100008928); CD115 (например, аксатилимаб; кабирализумаб; эмактузумаб); CD123 (например, BAY-943; CSL360); CD137 (например, ADG106; CTX-471); CD147 (например, гавилимомаб; метузумаб); CD155 (например, публикация США № 2018/0251548); CD19 (например, ALLO-501); CD20 (например, дивозилимаб; ибритутомаб тиуксетан); CD24 (смотрите, например, патент США № 8614301); CD244 (например, R&D AF1039); CD247 (например, AFM15); CD27 (например, варлилумаб); CD274 (например, адебрелимаб; атезолизумаб; гаривулимаб); CD3 (например, отеликсизумаб; визилизумаб); CD30 (например, иратумумаб); CD33 (например, линтузумаб; BI 836858; AMG 673); CD352 (например, SGN-CD352A); CD37 (например, лилотомаб; GEN3009); CD38 (например, фелзартамаб; AMG 424); CD3D; CD3E (например, форалумаб; теплизумаб); CD3G; CD45 (например, апамистамаб); CD47 (например, летаплимаб; магролимаб); CD48 (например, SGN-CD48A); CD5 (например, MAT 304; золимомаб аритокс); CD70 (например, кусатузумаб); CD74 (например, милатузумаб); CD79A (смотрите, например, международную публикацию № WO 2020252110); CD96; CD97; CD-262 (например, тигатузумаб); CDCP1 (например, RG7287); CDH17 (смотрите, например, международную публикацию № WO 2018115231); CDH3 (например, PCA062); CDH6 (например, HKT288); CEACAM1; CEACAM6; CLDN1 (например, INSERM анти-клаудин-1); CLDN16; CLDN18.1 (например, золбетуксимаб); CLDN18.2 (например, золбетуксимаб); CLDN19; CLDN2 (смотрите, например, международную публикацию № WO 2018123949); CLEC12A (например, теподитамаб); CLPTM1L; CSPG4 (например, патент США № 10822427); CXCR4 (например, улокуплумаб); CYP1B1; DCLK1 (смотрите, например, международную публикацию № WO 2018222675); DDR1; de2-7 EGFR (например, MAb 806); DPEP1; DPEP3; DPP4; DR4 (например, мапатумумаб); DSG2 (смотрите, например, патент США № 10836823); EGF; EGFR; эндосиалин (например, онтуксизумаб); ENPP1; EPCAM (например, адекатумумаб); рецепторы EPHA; EPHA2; ERBB2 (например, трастузумаб); ERBB3; ERVMER34_1; ETV6-AML (например, каталог № PA5-81865); FAS; FasL; Fas-розственный антиген 1; FBP; FGFR1 (например, RG7992); FGFR2 (например, опрутумаб); FGFR3 (например, вофатамаб); FGFR4 (например, MM-161); FLT3 (например, 4G8SDIEM); FN; FN1; FOLR1

(например, фарлетузумаб); FSHR; FucGM1 (например, BMS-986012); FZD5; FZD8; G250; GAGE; GD2 (например, динутуксимаб); GD3 (например, митумомаб); GITR (например, рагифилимаб); GloboH; GM2 (например, BIW-8962); GM3 (например, ракотумомаб); gp100; GPA33 (например, KRN330); GPC3 (например, кодритузумаб); gpNMB (например, глембатумумаб); GPR87; GUCY2C (например, индусатумаб); HAS3; HAVCR2; HLA-E; HLA-F; HLA-G (например, TTX-080); HPV E6 E7; hTERT; ICAM1; IDO1; IFNAR1 (например, фаралимомаб); IFNAR2; IL13Ra2; IL1RAP (например, ниданилимаб); IL-21R (например, PF-05230900); IL-5R (например, бенрализумаб); ITGAV (например, абитузумаб); ITGB6; ITGB8; KISS1R; L1CAM (например, JCAR023); LAG-3 (например, энцелимаб); LAMP1; LCK; легумаин; LMP2; LY6G6D (например, PA5-23303); LY9 (например, PA5-95601); LYPD1 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-26749); MAD-CT-1; MAD-CT-2; MAGEA1 (например, каталог № MA5-11338); MAGEA3 (например, ThermoFisher, каталог № 60054-1-IG); MAGEA4 (например, каталог № MA5-26117); MAGEC2 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-64010); MELTF (например, ThermoFisher, каталог № H00004241-M04A); MerTk (например, DS5MMER, каталог № 12-5751-82); металлопротеиназу; MFSD13A; MICA (например, 1E2C8, каталог № 66384-1-IG); MICB (например, каталог № MA5-29422); Mincle (например, OTI2A8, каталог № TA505101); MLANA (например, каталог № MA5-15237); ML-IAP (например, 88C570, ThermoFisher, каталог № 40958); MSLN (например, 5B2, каталог № MA5-11918); MUC1 (например, MH1 (CT2), ThermoFisher, каталог № MA5-11202); MUC5AC (например, 45M1, каталог № MA5-12178); MYCN (например, NCM-II 100, ThermoFisher, каталог № MA1-170); NA17; NCAM1 (например, ThermoFisher, каталог № MA5-11563); нектин-4 (например, энфортумаб); NOX1 (например, каталог № PA5-103220); NT5E (например, 7G2, ThermoFisher, каталог № 41-0200); NY-BR-1 (например, NY-BR-1 No. 2, каталог № MA5-12645); NY-ESO-1 (например, E978m, каталог № 35-6200); OX40 (например, ABM193); OY-TES1; p53; p53mutant; PAP; PAX3 (например, GT1210, ThermoFisher, каталог № MA5-31583); PAX5; PDGFR-B (например, ринукумаб); PDPN (например, ThermoFisher, каталог № 14-5381-82); PLAVl; PMSA; полисиаловую кислоту (смотрите, например, Watzlawik et al. J Nat Sci. 2015; 1(8):e141); PR1; PROM1 (например, каталог № 14-1331-82); PSA (например, ThermoFisher, каталог № PA1-38514; Daniels-Wells et al. BMC Cancer 2013; 13:195); PSCA (например, AGS-1C4D4); PSMA (например, BAY 2315497); PTK7 (например, кофетузумаб); PVRIG; мутант Ras (например, Shin et al. Sci Adv. 2020; 6(3):eaay2174); RET (например, WO2020210551); RGS5 (например, TF-TA503075); RhoC (например, ThermoFisher Catalog PA5-77866); ROR1 (например, цирмтузумаб); ROR2 (например, BA3021); ROS1 (например, WO 2019107671); транслокационные точки разрыва при саркоме; SART3 (например, TF 18025-1-AP); сиалиловый антиген Thomsen-nouveau (например, Eavarone et al. PLoS One. 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (смотрите, например, Angata et al. Trends Pharmacol Sci. 2015; 36(10): 645-660); SIRPa (например, каталог № 17-1729-42); SIRPg (например, PA5-104381); SIT1 (например, PA5-53825); SLAMF7 (например, элотузумаб); SLC10A2 (например, ThermoFisher, каталог №

PA5-18990); SLC12A2 (например, ThermoFisher, каталог № 13884-1-AP); SLC17A2 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-106752); SLC38A1 (например, ThermoFisher, каталог № 12039-1-AP); SLC39A5 (например, ThermoFisher, каталог № MA5-27260); SLC39A6 (например, ладиратузумаб); SLC44A4 (например, ASG-5ME); SLC6A15 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-52586); SLC6A6 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-53431); SLC7A11 (например, ThermoFisher, каталог № PA1-16893); SLC7A5; sLe; SLITRK6 (например, сиртратумаб); белок спермиев 17 (например, BS-5754R); SSX2 (например, ThermoFisher, каталог № MA5-24971); сурвивин (например, PA1-16836); TACSTD2 (например, PA5-47074); TAG-72 (например, MA1-25956); танасцин; TF (например, тизотумаб); Tie3; TLR2/4/1 (например, томаралимаб); TM4SF5 (например, 18239-1-AP); TMEM132A (например, каталог № PA5-62524); TMEM40 (например, PA5-60636); TMPRSS11D (например, PA5-30927); Tn; TNFRSF12 (например, BAY-356); TRAIL (например, каталог № 12-9927-42); TRAIL1; TRP-2 (например, PA5-52736); ULBP1/2/3/4/5/6 (например, PA5-82302); uPAR (например, ATN-658); UPK1B (например, ThermoFisher, каталог № PA5-56863); UPK2 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-60318); UPK3B (например, ThermoFisher, каталог № PA5-52696); VEGF (например, GNR-011); VEGFR2 (например, гентуксимаб); VSIR (например, ThermoFisher, каталог № PA5-52493); WT1 (например, ThermoFisher, каталог № MA5-32215); и XAGE1 (например, ThermoFisher, каталог № PA5-46413).

[149] Неограничивающие примеры целевых антигенов и связанных с ними антител, которые специфически связываются с антигенами иммунных клеток, включают Axl (например, BA3011; тилвестамаб); B7-1 (например, галиксимаб); B7-2 (например, каталог № 12-0862-82); B7-DC (например, каталог № PA5-20344); B7-H3 (например, эноблитузумаб, омбуртамаб, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (например, каталог № 14-5949-82); B7-H6 (например, каталог № 12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (например, каталог № 14-9117-82); BCMA; компонент комплемента C5 (например, BCD-148; CAN106); CCR4 (например, AT008; могамулизумаб-kpkc); CCR8 (например, JTX-1811); CD112 (смотрите, например, публикацию США № 20100008928); CD115 (например, аксатилимаб; кабирализумаб; эмактузумаб); CD123 (например, BAY-943; CSL360); CD137 (например, ADG106; CTX-471); CD155 (например, публикация США № 2018/0251548); CD163 (например, TBI 304H); CD19 (например, ALLO-501); CD2 (например, BTI-322; сиплизумаб); CD20 (например, дивозилимаб; ибритутомаб); CD24 (смотрите, например, патент США № 8614301); CD244 (например, R&D AF1039); CD247 (например, AFM15); CD25 (например, базиликсимаб); CD27 (например, варлилумаб); CD274 (например, адебрелимаб; атезолизумаб; гаривулимаб); CD278 (например, феладилимаб; вопрателимаб); CD28 (например, REGN5668); CD3 (например, отеликсизумаб; визилизумаб); CD30 (например, иратумумаб); CD30L (смотрите, например, патент США № 9926373); CD32 (например, mAb 2B6); CD33 (например, линтузумаб; BI 836858; AMG 673); CD352 (например, SGN-CD352A); CD37 (например, лилотомаб; GEN3009); CD38 (например, фелзартамаб; AMG 424); CD3D; CD3E (например, форалумаб; теплизумаб);

CD3G; CD40 (например, дацетузумаб; лукатумумаб); CD44 (например, RG7356); CD45 (например, апамистамаб); CD47 (например, летаплимаб; магролимаб); CD48 (например, SGN-CD48A); CD5 (например, MAT 304; золимомаб аритокс); CD70 (например, кусатузумаб); CD74 (например, милатузумаб); CD79A (смотрите, например, международную публикацию № WO 2020252110); CD83 (например, CBT004); CD97; CD262 (например, тигатузумаб); CLEC12A (например, теподитамаб); CTLA4 (например, ипилимумаб); CXCR4 (например, улокуплумаб); DCIR; DCSIGN (смотрите, например, международную публикацию № WO 2018134389); дектин 1 (смотрите, например, патент США № 9045542); дектин 2 (например, ThermoFisher, каталог № MA5-16250); DR4 (например, мапатумумаб); эндосиалин (например, онтуксизумаб); FasL; FLT3 (например, 4G8SDIEM); GITR (например, рагифилимаб); HAVCR2; HLA-DR; HLA-E; HLA-F; HLA-G (например, TTX-080); ICAM1; IDO1; IFNAR1 (например, фаралимомаб); IFNAR2; IL1RAP (например, ниданилимаб); IL-21R (например, PF-05230900); IL-5R (например, бенрализумаб); LAG-3 (например, энцелимаб); LAMP1; LAYN; LCK; LILRB2; LILRB4; MerTk (например, DS5MMER, каталог № 12-5751-82); MICA (например, 1E2C8, каталог № 66384-1-IG); MICB (например, каталог № MA5-29422); Mincle (например, OTI2A8, каталог № TA505101); MRC1 (например, ThermoFisher, каталог № 12-2061-82); OX40 (например, ABM193); PD-1 (например, балстилимаб; будигалимаб; гептанолимаб); PVRIG; сиалиловый антиген Thomsen-nouveau (например, Eavarone et al. PLoS One, 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (смотрите, например, Angata et al. Trends Pharmacol Sci. 2015; 36(10): 645-660);); SIRPa (например, каталог № 17-1729-42); SIRPg (например, PA5-104381); SIT1 (например, PA5-53825); SLAMF7 (например, элотузумаб); TIGIT (например, этигилимаб); TLR2/4/1 (например, томаралимаб); Trem2 (например, PY314); Tyrol; ULBP1/2/3/4/5/6 (например, PA5-82302); uPAR (например, ATN-658); и VSIR (например, ThermoFisher, каталог № PA5-52493).

[150] Неограничивающие примеры целевых антигенов и связанных с ними антител, которые специфически связываются с антигенами стромальных клеток, включают FAP (например, сибротузумаб); IFNAR1 (например, фаралимомаб); и IFNAR2.

[151] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой ненацеленное антитело, например, несвязывающее или контрольное антитело.

[152] В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в данном документе, связывается с EphA2. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 80% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 88% или по меньшей мере на 94% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых

вариантах осуществления антитело содержит CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 89% или по меньшей мере на 94% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 85% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 88% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело к EphA2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95% по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к EphA2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антитело к EphA2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления антитело к EphA2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или SEQ ID NO: 16, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой h1C1 или 1C1. SEQ ID NO: 1-17 приведены в **ТАБЛИЦЕ 1** ниже.

ТАБЛИЦА 1

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	h1C1 CDR-H1	HYMMA
2	h1C1 CDR-H2	RIGPSGGPTHYADSVKG
3	h1C1 CDR-H3	YDSGYDYVAVAGPAEYFQH
4	h1C1 CDR-L1	RASQSISTWLA
5	h1C1 CDR-L2	KASNLHT

6	h1C1 CDR-L3	QQYNSYSRT
7	h1C1 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSS
8	h1C1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPG KAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDF ATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIK
9	h1C1 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	h1C1 HC v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
11	h1C1 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPG

		KAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDF ATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
12	h1C1 mIgG2a HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPP PEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEG LHNHHTTKSFSRTPGK
13	h1C1 mIgG2a HC v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPP PEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEG LHNHHTTKSFSRTPG
14	h1C1 mIgG2a LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPG KAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDF ATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI

		VKSFNRNEC
15	h1C1 mIgG2a LALAPG HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPGK
16	h1C1 mIgG2a LALAPG HC v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQ APGKGLEWVSRIGPSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYVAVAGPAEYFQHW GQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCP APNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQD WMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPG
17	h1C1 mIgG2a LALAPG LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPG KAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDF ATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC

Линкеры

[153] Как описано в данном документе, линкеры (L) представляют собой необязательные группы, которые соединяют D с Ab.

[154] В некоторых вариантах осуществления линкер (L) содержит расщепляемую

группу. Расщепляемая группа может быть сконструирована с возможностью расщепления конкретными ферментами или в конкретных физиологических условиях. Будучи связанными с нацеливающими антителами, которые обуславливают связывание с конкретными клетками или тканями или поглощение ими, такие линкеры (L) могут гарантировать специфическое в отношении локации высвобождение нагрузки. Например, расщепляемая группа может быть сконструирована с возможностью расщепления при низком pH, обычно характерном для опухолевого микроокружения; или в окисляющей среде, присущей лизосомам и некоторым эндосомам. Примеры таких расщепляемых групп могут включать сложные ортоэфиры, кетали, ацетали, гидразоны, имины и амиды малеиновой кислоты.

[155] Расщепляемая группа может быть сконструирована с возможностью ферментативного расщепления. Когда ферменты для такого расщепления локализованы в конкретных тканях, клетках или субклеточных компартментах, расщепляемая группа может демонстрировать специфическое в отношении локации расщепление, тем самым предотвращая высвобождение нагрузки за пределами необходимых локаций. Примеры таких расщепляемых групп включают сайты расщепления протеазами и гидролазами. В некоторых случаях расщепляемая группа включает расщепляемую гликозидную группу. В некоторых случаях расщепляемая гликозидная группа включает β -D-глюкуронид, β -D-галактозу, β -D-глюкозу, β -D-ксилозу, гексамальтозу, β -L-гулозу, β -L-аллозу, β -маннозо-6-фосфат, β -L-фукозу, α-E-маннозу, β -D-фукозу, 6-дезокси-β-D-глюкозу, β-маннозо-6-фосфат, лактозу, мальтозу, целлобиозу, гентиобиозу, мальтотриозу, β-D-GlcNAc и β-D-GalNAc. Например, расщепляемая группа может содержать сайты расщепления β-глукуронизады или α-маннозидазы лизосомальными β-глукуронизадами или α-маннозидазами, делая тем самым линкер инертным (L) перед лизосомальным поглощением и расщеплением после лизосомального поглощения. В некоторых случаях расщепляемая группа содержит ферментативно расщепляемую гликозидную связь, пептидную связь, карбамат или четвертичный амин. В некоторых случаях фермент для такого расщепления связан с раковой клеткой, например как внеклеточный катепсин.

[156] Линкер (L) может быть подобран для тканевой, клеточной или субклеточной локализации. В некоторых случаях линкер (L) является липофильным, тем самым способствуя эндоцитарному поглощению при нахождении вблизи целевой клетки. Например, в определенных вариантах осуществления, описанных в данном документе, линкер (L) содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), незаряженные и неполярные пептиды и/или другие проникающие через мембрану группы.

[157] В некоторых вариантах осуществления линкер (L) имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

нижний индекс x равен 0 или 1;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

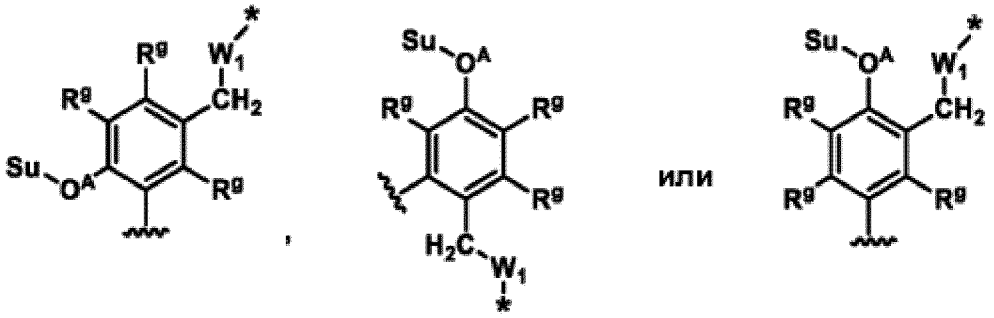
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

нижний индекс a равен 0 или 1;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^{A}-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^{g} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W_1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

~~~ представляет ковалентное присоединение к A или M;

* представляет ковалентное присоединение к Y, X или D;

нижний индекс w равен 0 или 1;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент; и

нижний индекс y равен 0 или 1.

[158] В некоторых вариантах осуществления линкер (L) имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

нижний индекс x равен 0 или 1;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6}
~~~

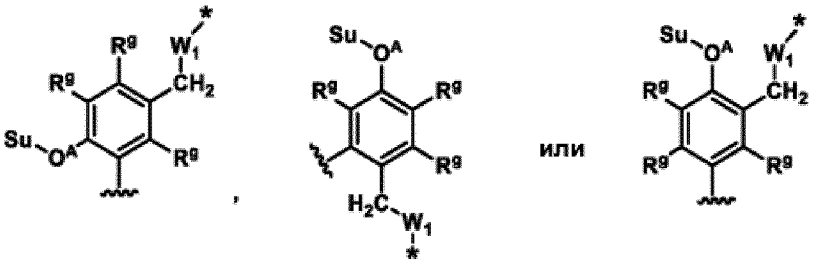
алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

нижний индекс a равен 0 или 1;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^{A}-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^{g} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W_1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

* представляет ковалентное присоединение к Y, X или D;

нижний индекс w равен 0 или 1;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент; и

нижний индекс y равен 0 или 1.

[159] В некоторых вариантах осуществления $-O^{A}-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь. В некоторых вариантах осуществления гликозидная связь обеспечивает сайт расщепления β-глюкуронидазой или α-маннозидазой. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления β-глюкуронидазой расщепляется человеческой лизосомальной β-глюкуронидазой. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления α-маннозидазой расщепляется человеческой лизосомальной α-маннозидазой.

[160] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс a равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс a равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс w равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс w равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс y равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс y равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы a+y+w=1. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы a+y+w=2. В некоторых вариантах

осуществления нижние индексы a+y+w=3. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы a+y+w=0. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы x+a+y+w=0 (т. е. линкер (L) представляет собой M).

[161] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C_1-C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C_1-C_3 алкилен. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 3-4-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой *-CH_2-$N(CH_2CH_3)$-, где * представляет точку ковалентного присоединения к D.

[162] В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-10} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{4-10} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-20} алкилен, замещенный одним R^{a1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-10} алкилен, замещенный одним R^{a1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-10} алкилен, замещенный одним R^{a1}.

[163] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из:

C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой =O. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)O(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах осуществления один случай R^{a1} представляет собой -$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления один случай R^{a1} представляет собой -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления один случай R^{a1} представляет собой -(C_{1-2} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-20} алкилен, замещенный 1 или 2 R^{a1}, каждый из которых представляет собой =O.

[164] В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{d1} и R^{e1} представляет собой водород, а другой из R^{d1} и R^{e1} представляет собой C_{1-3} алкил. В

некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой метил.

[165] В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-20} алкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-10} алкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{2-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C_{4-10} алкилен.

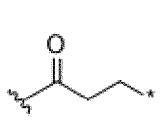
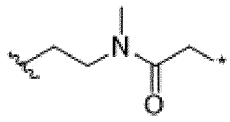
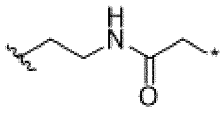
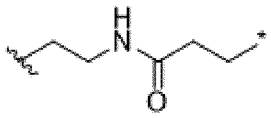
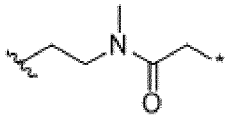
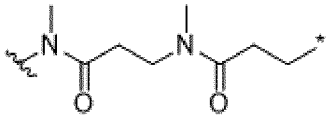
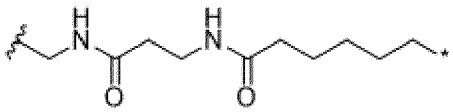
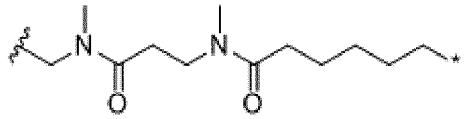
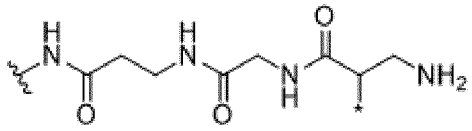
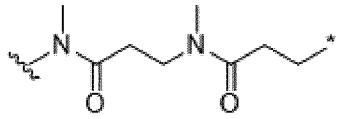
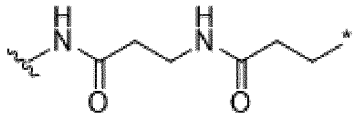
[166] В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-20-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-8-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-20-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-12-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-8-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}.

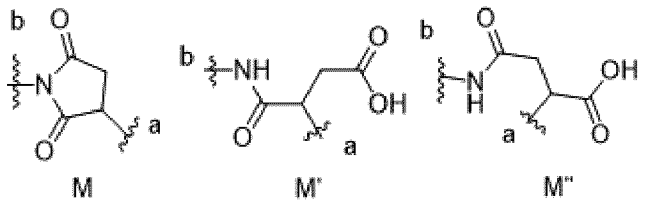
[167] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из:

C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -C(=O)O(C_{1-6} алкила). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой -$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой -C(=O)(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b1} представляет собой -C(=O)O(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах осуществления один случай R^{b1} представляет собой -$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления один случай R^{b1} представляет

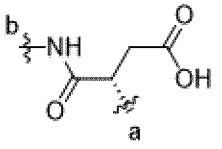
собой -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления один случай R^{b1} представляет собой -(C_{1-2} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$.

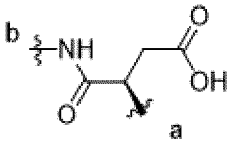
[168] В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{d1} и R^{e1} представляет собой водород, а другой из R^{d1} и R^{e1} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой метил.

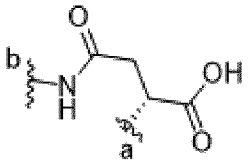
[169] В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-20-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 2-12-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-8-членный гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления A выбран из группы, состоящей из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и , где представляет ковалентное присоединение к W, Y, X или D, а * представляет ковалентную связь с M. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой сукцинимид. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой гидролизованный сукцинимид. следует понимать, что гидролизованный сукцинимид может существовать в двух региоизомерных формах. Эти формы проиллюстрированы ниже для гидролиза M, где структуры, представляющие региоизомеры, полученные в результате этого гидролиза, имеют формулы M' и M'’; при этом волнистая линия a указывает точку ковалентного присоединения к антителу, а волнистая линия b указывает точку ковалентного присоединения к A.

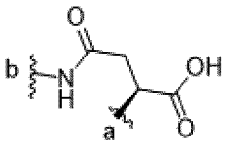


.

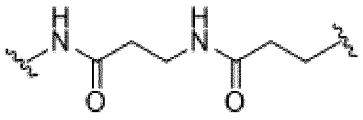
[170] В некоторых вариантах осуществления M' представляет собой 

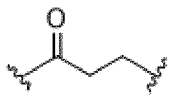
. В некоторых вариантах осуществления M' представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления M" представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления M" представляет собой 

.

[171] В некоторых вариантах осуществления M представляет собой триазол. В некоторых вариантах осуществления M представляет собой амид. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой от ПЭГ4 до ПЭГ12. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой от ПЭГ4 до ПЭГ8. Репрезентативные группы A включают, но не ограничиваются этим: 

и 

.

[172] В некоторых вариантах осуществления M представляет собой метилкетон.

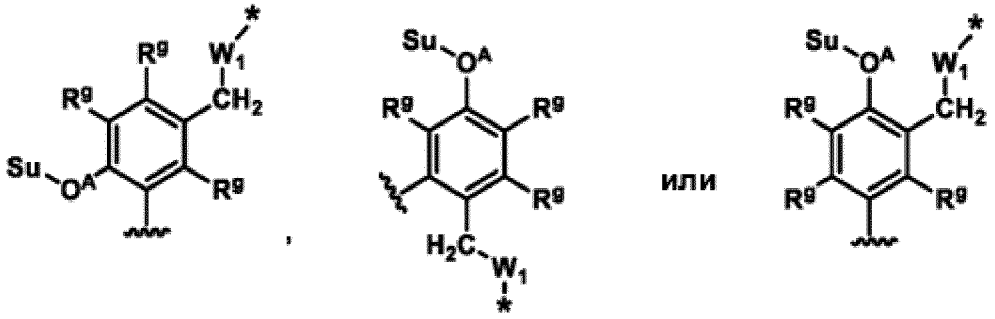
[173] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс w равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс w равен 1.

[174] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой одну природную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пептид, содержащий 2-12 аминокислот, при этом каждая аминокислота независимо является природной или неприродной аминокислотой. В некоторых вариантах осуществления каждая аминокислота независимо является природной аминокислотой. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой дипептид. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой трипептид. В некоторых вариантах

осуществления W представляет собой тетрапептид. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пентапептид. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой гексапептид. В некоторых вариантах осуществления W составляет 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления каждая аминокислота W независимо выбрана из группы, состоящей из валина, аланина, β-аланина, глицина, лизина, лейцина, фенилаланина, пролина, аспарагиновой кислоты, серина, глутаминовой кислоты, гомосерина метилового эфира, аспартата метилового эфира, N,N-диметиллизина, аргинина, валина-аланина, валина-цитруллина, фенилаланина-лизина и цитруллина. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой аспарагиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой лизин. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой глицин. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой аспартата метиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N,N-диметиллизин. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой гомосерина метиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой серин. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой валин-аланин.

[175] В некоторых вариантах осуществления W составляет 1-12 аминокислот; и при этом связь между W и X^B или между W и Y ферментативно расщепляется опухолеассоциированной протеазой. В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированная протеаза представляет собой катепсин. В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированная протеаза представляет собой катепсин B, C или D.

[176] В некоторых вариантах осуществления W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

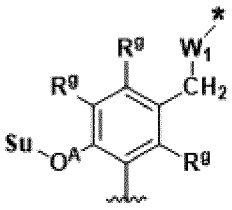
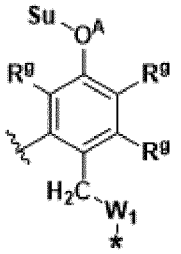
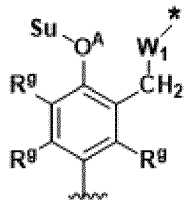
W_1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M; и

* представляет ковалентное присоединение к Y, X или D.

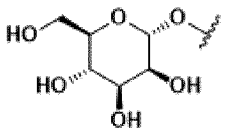
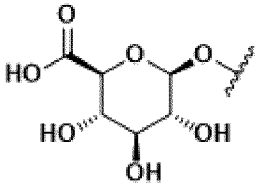
В некоторых вариантах осуществления $-O^A-$ представляет атом кислорода или

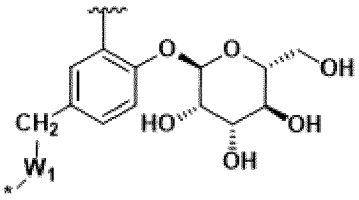
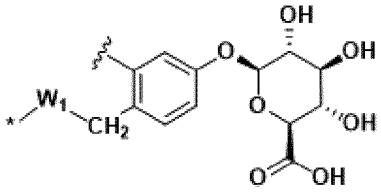
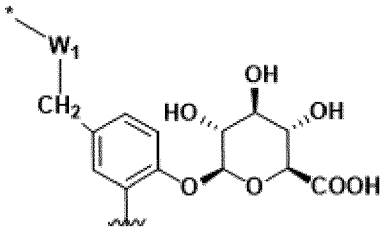
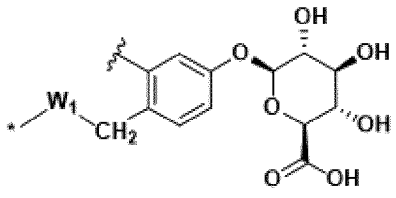
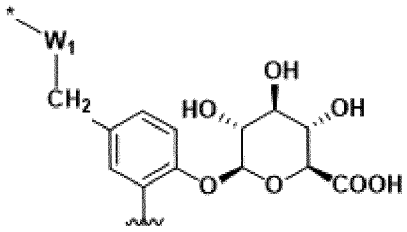
гликозидную связь. В некоторых вариантах осуществления гликозидная связь обеспечивает сайт расщепления β-глюкуронидазой или α-маннозидазой. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления β-глюкуронидазой или α-маннозидазой расщепляется человеческой лизосомальной β-глюкуронидазой или человеческой лизосомальной α-маннозидазой.

[177] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  .

[178] В некоторых вариантах осуществления каждый R^g представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один R^g представляет собой водород, а остальные R^g независимо представляют собой галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2. В некоторых вариантах осуществления два R^g представляют собой водород, а оставшийся R^g представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2.

[179] В некоторых вариантах осуществления один R^g представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, -CF_3, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или -NO_2, а другие R^g представляют собой водород.

[180] В некоторых вариантах осуществления O^A-Su заряжен нейтрально при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления O^A-Su представляет собой маннозу. В некоторых вариантах осуществления O^A-Su представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления O^A-Su представляет собой карбоксилатный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления O^A-Su представляет собой глюкуроновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления O^A-Su представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  или  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  .

[181] В некоторых вариантах осуществления W_1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления W_1 представляет собой *-C(=O)-O-. В некоторых вариантах осуществления W_1 отсутствует или представляет собой *-O-C(=O)-. В некоторых вариантах осуществления W_1 представляет собой *-O-C(=O)-.

[182] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит расщепляемое звено. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой расщепляемое звено. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пептидное расщепляемое звено. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой глюкуронидное расщепляемое звено.

[183] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс a равен 0.

[184] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс y равен 0. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс y равен 1.

[185] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент или не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой не самоуничтожающийся фрагмент.

[186] Не самоуничтожающийся фрагмент представляет собой фрагмент, для которого необходимо ферментативное расщепление, и в котором часть или вся группа остается связанной с лекарственным звеном после отщепления от ADC с образованием, тем самым, свободного лекарственного препарата. Примеры не самоуничтожающегося фрагмента включают, но не ограничиваются этим: -глицин- и -глицин-глицин. Когда ADC, имеющий Y -глицин- или -глицин-глицин, подвергается ферментативному расщеплению (например, ассоциированной с раковой клеткой протеазой или ассоциированной с лимфоцитами протеазой), лекарственное звено отщепляется от ADC так, что свободный лекарственный препарат содержит группу глицина или глицин-глицина из Y. В некоторых вариантах осуществления в целевой клетке или вблизи нее происходит независимая реакция гидролиза, дополнительно отщепляя группу глицина или глицин-глицина от свободного лекарственного препарата. Например, ADC с не самоуничтожающимся линкером с PAB, необязательно замещенным 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано и нитро, может подвергаться ферментативному отщеплению линкера (например, ассоциированной с раковой клеткой протеазой или ассоциированной с лимфоцитами протеазой) с высвобождением свободного лекарственного препарата, который содержит необязательно замещенный PAB. Это соединение может дополнительно подвергаться 1,6-элиминации PAB с удалением любой части Y из свободного лекарственного препарата. Смотрите, например, Told et al., 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872. В некоторых вариантах осуществления ферментативное расщепление не самоуничтожающегося фрагмента, описанного в данном документе, не влечет за собой какие-либо дополнительные этапы гидролиза.

[187] Самоуничтожающийся фрагмент относится к бифункциональному химическому фрагменту, который способен ковалентно связывать вместе два разнесенных химических фрагмента в нормально стабильную трехчастную молекулу. Самоуничтожающийся фрагмент будет спонтанно отделяться от второго химического фрагмента при расщеплении его связи с первым фрагментом. Например, самоуничтожающийся фрагмент включает п-аминобензиловый спирт (PAB), необязательно замещенный одним или более галогенами, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкилами), -CN, -CF_3, ацилами, карбоксамидо, C_1-C_6 алкилами или -NO_2. Другие примеры самоуничтожающихся фрагментов включают, но не ограничиваются этим, ароматические соединения, которые электронно аналогичны группе PAB, такие как производные 2-аминоимидазол-5-метанола (смотрите, например, Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237), орто- или пара-аминобензилацетали, замещенные и незамещенные амиды 4-аминоянтарной кислоты (смотрите, например, Rodrigues et al., 1995, Chemistry Biology 2:223), соответствующим образом замещенные бицикло[2.2.1] и бицикло[2.2.2] кольцевые системы (смотрите, например, Storm et al., 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815), амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (смотрите, например, Amsberry et al., 1990, J. Org. Chem. 55:5867) и элиминацию аминосодержащих препаратов, которые замещены в α-положении глицина (смотрите, например, Kingsbury et al., 1984, J. Med.

Chem. 27:1447).

[188] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой п-аминобензиловый спирт (PAB), необязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкила), -CN, -CF_3, ацила, карбоксамидо, C_1-C_6 алкила или -NO_2. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой незамещенный п-аминобензиловый спирт (PAB).

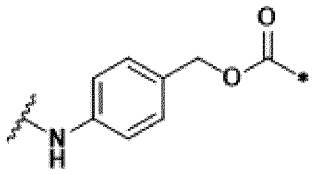
[189] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой группу пара-аминобензилоксикарбонила (PABC), необязательно замещенную сахарным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой -глицин- или -глицин-глицин-. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой звено на основе разветвленного бис(гидроксиметил)стирола (BHMS), которое способно включать в себя (и высвобождать) несколько лекарственных звеньев.

[190] В некоторых вариантах осуществления -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$- представляет собой не самоуничтожающийся высвобождаемый линкер, который обеспечивает высвобождение свободного лекарственного препарата после интернализации ADC в целевую клетку. В некоторых вариантах осуществления -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$- представляет собой высвобождаемый линкер, который обеспечивает высвобождение свободного лекарственного препарата в целевых клетках или вблизи них. В некоторых вариантах осуществления высвобождаемые линкеры имеют сайт распознавания, такой как пептидный сайт расщепления, сахарный сайт расщепления или дисульфидный сайт расщепления. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер представляет собой дипептид. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер представляет собой дисульфид. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер представляет собой гидразон. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер независимо выбран из группы, состоящей из Val-Cit-, -Phe-Lys- и -Val-Ala-. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер, когда он связан с сукцинимидом или гидролизованным сукцинимидом, независимо выбран из группы, состоящей из сукцинимидо-капроила (mc), сукцинимидо-капроила-валина-цитруллина (sc-vc), сукцинимидо-капроила-валина-цитруллина-парааминобензилоксикарбонила (sc-vc-PABC) и SDPr-vc (где «S» относится к сукцинимидо).

[191] В некоторых вариантах осуществления -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$- содержит нерасщепляемый линкер. Нерасщепляемые линкеры известны в данной области техники и могут быть адаптированы для применения с ADC, описанными в данном документе, в качестве группы «Y». Нерасщепляемый линкер способен связывать лекарственное звено с антителом в целом стабильным и ковалентным образом и является по существу устойчивым к расщеплению, такому как кислотно-индуцированное расщепление, свето-индуцированное расщепление, пептидазо- или эстеразо-индуцированное расщепление и расщепление дисульфидной связи. Свободный лекарственный препарат может высвобождаться из ADC, содержащих нерасщепляемые линкеры, посредством

альтернативных механизмов, таких как протеолитическое расщепление антитела. В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено может оказывать биологический эффект как часть ADC (т. е. все еще будучи конъюгированным с антителом посредством линкера).

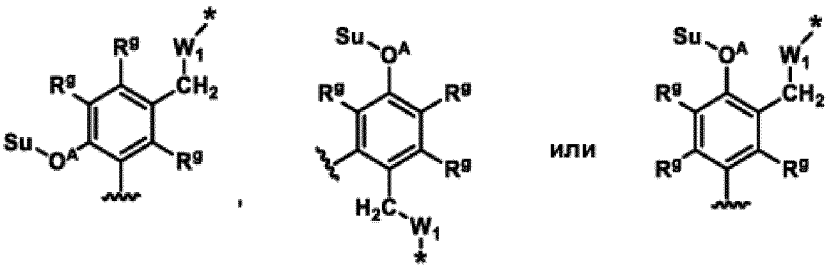
[192] Реагенты, которые образуют соединения нерасщепляемый линкер - малеимид и нерасщепляемый линкер - сукцинимид, известны в данной области техники и могут быть адаптированы для применения по данному документу. Типовые реагенты включают фрагменты на основе малеимида или гелогенацетила, такие как 6-малеимидокапроновой кислоты сложный N-гидроксисукцинимидный эфир (MCC), N-сукцинимидил-4-(малеимидометил)циклогексанкарбоксилат (SMCC), N-сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбокси-(6-амидокапроат) (LC-SMCC), N-сукцинимидиловый эфир малеимидоундекановой кислоты (KMUA), N-сукцинимидиловый эфир γ-малеимидомасляной кислоты (GMBS), N-гидроксисукцинимидный эфир c-малеимидокапроновой кислоты (EMCS), м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидный эфир (MBS), N-(α-малеимидоацетокси)-сукцинимидный эфир [AMAS], сукцинимидил-6-(β-малеимидопропионамидо)гексаноат (SMPH), N-сукцинимидил-4-(п-малеимидофенил)бутират (SMPB), N-(p-малеимидофенил)изоцианат (PMPI), N-сукцинимидил-4-(йодацетил)-аминобензоат (STAB), N-сукцинимидилйодацетат (SIA), N-сукцинимидилбромацетат (SBA) и N-сукцинимидил-3-(бромацетамидо)пропионат (SBAP). Дополнительные группы «A-M» для применения в ADC, описанных в данном документе, можно найти, например, в патенте США № 8142784, в полном объеме, включенном в данный документ посредством ссылки.

[193] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой  , где представляет соединение с W, A или M; а * представляет соединение с X или D, в ADC, описанных в данном документе.

[194] В некоторых вариантах осуществления -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$- содержит не высвобождаемый линкер, при этом свободный лекарственный препарат высвобождается после интернализации ADC в целевую клетку и его расщепления с высвобождением свободного лекарственного препарата.

[195] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 0; нижний индекс y равен 0; нижний индекс w равен 1; нижний индекс a равен 1; и M представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид.

[196] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 0; нижний индекс y равен 0; нижний индекс w равен 1; нижний индекс a равен 1; M представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид; а W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

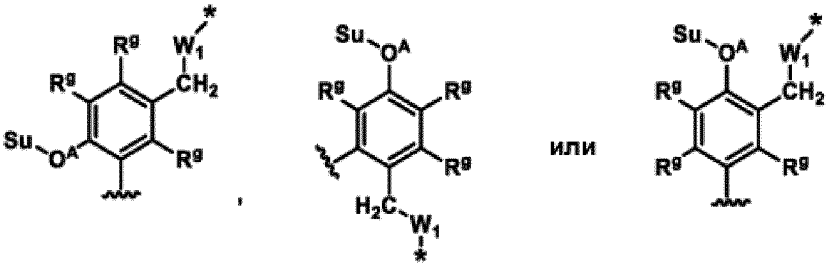
каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W_1 отсутствует;

 представляет ковалентное присоединение к A; и

* представляет ковалентное присоединение к D.

[197] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 0; нижний индекс y равен 0; нижний индекс w равен 1; нижний индекс a равен 1; M представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид; а W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W_1 представляет собой *-C(=O)-O-;

 представляет ковалентное присоединение к A; и

* представляет ковалентное присоединение к D.

[198] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс x равен 0; нижний индекс y равен 1; нижний индекс w равен 1; нижний индекс a равен 1; и M представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой группу PAB, а W представляет собой дипептид.

[199] В описанных в данном документе линкерах A, при наличии, ковалентно присоединен к M; Y, при наличии, присоединен к X, при наличии; и M присоединен к Ab.

[200] В некоторых вариантах осуществления линкер (L) замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20. В некоторых вариантах осуществления L замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из ПЭГ2, ПЭГ4, ПЭГ6, ПЭГ8, ПЭГ10, ПЭГ12, ПЭГ16 и ПЭГ20. В

некоторых вариантах осуществления L не замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20.

[201] В некоторых вариантах осуществления A замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20. В некоторых вариантах осуществления W замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20. В некоторых вариантах осуществления Y замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20. В некоторых вариантах осуществления X замещен фрагментом полиэтиленгликоля, выбранным из группы, состоящей из от ПЭГ2 до ПЭГ20. В некоторых вариантах осуществления линкер (L) замещен одним фрагментом полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления линкер (L) замещен 2 или 3 независимо выбранными фрагментами полиэтиленгликоля.

[202] Для получения ADC и их промежуточных соединений можно использовать полидисперсные ПЭГ, монодисперсные ПЭГ и дискретные ПЭГ. Полидисперсные ПЭГ представляют собой гетерогенную смесь размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные ПЭГ, как правило, очищены из гетерогенных смесей и, следовательно, обеспечивают одинаковую длину цепи и молекулярную массу. Дискретные ПЭГ синтезируют поэтапным образом, а не посредством процесса полимеризации. Дискретные ПЭГ обеспечивают наличие единообразных молекул с определенной и конкретной длиной цепи. Число подзвеньев $-CH_2CH_2O-$ ПЭГ-звена находится в диапазоне, например, от 8 до 24 или от 12 до 24, что называется от ПЭГ8 до ПЭГ24 и от ПЭГ12 до ПЭГ24, соответственно.

[203] Предложенные в данном документе фрагменты ПЭГ, которые также называются звеньями ПЭГ, содержат одну или множество цепей полиэтиленгликоля. Цепи полиэтиленгликоля связаны вместе, например, в линейной, разветвленной или звездчатой конфигурации. Как правило, по меньшей мере одна из цепей полиэтиленгликоля ПЭГ-звена дериватизована в одном конце для ковалентного присоединения к соответствующему сайту на компоненте ADC (например, L). Типовые варианты присоединения к ADC обеспечивают посредством некондиционально расщепляемых связей или посредством кондиционально расщепляемых связей. Типовые варианты присоединения обеспечивают посредством амидных связей, эфирных связей, сложноэфирных связей, гидразоновых связей, оксимных связей, дисульфидных связей, пептидных связей или триазоловых связей. В некоторых вариантах осуществления присоединение ADC обеспечено посредством некондиционально расщепляемой связи. В некоторых вариантах осуществления присоединение ADC не обеспечено посредством сложноэфирной связи, гидразоновой связи, оксимной связи или дисульфидной связи. В некоторых вариантах осуществления присоединение ADC не обеспечено посредством гидразоновой связи.

[204] Кондиционально расщепляемая связь относится к связи, которая является по существу не чувствительной к расщеплению при циркуляции в плазме, но чувствительной

к расщеплению во внутриклеточном или внутриопухолевом окружении. Некондиционально расщепляемая связь представляет собой связь, которая является по существу не чувствительной к расщеплению в любом биологически релевантном окружении в организме субъекта, которому вводят ADC. Химический гидролиз гидразона, восстановление дисульфидной связи и ферментативное расщепление пептидной связи или гликозидной связи глюкуронидным звеном, описанные в WO 2007/011968 (которая в полном объеме включена посредством ссылки), являются примерами кондиционально расщепляемых связей.

[205] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-звено напрямую присоединено к ADC (или его промежуточному соединению) в L. В этих вариантах осуществления другой конец (или концы) ПЭГ-звена является свободным и несвязанным (т. е. ковалентно не присоединенным) и, в некоторых вариантах осуществления, представляет собой метокси, карбоновую кислоту, спирт или другую подходящую функциональную группу. Метокси, карбоновая кислота, спирт или другая подходящая функциональная группа действует как кэп для концевого подзвена полиэтиленгликоля в ПЭГ-звене. Под несвязанным подразумевается, что ПЭГ-звено не будет ковалентно присоединено в этом несвязанном сайте к лекарственному звену, к антителу или к связывающему компоненту к лекарственному звену и/или антителу. Такое упорядочение может позволить ПЭГ-звену достаточной длины принять параллельную ориентацию по отношению к лекарственному препарату в конъюгированной форме, т. е. в виде лекарственного звена (D). В случае тех вариантов осуществления, в которых ПЭГ-звено содержит более одной цепи полиэтиленгликоля, множественные цепи полиэтиленгликоля выбраны независимо, например, представляют собой одинаковые или разные химические фрагменты (например, цепи полиэтиленгликоля с разной молекулярной массой или разным числом подзвеньев - CH_2CH_2O-). ПЭГ-звено, имеющее множество цепей полиэтиленгликоля, присоединено к ADC в одном сайте присоединения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что ПЭГ-звено, помимо того, что оно содержит повторяемые подзвенья полиэтиленгликоля, может также содержать отличный от ПЭГ материал (например, для облегчения связывания множества цепей полиэтиленгликоля друг с другом или для облегчения связывания с ADC). Отличный от ПЭГ материал относится к атомам в ПЭГ-звене, которые не являются частью повторяемых подзвеньев -CH_2CH_2O-. В некоторых вариантах осуществления, предложенных в данном документе, ПЭГ-звено содержит две мономерные цепи полиэтиленгликоля, присоединенные друг к другу посредством отличных от ПЭГ элементов. В других вариантах осуществления, предложенных в данном документе, ПЭГ-звено содержит две линейные цепи полиэтиленгликоля, присоединенные к центральному остову, который присоединен к ADC (т. е. само ПЭГ-звено является разветвленным).

[206] Существует ряд способов присоединения ПЭГ, известных специалистам в данной области техники: смотрите, например: Goodson, et al. (1990) Bio/Technology 8:343 (ПЭГилирование интерлейкина-2 в его сайте гликозилирования после сайт-направленного

мутагенеза); EP 0 401 384 (связывание ПЭГ с G-CSF); Malik, et al., (1992) Exp. Hematol. 20:1028-1035 (ПЭГилирование GM-CSF с использованием трезилхлорида); публикация АСТ № WO 90/12874 (ПЭГилирование эритропоэтина, содержащего рекомбинантно внесенный остаток цистеина, с использованием цистеин-специфического производного мПЭГ); патент США № 5757078 (ПЭГилирование пептидов EPO); патент США № 5672662 (поли(этиленгликоль) и родственные полимеры, монозамещенные пропионовой или бутановой кислотами, и их функциональные производные для биотехнических применений); патент США № 6077939 (ПЭГилирование N-концевого α-углерода пептида); Veronese et al., (1985) Appl. Biochem. Bioechnol 11:141-142 (ПЭГилирование N-концевого α-углерода пептида ПЭГ-нитрофенилкарбонатом («ПЭГ-NPC») или ПЭГ-трихлорфенилкарбонатом); и Veronese (2001) Biomaterials 22:405-417 (обзорная статья по ПЭГилированию пептидов и белков).

[207] Например, ПЭГ-звено может быть ковалентно связано с аминокислотным остатком посредством реактивных групп полиэтиленгликоль-содержащего соединения и аминокислотного остатка. Реактивные группы аминокислотного остатка включают группы, которые являются реактивными с активированной молекулой ПЭГ (например, свободная амино- или карбоксильная группа). Например, N-концевые аминокислотные остатки и остатки лизина (K) имеют свободную аминогруппу; а C-концевые аминокислотные остатки имеют свободную карбоксильную группу. Тиольные группы (например, находящиеся в остатках цистеина) также применимы как реактивные группы для образования ковалентного присоединения к ПЭГ. Кроме того, были описаны ферментные способы внесения активированных групп (например, гидразидных, альдегидных и ароматических аминогрупп), в частности в C-конец полипептида. Смотрите Schwarz, et al. (1990) Methods Enzymol. 184:160; Rose, et al. (1991) Bioconjugate Chem. 2:154; и Gaertner, et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 7224.

[208] В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль-содержащее соединение образует ковалентное присоединение к аминогруппе с помощью метоксилированного ПЭГ («мПЭГ»), имеющего разные реактивные фрагменты. Неограничивающие примеры таких реактивных фрагментов включают сукцинимидилсукцинат (SS), сукцинимидилкарбонат (SC), мПЭГ-имидат, пара-нитрофенилкарбонат (NPC), сукцинимидилпропионат (SPA) и цианурхлорид. Неограничивающие примеры таких мПЭГ включают мПЭГ-сукцинимидилсукцинат (мПЭГ-SS), $мПЭГ_2$-сукцинимидилсукцинат ($мПЭГ_2$-SS); мПЭГ-сукцинимидилкарбонат (мПЭГ-SC), $мПЭГ_2$-сукцинимидилкарбонат ($мПЭГ_2$-SC); мПЭГ-имидат, мПЭГ-пара-нитрофенилкарбонат (мПЭГ-NPC), мПЭГ-имидат; $мПЭГ_2$-пара-нитрофенилкарбонат ($мПЭГ_2$-NPC); мПЭГ-сукцинимидилпропионат (мПЭГ-SPA); $мПЭГ_2$-сукцинимидилпропионат (мПЭГ--SPA); мПЭГ-N-гидроксисукцинимид (мПЭГ-NHS); $мПЭГ_2$-N-гидроксисукцинимид ($мПЭГ_2$--NHS); мПЭГ-цианурхлорид; $мПЭГ_2$-цианурхлорид; $мПЭГ_2$-лизинол-NPC и $мПЭГ_2$-Lys-NHS.

[209] В некоторых случаях по меньшей мере одна из цепей полиэтиленгликоля,

которые составляют ПЭГ, функционализирована с обеспечением ковалентного присоединения к ADC. Функционализация полиэтиленгликоль-содержащего соединения, которое является предшественником ПЭГ, включает, например использование аминной, тиольной, NHS-сложноэфирной, малеимодной, алкиновой, азидной, карбонильной или другой функциональной группы. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ дополнительно содержит отличный от ПЭГ материал (т. е. материал, не состоящий из -CH_2CH_2O-), который обеспечивает связывание с ADC или при конструировании полиэтиленгликоль-содержащего соединения или ПЭГ облегчает связывание двух или более цепей полиэтиленгликоля.

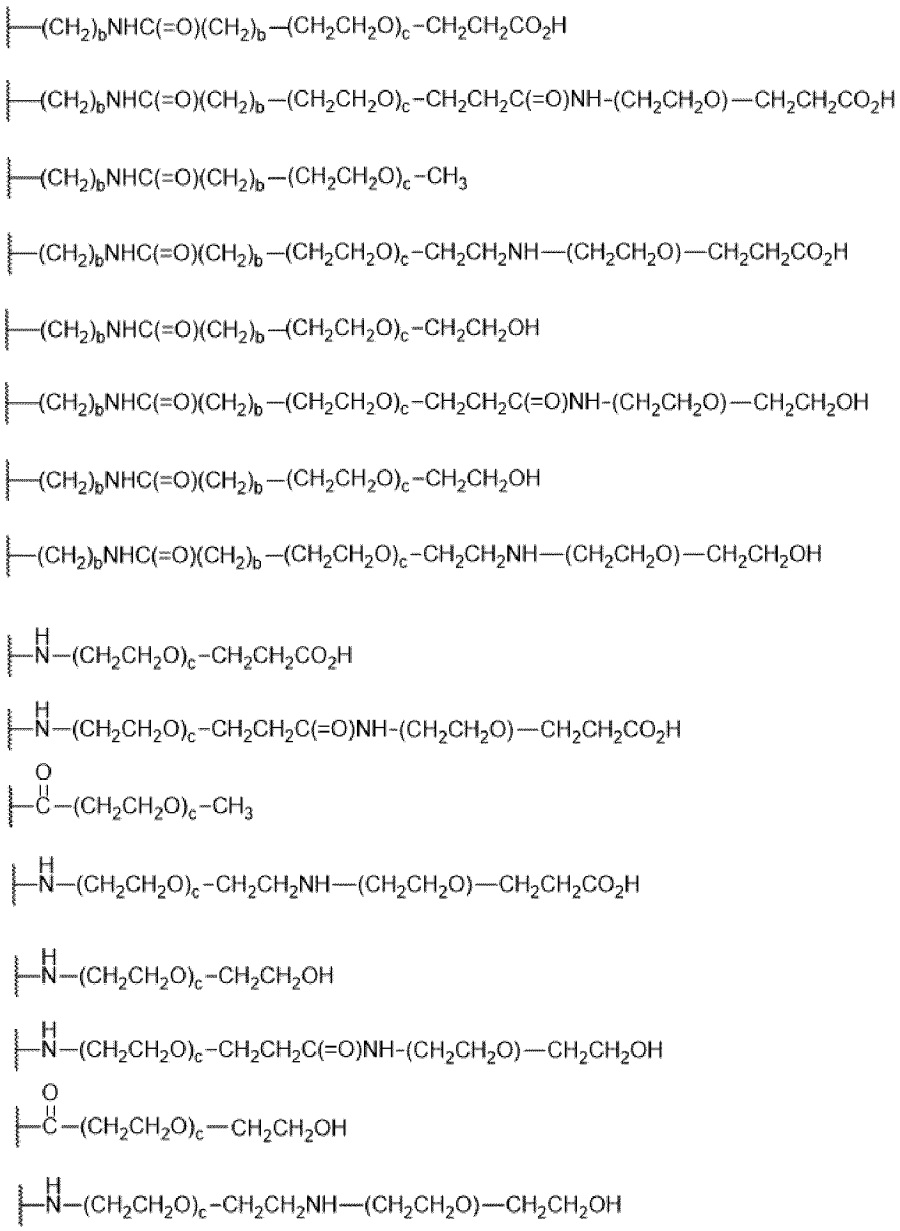
[210] В некоторых вариантах осуществления наличие ПЭГ-звена в ADC может иметь два потенциальных последствия для фармакокинетики получаемого в результате ADC. Одним последствием является снижение клиренса (и соответствующее повышение воздействия), которое обусловлено уменьшением неспецифических взаимодействий, индуцированных открытыми гидрофобными элементами лекарственного звена. Вторым последствием является уменьшение объема и скорости распределения, которое иногда обусловлено увеличением молекулярной массы ADC. Увеличение числа подзвеньев полиэтиленгликоля повышает гидродинамический радиус конъюгата, что, как правило, приводит к снижению способности к диффузии. В свою очередь, снижение способности к диффузии уменьшает способность ADC проникать в опухоль. Смотрите Schmidt and Wittrup, Mol Cancer Ther 2009; 8:2861-2871. Из-за этих двух конкурирующих фармакокинетических эффектов может быть желательно использовать ПЭГ-звено, которое является достаточно крупным, чтобы уменьшать клиренс ADC, увеличивая, таким образом, плазменное воздействие, но не настолько большим, чтобы сильно уменьшать способность к диффузии до степени, когда это препятствует способности ADC достигать предполагаемой популяции целевых клеток. Смотрите, например, примеры 1, 18 и 21 из US 2016/0310612, которая включена в данный документ посредством ссылки (например, в отношении методологии выбора оптимального размера ПЭГ-звена для конкретных лекарственного звена, линкера и/или соединения лекарственный препарат - линкер).

[211] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-звено содержит одну или более линейных цепей полиэтиленгликоля, каждая из которых имеет по меньшей мере 2 подзвена, по меньшей мере 3 подзвена, по меньшей мере 4 подзвена, по меньшей мере 5 подзвеньев, по меньшей мере 6 подзвеньев, по меньшей мере 7 подзвеньев, по меньшей мере 8 подзвеньев, по меньшей мере 9 подзвеньев, по меньшей мере 10 подзвеньев, по меньшей мере 11 подзвеньев, по меньшей мере 12 подзвеньев, по меньшей мере 13 подзвеньев, по меньшей мере 14 подзвеньев, по меньшей мере 15 подзвеньев, по меньшей мере 16 подзвеньев, по меньшей мере 17 подзвеньев, по меньшей мере 18 подзвеньев, по меньшей мере 19 подзвеньев, по меньшей мере 20 подзвеньев, по меньшей мере 21 подзвено, по меньшей мере 22 подзвена, по меньшей мере 23 подзвена или по меньшей мере 24 подзвена. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ содержит в целом по меньшей мере 8 подзвеньев, по меньшей мере 10 подзвеньев или по меньшей мере 12

подзвеньев. В некоторых таких вариантах осуществления ПЭГ содержит в целом не более чем около 72 подзвеньев. В некоторых таких вариантах осуществления ПЭГ содержит в целом не более чем около 36 подзвеньев. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ содержит от около 8 до около 24 подзвеньев (что называют от ПЭГ8 до ПЭГ24).

[212] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-звено содержит в целом от 2 до 72, от 2 до 60, от 2 до 48, от 2 до 36 или от 2 до 24 подзвеньев, от 3 до 72, от 3 до 60, от 3 до 48, от 3 до 36 или от 3 до 24 подзвеньев, от 4 до 72, от 8 до 60, от 4 до 48, от 4 до 36 или от 4 до 24 подзвеньев, от 5 до 72, от 5 до 60, от 5 до 48, от 5 до 36 или от 5 до 24 подзвеньев, от 6 до 72, от 6 до 60, от 6 до 48, от 6 до 36 или от 6 до 24 подзвеньев, от 7 до 72, от 7 до 60, от 7 до 48, от 7 до 36 или от 7 до 24 подзвеньев, от 8 до 72, от 8 до 60, от 8 до 48, от 8 до 36 или от 8 до 24 подзвеньев, от 9 до 72, от 9 до 60, от 9 до 48, от 9 до 36 или от 9 до 24 подзвеньев, от 10 до 72, от 10 до 60, от 10 до 48, от 10 до 36 или от 10 до 24 подзвеньев, от 11 до 72, от 11 до 60, от 11 до 48, от 11 до 36 или от 11 до 24 подзвеньев, от 12 до 72, от 12 до 60, от 12 до 48, от 12 до 36 или от 12 до 24 подзвеньев, от 13 до 72, от 13 до 60, от 13 до 48, от 13 до 36 или от 13 до 24 подзвеньев, от 14 до 72, от 14 до 60, от 14 до 48, от 14 до 36 или от 14 до 24 подзвеньев, от 15 до 72, от 15 до 60, от 15 до 48, от 15 до 36 или от 15 до 24 подзвеньев, от 16 до 72, от 16 до 60, от 16 до 48, от 16 до 36 или от 16 до 24 подзвеньев, от 17 до 72, от 17 до 60, от 17 до 48, от 17 до 36 или от 17 до 24 подзвеньев, от 18 до 72, от 18 до 60, от 18 до 48, от 18 до 36 или от 18 до 24 подзвеньев, от 19 до 72, от 19 до 60, от 19 до 48, от 19 до 36 или от 19 до 24 подзвеньев, от 20 до 72, от 20 до 60, от 20 до 48, от 20 до 36 или от 20 до 24 подзвеньев, от 21 до 72, от 21 до 60, от 21 до 48, от 21 до 36 или от 21 до 24 подзвеньев, от 22 до 72, от 22 до 60, от 22 до 48, от 22 до 36 или от 22 до 24 подзвеньев, от 23 до 72, от 23 до 60, от 23 до 48, от 23 до 36 или от 23 до 24 подзвеньев, от или от 24 до 72, от 24 до 60, от 24 до 48, от 24 до 36 или от 24 подзвеньев. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-звено содержит в целом от 2 до 24 подзвеньев, от 2 до 16 подзвеньев, от 2 до 12 подзвеньев, от 2 до 8 подзвеньев или от 2 до 6 подзвеньев.

Иллюстративными линейными ПЭГ, которые можно использовать в любом из предложенных в данном документе вариантов осуществления, являются следующие:



где волнистая линия указывает сайт присоединения к ADC; каждый нижний индекс b независимо выбран из группы, состоящей из от 2 до 12; а каждый нижний индекс c независимо выбран из группы, состоящей из от 1 до 72, от 8 до 72, от 10 до 72, от 12 до 72, от 6 до 24 или от 8 до 24. В некоторых вариантах осуществления каждый нижний индекс b равен от 2 до 6. В некоторых вариантах осуществления каждый нижний индекс c равен около 2, около 4, около 8, около 12 или около 24.

[213] Как описано в данном документе, ПЭГ-звено может быть выбрано так, чтобы это улучшало клиренс получаемого в результате ADC, но существенно не влияло на способность ADC проникать в опухоль.

[214] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ составляет от около 300 дальтон до около 5 килодальтон; от около 300 дальтон до около 4 килодальтон; от около 300 дальтон до около 3 килодальтон; от около 300 дальтон до около 2 килодальтон; от около 300 дальтон до около 1 килодальтона; или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ имеет по меньшей мере 8, 10 или 12 подзвеньев. В

некоторых вариантах осуществления ПЭГ-звено представляет собой от ПЭГ8 до ПЭГ72, например, ПЭГ8, ПЭГ10, ПЭГ12, ПЭГ16, ПЭГ20, ПЭГ24, ПЭГ28, ПЭГ32, ПЭГ36, ПЭГ48 или ПЭГ72.

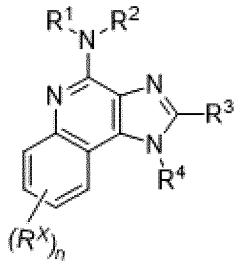
[215] В некоторых вариантах осуществления, помимо ПЭГилирования ADC, в ADC отсутствуют другие подзвенья ПЭГ (т. е. подзвенья ПЭГ не присутствуют как часть любого из других компонентов предложенных в данном документе конъюгатов и линкеров, таких как A и X^B). В некоторых вариантах осуществления, помимо ПЭГ, в ADC или его промежуточном соединении присутствует не более чем 8, не более чем 7, не более чем 6, не более чем 5, не более чем 4, не более чем 3, не более чем 2 или не более чем 1 другое подзвено полиэтиленгликоля (-CH_2CH_2O-) (т. е. не более чем 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 другое подзвено полиэтиленгликоля в других компонентах ADC (или их промежуточных соединениях), предложенных в данном документе).

[216] Очевидно, что при упоминании подзвеньев полиэтиленгликоля ПЭГ-звена и в зависимости от контекста число подзвеньев может представлять среднее число, например, при упоминании популяции ADC или их промежуточных соединений и/или использовании полидисперсных ПЭГ.

Соединения формул (A), (I)-(VIII) и (XI)

[217] В некоторых вариантах осуществления каждое лекарственное звено (D), описанное в данном документе, представляет собой соединение любой из формул (A), (I)-(VIII) или (XI), описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждое лекарственное звено (D) выбрано из соединения, описанного в публикации США № 2017/0217960, которая в полном объеме включена посредством ссылки, при этом соединение дополнительно замещено ковалентным присоединением к L.

[218] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (A):



(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила,

циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) -OR^C; (b) -S(=O)$2R^C$; (c) -C(=O)NR^DR^E; (d) -C(=O)OR^C; (e) -C(=O)SR^C; (f) -C(=S)R^C; (g) -PO_3R^C; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-S(O_2)R^C;

(v) -OC(=O)R^C;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -C(=O)NR^DR^E;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

каждый R^X (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

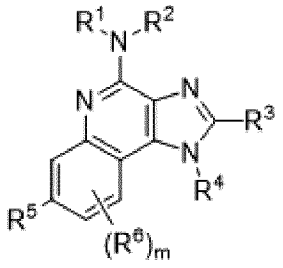
R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

[219] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (I):



(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6

алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) -OR^C; (c) -$S(=O)2R^C$; (d) -$C(=O)NR^DR^E$; (e) -$C(=O)OR^C$; (f) -$C(=O)SR^C$; (g) -$C(=S)R^C$; (h) -PO_3R^C; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

при этом, когда R^4 представляет собой (j), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

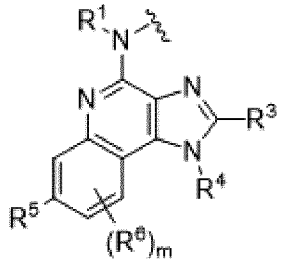
R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

[220] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где 〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила,

фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -$C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) -OR^C; (c) -$S(=O)2R^C$; (d) -$C(=O)NR^DR^E$; (e) -$C(=O)OR^C$; (f) -$C(=O)SR^C$; (g) -$C(=S)R^C$; (h) -PO_3R^C; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -$NH\text{-}S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)\text{-}C(=O)R^J$, -$N(R^I)\text{-}S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6

алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

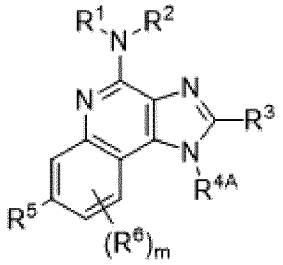
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[221] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6

алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b) C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ -

$C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

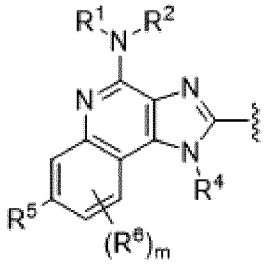
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой, выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C5-C¬9 моносахарида, C10-C18 дисахарида и C15-C27 трисахарида.

[222] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (IV):



(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: ~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-

10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6

алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

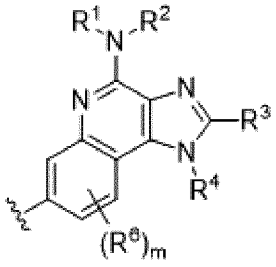
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[223] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (V):



(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: ~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными

галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

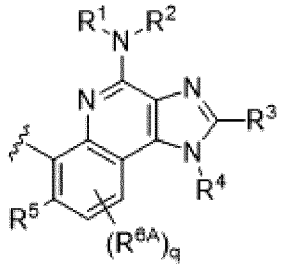
каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[224] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (VI):



(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: ~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

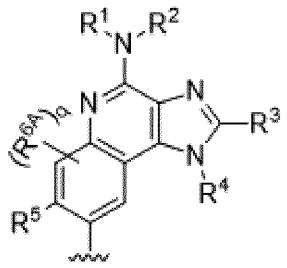
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[225] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (VII):



(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: ~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -NO_2, -CN, -CF_3 -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J, -N(R^I)-S(O_2)R^K и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

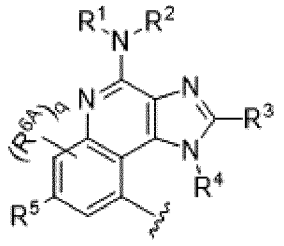
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[226] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (VIII):



(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: ~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

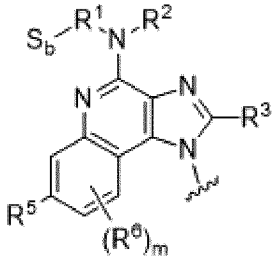
R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6

алкила; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[227] В некоторых вариантах осуществления каждый D имеет структуру формулы (XI):



(XI)

или ее фармацевтически приемлемой соли; где: 〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон и C_1-C_6 тион необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ - $C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{115}-C_{27} трисахарида.

[228] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^1, R^2, R^3, R^4 или R^5 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^1, R^2 или R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^2 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^3 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) C_1-

C_6 алкил R^4 или его заместитель представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В этом контексте «заместитель» относится к ситуации, что когда R^4 замещен C_1-C_6 алкилом, точка ковалентного присоединения к линкеру может быть обеспечена посредством группы заместителя или посредством C_1-C_6 алкильной группы. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) заместитель C_1-C_6 алкила R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^A представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^C представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^D представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^E представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^G представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^F представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^I представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления R^J представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) или (I) R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^5 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) один R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

[229] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) D находится в форме пролекарства. В некоторых таких вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона. В некоторых случаях формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 в форме пролекарства выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила и C_1-C_6 карбамоила. В некоторых случаях R^1 соединения формул (A), (I)-(VIII) или (XI) в форме пролекарства представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил.

[230] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[231] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[232] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[233] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-

членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

[234] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

[235] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил является незамещенным.

[236] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой метил.

[237] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон и C_1-C_6 тион необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B. В некоторых таких случаях R^1 может гидролизоваться ферментативно или в физиологических условиях. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C_3-C_8

циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_3 алкоксикарбонила и C_1-C_3 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_3 алкоксикарбонила и C_1-C_3 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_3-C_8 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^1 представляет собой гидролизуемый C_1-C_3 алкоксикарбонил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_3-C_8 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила.

[238] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и незамещенного C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 представляет собой водород незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых

вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 оба представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 оба представляют собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 оба представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (III)-(VIII) или (XI) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 3-6-членный гетероциклил.

[239] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[240] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл являются незамещенными.

[241] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 алканоилокси; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 алканоилокси являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного C_2-C_6 алкенила и незамещенного C_2-C_6 алкинила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 представляет собой

незамещенный C_3-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(III), (V)-(VIII) или (XI) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный гидроксилом.

[242] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)\ R^C$;

(v) $-OC(=O)\ R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})\ R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$.

[243] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)\ R^C$;

(v) $-OC(=O)\ R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})\ R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

[244] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил) R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

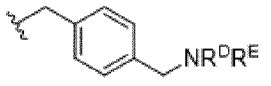
(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

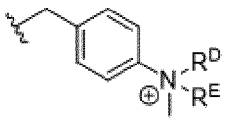
(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

[245] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, имеющий по меньшей мере один заместитель, который представляет собой точку ковалентного присоединения к L, при этом по меньшей мере один заместитель представляет собой один из (ii)-(xiv), как описано в данном документе, и при этом необязательные заместители, при наличии, выбраны из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -OR^C. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -[N(C_1-C_6 алкил) R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил -(фенил)C_1-C_6 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

[246] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -

(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-фенил, где фенил замещен галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) C_1-C_3 алкил -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил) R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-

(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) 5-6-членный гетероарил R^4 представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-10-членный гетероарил), где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) 5-6-членный гетероарил R^4 представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой -OR^C. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой 

, где 〰 представляет ковалентное присоединение к остатку формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII). В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой 

, где 〰 представляет ковалентное присоединение к остатку формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

[247] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) -OR^C; (c) -S(=O)2R^C; (d) -C(=O)NR^DR^E; (e) -C(=O)OR^C; (f) -C(=O)SR^C; (g) -C(=S)R^C; (h) -PO_3R^C; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (d) -

$C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; или (e) $-C(=O)OR^C$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; или (d) $-C(=O)NR^DR^E$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой $-C(=O)NR^DR^E$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I), (II) или (IV)-(VIII) R^4 представляет собой $-C(=O)NR^DR^E$, где R^D и R^E не представляют собой точки ковалентного присоединения к L.

[248] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)\ R^C$;

(v) $-OC(=O)\ R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})\ R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$.

[249] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})\ R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

[250] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил) R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

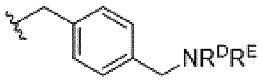
(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

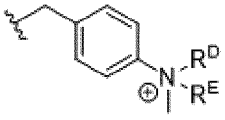
(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

[251] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -[N(C_1-C_6 алкил) R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил -(фенил)C_1-C_6 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A}

представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E or -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-фенил, замещен галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) 5-6-членный гетероарил R^{4A} представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-10-членный

гетероарил), где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой $-CH_2$-(5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) 5-6-членный гетероарил R^{4A} представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой 

, где ~~~ представляет ковалентное присоединение к остатку формулы (III). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R^{4A} представляет собой 

, где ~~~ представляет ковалентное присоединение к остатку формулы (III).

[252] В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^X выбран из группы, состоящей из $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)$-$C(=O)$ R^J и $-N(R^I)$-$S(O_2)$ R^K. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^X представляет собой $-C(=O)OR^F$.

[253] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)$-$C(=O)R^J$, $-N(R^I)$- и $S(O_2)R^K$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и $S(O_2)R^K$. В некоторых вариантах осуществления формул (I)-(IV), (VI-VIII), (XI)-(IV), (XVI)-(XVIII) или (XI) R^5 представляет собой $-C(=O)OR^F$. В некоторых вариантах осуществления формул (I)-(IV), (VI-VIII), (XI)-(XIV), (XVI)-(XVIII) или (XI) R^5 представляет собой $-C(=O)OH$ или $-C(=O)$-O-Me.

[254] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, R^5 является кислым, отрицательно заряженным и/или высокополярным (например, имеет дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай). Неожиданное наблюдение, описанное в данном документе (например, как продемонстрировано в примере 37), состоит в том, что функционализация имидазохинолина C7 (R^5) может повышать активацию толл-подобного рецептора. Предполагается, что важность этой функционализации в определенных имидазохинолинах ранее могла ускользать из-за тенденции к снижению клеточного поглощения, что потенциально маскирует его эффективность при применении в качестве свободного лекарственного препарата. Однако при применении в тандеме с эффективной системой нацеливания и поглощения, такой как описанное в данном документе антитело, имидазохинолины с отрицательными или высокополярными функциональными группами C7 могут обуславливать повышенные

ответы TLR7/8. Не ограничиваясь теорией, предполагается, что связывание TLR7/8 может помещать C7 имидазохинолина вблизи зараженных или полярных протонных остатков, что делает возможными сильные взаимодействия водородного связывания, которые увеличивают силу связывания и агонистическое поведение.

[255] Соответственно, в определенных вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 является отрицательно заряженным в физиологических условиях и/или высокополярным (например, имеет дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай). В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 7,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 6,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 5,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 4,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 3,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 2,0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай (например, рассчитанный согласно теории функционала плотности). В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет дипольный момент по меньшей мере около 2,5 дебай. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет дипольный момент по меньшей мере около 3,0 дебай. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 имеет pKa не более чем около 7,0 или дипольный момент по меньшей мере 2,0 дебай.

[256] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ и $-S(O_3)H$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH и $-S(O_3)H$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 представляет собой -C(=O)OH.

[257] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F выбран из группы, состоящей из трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F выбран из группы, состоящей из трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и незамещенного C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F выбран из группы, состоящей из C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила и незамещенного C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F представляет собой

метил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^F представляет собой водород.

[258] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 представляет собой $-C(=O)NR^GR^H$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 представляет собой $-S(O_2)NR^GR^H$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 представляет собой $-C(=O)NR^GR^H$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 представляет собой $-S(O_2)NR^GR^H$.

[259] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) каждый из R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) каждый из R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^I и R^J независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

[260] В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^X представляет собой $-N(R^I)-S(O_2)\ R^K$. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^X представляет собой водород.

[261] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 представляет собой $-N(R^I)-S(O_2)R^K$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI-VIII) или (XI) R^I и R^K независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из $-C(=O)OR^F$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$ и $-N(R^I)-C(=O)R^J$. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(IV), (VI)-(VIII) или (XI) R^5 выбран из группы, состоящей из $-C(=O)OR^F$, -CN, $-CF_3$, $-C(=O)NR^GR^H$ и $-N(R^I)-C(=O)R^J$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) каждый R^X независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) нижний индекс n равен 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) нижний индекс n равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) нижний индекс n равен 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) нижний

индекс n равен 3. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) нижний индекс n равен 4.

В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) нижний индекс m равен 0. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) нижний индекс m равен 1. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) нижний индекс m равен 2. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(V) или (XI) нижний индекс m равен 3.

[262] В некоторых вариантах осуществления формул (VI)-(VIII) каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формул (VI)-(VIII) каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано. В некоторых вариантах осуществления формул (VI)-(VIII) нижний индекс q равен 0. В некоторых вариантах осуществления формул (VI)-(VIII) нижний индекс q равен 1. В некоторых вариантах осуществления формул (VI)-(VIII) нижний индекс q равен 2.

[263] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) каждый R^A и R^B представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) каждый R^A и R^B представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) один из R^A и R^B представляет собой водород, а другой из R^A и R^B представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L, а другой из R^A и R^B представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами.

[264] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_{10} алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^C представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^C представляет собой C_1-C_{10} алкил. В некоторых вариантах

осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) каждый из R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила).

[265] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, который также представляет собой точку ковалентного присоединения к L, образуют четвертичный амин.

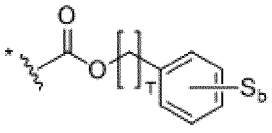
[266] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^A, R^B, R^C, R^D и R^E не представляют собой точки ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^A, R^B, R^C, R^D и R^E на R^1, R^2 и R^4 не представляют собой точки ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^A, R^B, R^C, R^D и R^E на R^1 и R^4 не представляют собой точки ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^A, R^B, R^C, R^D и R^E на R^1 не представляют собой точки ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^A, R^B, R^C, R^D и R^E на R^4 не представляют собой точки ковалентного присоединения к L.

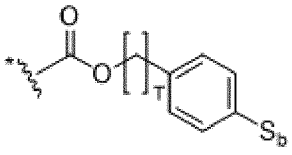
[267] В некоторых вариантах осуществления формул (A) и (I)-(X) R^1 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формул (A) и (I)-(X) R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формул (A) и (I)-(X) R^1 и R^4 не замещены солюбилизирующими группами (S_b). В некоторых вариантах осуществления формул (A) и (I)-(X) только один из R^1 и R^4 замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^1 не замещен солюбилизирующей группой, если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I) или (III) R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b), если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

[268] В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) солюбилизирующие группы (S_b) выбраны из группы, состоящей из C_5-C_9 моносахарида и C_{10}-C_{18} дисахарида. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) C_5-C_9 моносахарид выбран из группы, состоящей из глюкозы, галактозы, фруктозы, фукозы, маннозы, ксилозы, ксилита, арабинозы, рамнозы, рибозы, сиаловой кислоты, сорбозы, сорбита, маннита, тагатозы. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) C_{10}-C_{18} дисахарид выбран из группы, состоящей из изомальтозы, изомальтулозы, гентиобиозы, койибиозы, лактозы, нигерозы, ламинарибиозы, мальтозы, мальтулозы, маннобиозы, мелибиулозы, рутинулозы, димеров сиаловой кислоты,

софорозы, сахарозы, трегалозы, туранозы и ксилобиозы. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) C_{15}-C_{27} трисахарид выбран из группы, состоящей из изомальтотриозы, кестозы, нигеротриозы, мальтотриозы, мелецитозы, мальтотриулозы, раффинозы и тримеров сиаловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) солюбилизирующая группа (S_b) представляет собой C_5-C_6 моносахарид. В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) или (XI) солюбилизирующая группа (S_b) представляет собой C_6 моносахарид.

[269] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из C_5-C_9 моносахарида и C_{10}-C_{18} дисахарида. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) S_b представляет собой C_5-C_9 моносахарид. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) S_b представляет собой C_6 моносахарид. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил или C_1-C_6 карбамоил. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой C_1-C_3 алкоксикарбонил или C_1-C_3 карбамоил. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой C_1-C_3 алкоксикарбонил или C_1-C_3 карбамоил, замещенный фенилом или 5-10-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1 представляет собой C_1-C_3 алкоксикарбонил, замещенный фенилом или 5-10-членным гетероарилом.

[270] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1-S_b представляет собой  , где нижний индекс T равен 1-6, а * указывает на ковалентное присоединение к остатку формулы (XI).

[271] В некоторых вариантах осуществления формулы (XI) R^1-S_b представляет собой  , где нижний индекс T равен 1-6, а * указывает на ковалентное присоединение к остатку формулы (XI). В некоторых вариантах осуществления нижний индекс T равен 1-3. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс T равен 1.

Способы получения соединений по настоящему изобретению

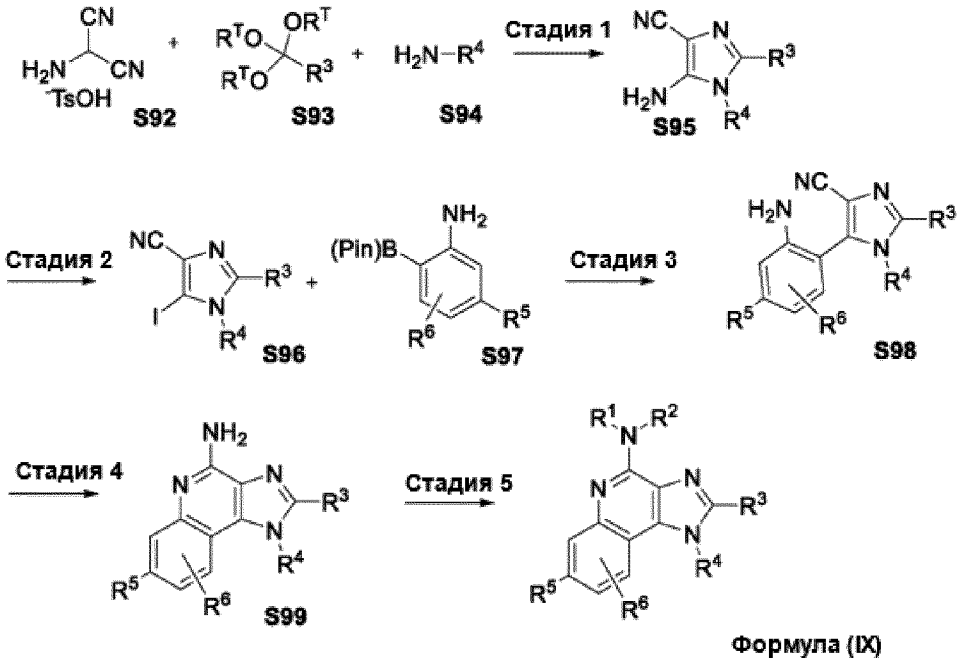
[272] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы получения соединений формул (A) и (I)-(XI), которые проиллюстрированы следующими процедурами, в которых значения общих радикалов

являются такими, как приведены выше, если не указано иное. Определенные соединения формул (A) и (I)-(XI) могут быть применимы как промежуточные соединения для получения других соединений формул (A) и (I)-(XI). В случаях, когда соединения являются достаточно основными или кислыми, можно использовать фармацевтически приемлемую соль соединения формул (A) и (I)-(XI) в качестве промежуточного соединения для выделения или очистки соединения формул (A) и (I)-(XI).

[273] Общие подходы синтеза имидазохинолинов (например, проиллюстрированных формулами (A) и (I)-(XI)) приведены в Bioorg. Med. Chem. Lett. 59 (2022) 128548 и Molbank 2021, 2021, M1305, которые включены в данный документ посредством ссылки. Поскольку такие варианты синтеза могут быть ограничены по своей способности давать разнообразные профили функциональных групп на имидазохинолиновом остове, в некоторых вариантах осуществления, предложенных в данном документе, предложены улучшенные пути синтеза таких имидазохинолиновых структур, проиллюстрированных формулами (A) и (I)-(XI).

В определенных вариантах осуществления замещенные имидазохинолиновые соединения формулы (IX) можно синтезировать в соответствии со СХЕМОЙ 70, приведенной ниже:

СХЕМА 70



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными

галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

где R^F представляет собой трифторметил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, арил, арил(C_1-C_6 алкил)- или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; R^4 представляет собой $-[N(C_1$-C_6алкил)$R^DR^E]^+$; -(фенил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен $-[N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$; или -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен $-[N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

[274] Такую процедуру можно начать с конденсации (этап 1) между аминомалонитрилом S92 и ортоэфиром, содержащим R^3 S93, и амином, содержащим R^4 S94, с получением промежуточного соединения 4-циано-5-имидазола S95, несущего R^3 и

R^4. Этап 1 можно проводить в условиях умеренного рефлюкса (например, 40-50 °C) в основном органическом растворителе, таком как ДХМ, с третичным амином. На этапе 2 активацию S95 и превращение в S96 можно обеспечить с помощью реакции Зандмейера. Затем на этапе 3 S97 можно объединять с R^5- и R^6-замещенной 2-аминофенилбороновой кислотой S98 посредством этапа перекрестного сочетания с образованием S99. Затем можно создавать соединение формулы (IX) посредством катализируемой кислотой циклизации S99 (этап 4). На необязательном последующем этапе (этап 5) 4-аминогруппу имидазохинолина можно замещать R^1 и/или R^2.

[275] Во многих случаях соединение формулы (IX) можно превращать в соединение формулы (X). Как изложено на CXEMAX 71A-F ниже, линкерное промежуточное соединение (L^1) можно сочетать с R^1 или R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 или C4 амином имидазохинолина формулы (IX). Такой этап может включать сайт-селективное нуклеофильное замещение любым из R^1-R^6 или C4 амином имидазохинолина. Реагент для нуклеофильного замещения может включать линкерное промежуточное соединение (L^1), связанное с карбонатом (например, пентафторфенилкарбонатом (S100)), карбаматом (например, тозилкарбаматом), мочевиной, тиокарбонатом, тиокарбаматом, алкилбромидом, алкилйодидом или йодокетоном. В некоторых случаях реагент для нуклеофильного замещения содержит линкерное промежуточное соединение (L^1), связанное с карбонатом или карбаматом. В некоторых случаях реагент для нуклеофильного замещения содержит линкерное промежуточное соединение (L^1), связанное с карбонатом. В некоторых случаях реагент для нуклеофильного замещения содержит линкерное промежуточное соединение (L^1), связанное с пентафторфенилкарбонатом. В некоторые случая амин, тиол или енол R^1-R^6 связывается с реагентом для нуклеофильного замещения (например, S100). В некоторые случая амин R^1-R^6 связывается с реагентом для нуклеофильного замещения. В некоторых случаях C4 амин имидазохинолина защищают перед связыванием R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 или R^6 с реагентом для нуклеофильного замещения.

[276] На CXEME 71A проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и R^1 формулы (IX) с образованием формулы (X). Хотя реакция между R^2 формулы (IX) и S100 не показана, такую реакцию можно обеспечить аналогичным образом. На CXEME 71B проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и R^3 формулы (IX) с образованием формулы (X). На CXEME 71C проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и R^4 формулы (IX) с образованием формулы (X). На CXEME 71D проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и R^5 формулы (IX) с образованием формулы (X). На CXEME 71E проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и R^6 формулы (IX) с образованием формулы (X). На CXEME 71G проиллюстрировано связывание между репрезентативным реагентом для нуклеофильного замещения (S100) и

С4 амином имидазохинолина формулы (IX) с образованием формулы (X).

СХЕМА 71A

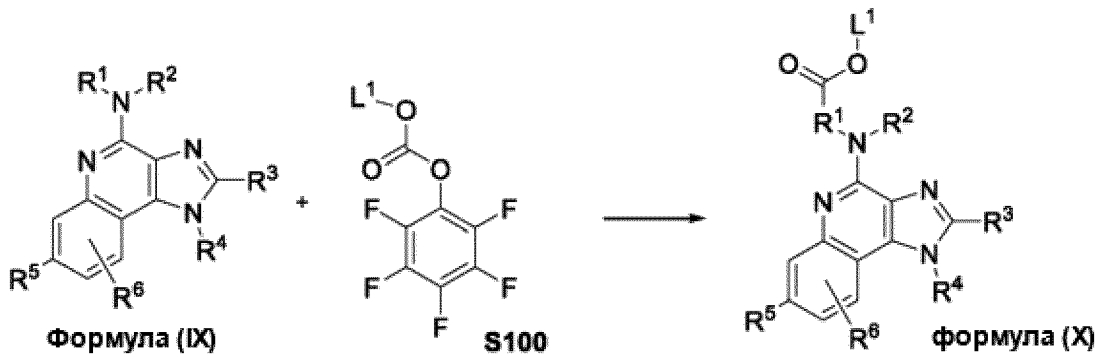


СХЕМА 71B

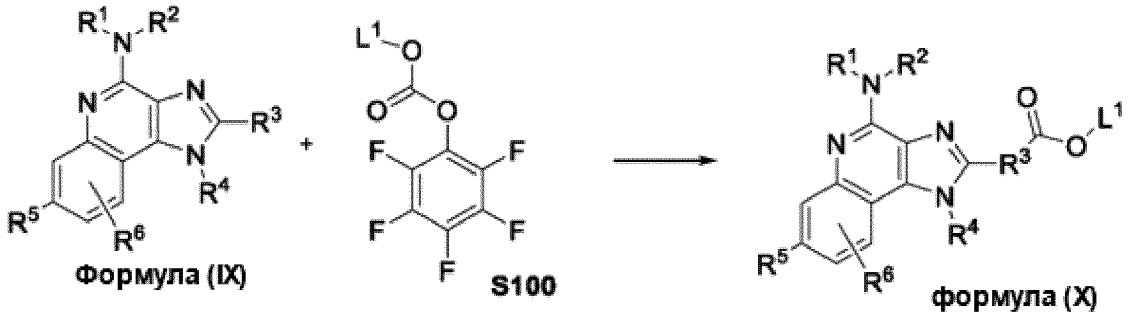


СХЕМА 71C

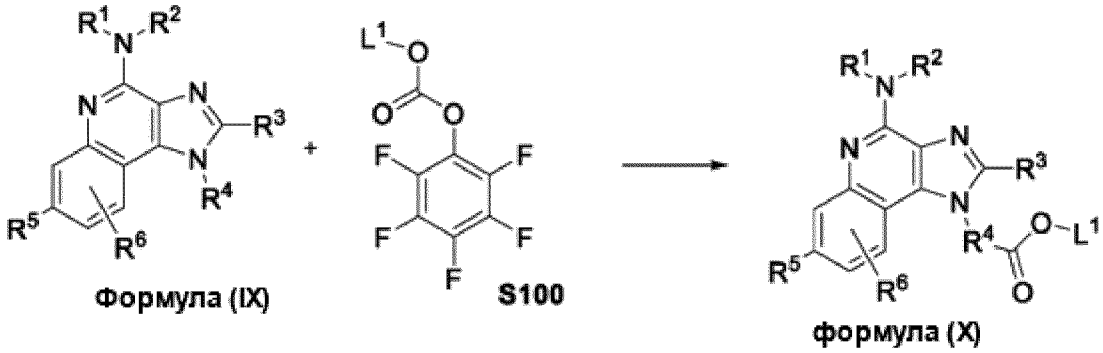


СХЕМА 71D

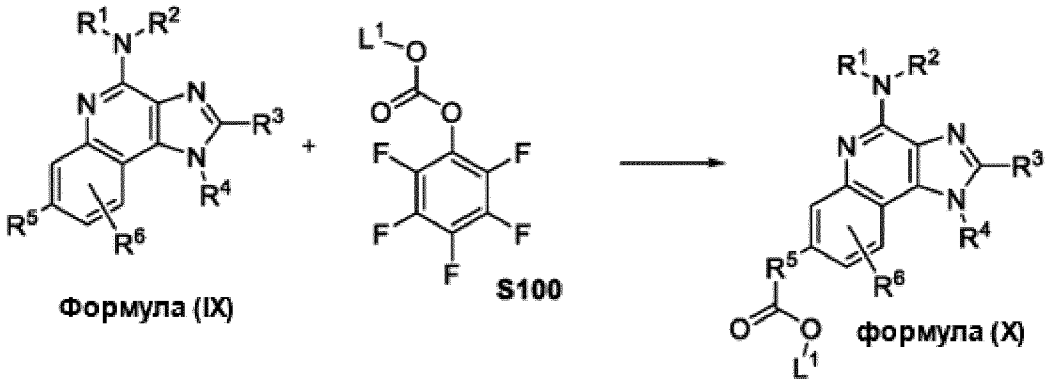


СХЕМА 71E

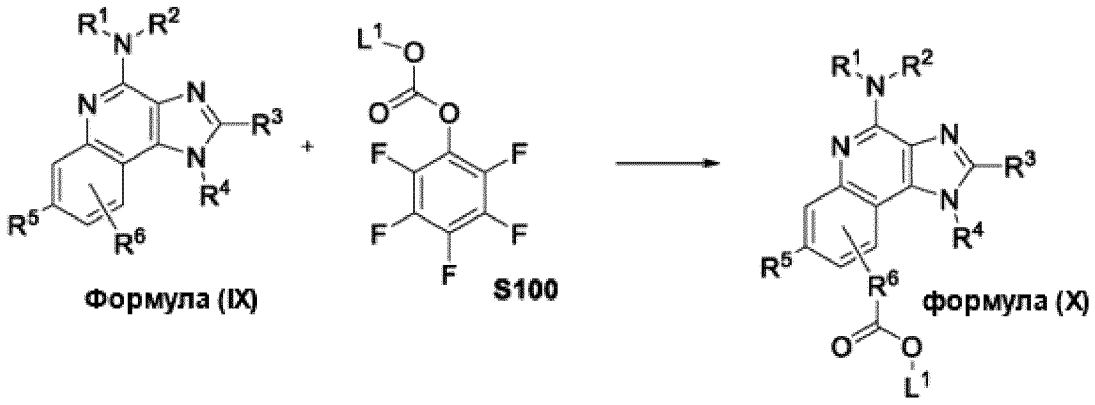
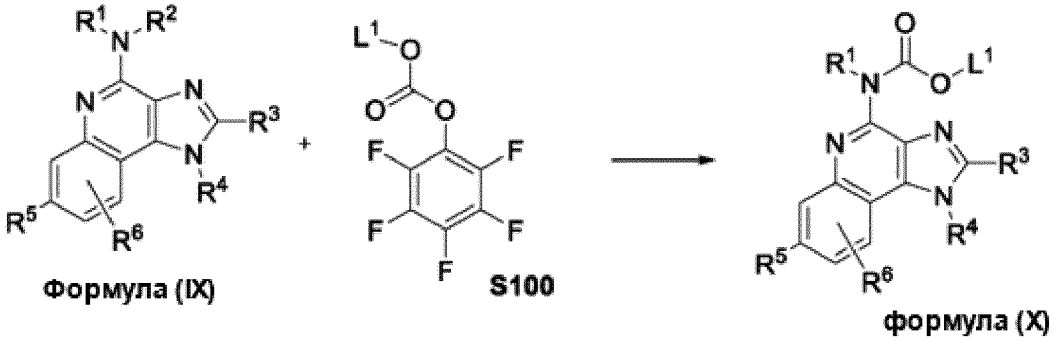


СХЕМА 71G



[277] Альтернативные схемы нуклеофильного замещения для образования формулы (X) путем присоединения линкерного промежуточного соединения (L^1) к формуле (IX) приведены на **СХЕМАХ 72A-F**. Как изложено на этих схемах, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 или амин имидазохинолина (например, амин N1 или C4) можно связывать с sp3 атомом углерода S101 посредством нуклеофильного замещения, вытесняя, таким образом, уходящую группу X_L. Примеры уходящих групп (X_L), подходящих для этого этапа, включают хлор, бром, йод, гидроксил, нитраты, фосфаты, алкоксиды, феноксиды и тозилаты. В некоторых случаях R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 или R^6 формулы (IX) связывают посредством амина. В некоторых случаях амин представляет собой третичный амин. В некоторых случаях амин имеет формулу $-N(Me)_2$. В некоторых случаях реакция R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 или R^6 амина с S101 приводит к образованию третичного амина.

[278] На **СХЕМЕ 72A** проиллюстрировано связывание между S101 и R^1 формулы (IX) с образованием формулы (X). Хотя реакция между R^2 формулы (IX) и S101 не показана, такую реакцию можно обеспечить аналогичным образом. На **СХЕМЕ 72B** проиллюстрировано связывание между S101 и R^3 формулы (IX) с образованием формулы (X). На **СХЕМЕ 72C** проиллюстрировано связывание между S101 и R^4 формулы (IX) с образованием формулы (X). На **СХЕМЕ 72D** проиллюстрировано связывание между S101 и R^5 формулы (IX) с образованием формулы (X). На **СХЕМЕ 72E** проиллюстрировано связывание между S101 и R^6 формулы (IX) с образованием формулы (X). На **СХЕМЕ 72G** проиллюстрировано связывание между S101 и C4 амином имидазохинолина формулы (IX) с образованием формулы (X).

СХЕМА 72A

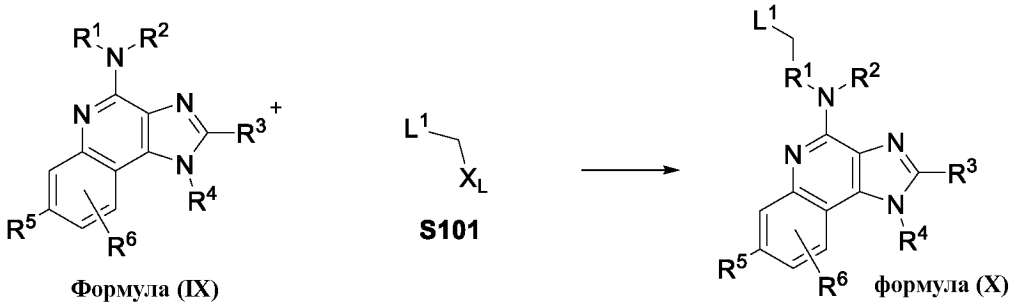


СХЕМА 72B

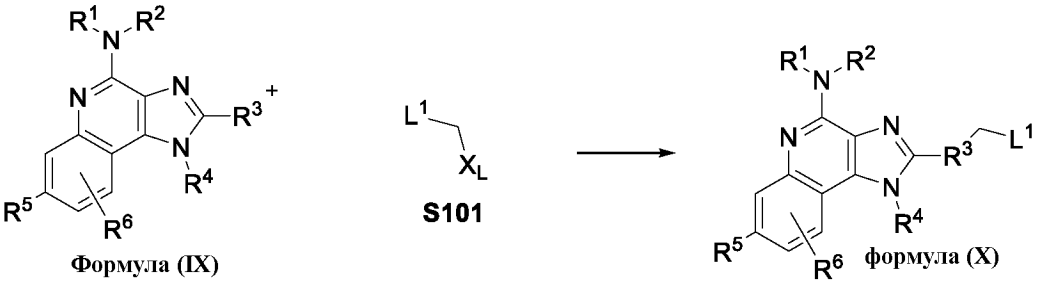


СХЕМА 72C

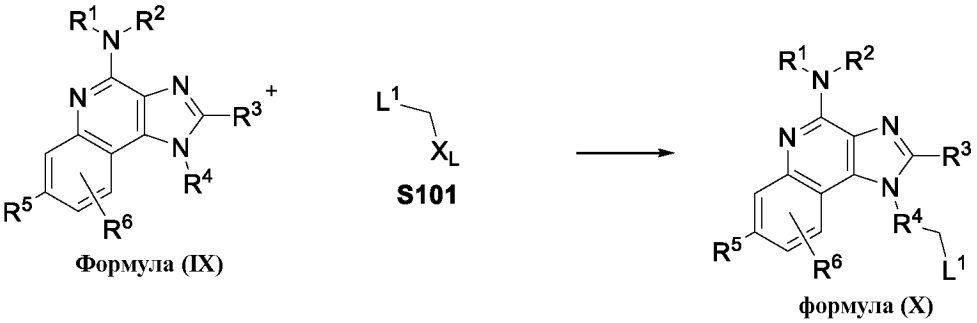


СХЕМА 72D

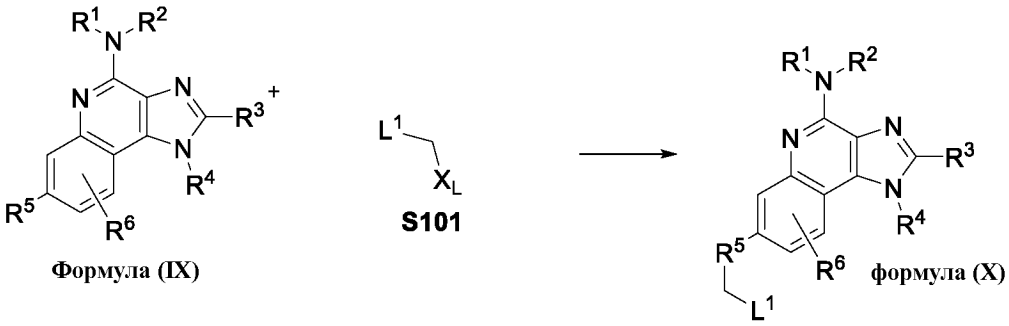


СХЕМА 72E

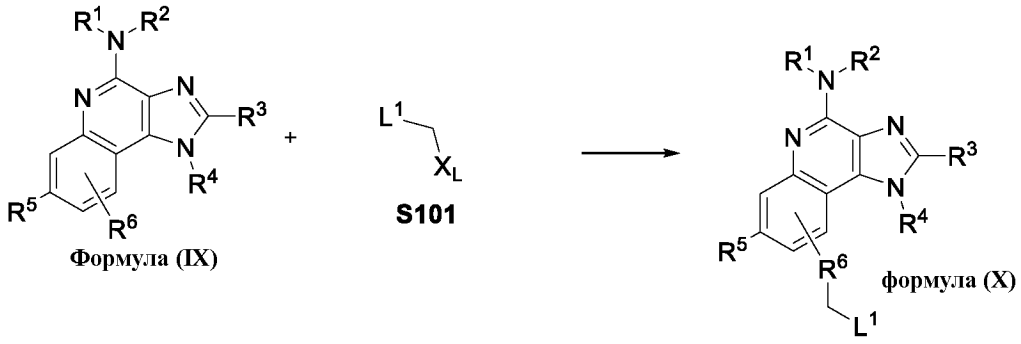
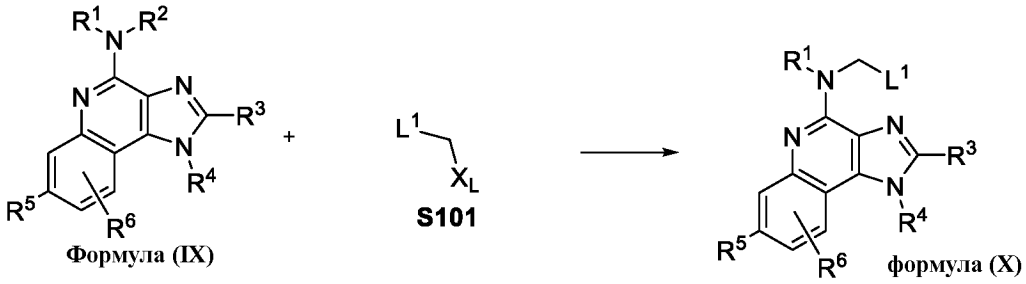


СХЕМА 72F



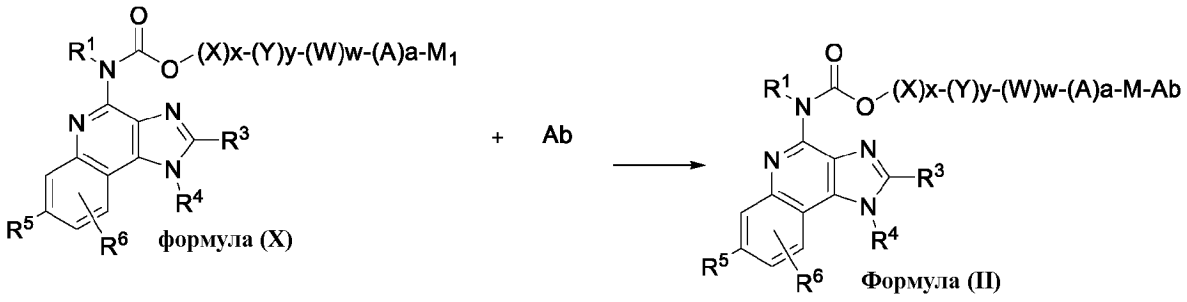
[279] Формулу (X) можно связывать с биомолекулой посредством линкерного промежуточного соединения (L^1) с образованием любой из формул (A), (I)-(VIII) или (XI). Хотя на СХЕМЕ 73 проиллюстрировано образование формулы (II) со связанным с C4 амином линкером, эту схему можно распространить на все из формулы (A), (I)-(VIII) или (XI). Линкерное промежуточное соединение (L^1) может иметь формулу M^1-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-; где:

M^1 содержит функциональную группу, которая будет вступать в реакцию с белком (например, антителом) с образованием ковалентной связи;

каждый из нижних индексов a, w, y и x независимо равен 0 или 1; при этом сумма нижних индексов a, w, y и x больше или равна 1; и

A, W, Y, X соответствуют определению для линкера (L).

СХЕМА 73



[280] В некоторых вариантах осуществления M^1 содержит функциональную группу, которая будет вступать в реакцию с антителом с образованием ковалентной связи (связи Ab-M). В некоторых вариантах осуществления M^1 выбран из группы, состоящей из малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинила, циклоалкинила, необязательно замещенного 1 или 2 фторами (например, циклооктинила или DIFO), сульфгидрила, сложных

сукцинимидиловых эфиров (например, сложных N-гидроксисукцинимидиловых (NHS) или сульфо-NHS эфиров), сложных 4-нитрофениловых эфиров, сложных пентафторфениловых эфиров, сложных тетрафторфениловых эфиров, ангидридов, кислых хлоридов, сульфонилхлоридов, изоцианатов, изотиоцианатов, альфа-галогенкетонов, альфа-О-сульфонат (например, мезил или тозил) кетонов, алкилгидразинов, гидразидов и гидроксиламинов. В некоторых вариантах осуществления M^1 выбран из группы, состоящей из малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинила, циклоалкинила, необязательно замещенного 1 или 2 фторами (например, циклооктинила или DIFO), сульфгидрила и сложных сукцинимидиловых эфиров.

[281] В некоторых вариантах осуществления M^1 сконструирован с возможностью реакции с аминами лизила. В некоторых вариантах осуществления M^1 сконструирован с возможностью реакции с тиолами цистеина. В некоторых вариантах осуществления M^1 сконструирован с возможностью реакции с аминами лизила и тиолами цистеина. В некоторых вариантах осуществления M^1 не реакционноспособен в отношении аминов лизила и тиолов цистеина. В таких случаях M^1 может быть сконструирован с возможностью связывания с функционализированными белковыми остатками, например алкином или азидом, для опосредованного клик-химией связывания.

Способы применения соединений по настоящему изобретению

[282] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ADC или их фармацевтически приемлемые соли применяют для доставки конъюгированного лекарственного препарата в целевую ткань, участок или клетку рака. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления ADC связывается с антигеном на поверхности целевой клетки или вблизи целевой ткани, участка или клетки рака (например, поверхностным белком экзосомы в опухолевом микроокружении), тем самым локализуя ADC в целевой ткани, участке или клетке рака.

[283] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе ADC могут вызывать специфическую в отношении участка рака иммуностимуляцию. Раковые клетки часто создают иммуносупрессивное микроокружение, предотвращая распознавание, активацию иммунных клеток и цитотоксическую активность, которые в ином случае устранили бы рак. В частности, многие виды рака создают локализованные концентрации ингибиторов иммунных контрольных точек, которые могут уменьшать чувствительность иммунных клеток (например, Т-клеток) и, в некоторых случаях, активно рекрутировать и трансформировать их для стимуляции дальнейшего роста и блокирования ответов других иммунных клеток. Соответственно, локализованная иммунная активация в участках рака, обеспечиваемая некоторыми ADC по настоящему изобретению, может быть критически важной для успешной терапии.

[284] В определенных вариантах осуществления ADC по настоящему изобретению нацелен на раковую клетку. В определенных вариантах осуществления ADC сконструирован с возможностью интернализации в раковой клетке (например, подвергается эндоцитозу). ADC может содержать линкер, который сконструирован с

возможностью расщепления внутри раковой клетки, но является инертным за пределами раковой клетки. ADC может содержать лекарственный препарат (например, соединение, содержащее формулу (IX)) с низкой эффективностью поглощения, но высокой активностью, например, некоторые имидазохинолины с негативной функционализацией C7.

[285] В определенных вариантах осуществления ADC сконструирован с возможностью связывания с раковой клеткой или вблизи нее без клеточного поглощения. В таких случаях ADC может быть сконструирован с возможностью высвобождения лекарственного звена за пределами раковой клетки. Например, ADC может содержать линкер, который подвергается расщеплению при высоком pH ракового микроокружения, но который в ином случае стабилен во время циркуляции. В альтернативном или дополнительном варианте ADC может содержать линкер с последовательностью расщепления протеазами, сверхэкспрессируемыми раковыми клетками, например, сериновыми протеазами, сверхэкспрессируемыми клетками рака предстательной железы.

[286] В альтернативном или дополнительном варианте ADC может быть сконструирован с возможностью подвергаться трансцитозу после связывания с целевой клеткой или тканью. Такой ADC может быть нацелен на рецептор или содержать структуру (например, иммуноглобулина IgA), которая облегчает перенос через клеточный барьер. Например, после связывания с рецептором на опухолеассоциированном макрофаге (TAM) такой ADC может подвергаться трансцитозу, проходя, таким образом, через пассивирующий слой TAM и достигая нижележащих раковых клеток.

[287] В некоторых вариантах осуществления ADC нацелен на поверхностный антиген клетки. ADC может быть сконструирован с возможностью локализации в клетке (например, связывания с клеткой, но не интернализации в клетку, или связывания с клеткой с повышением поглощения клеткой). В некоторых таких случаях ADC может высвобождать свою лекарственную нагрузку вблизи клетки. Например, ADC может содержать линкер с пептидной частью, которая расщепляется протеазами, выделяемыми клеткой. ADC также может быть сконструирован с возможностью интернализации в клетку. Например, ADC может подвергаться эндоцитозу в клетку после связывания с поверхностным антигеном.

[288] В определенных случаях поверхностный антиген ассоциирован с раковой клеткой. В определенных случаях поверхностный антиген ассоциирован с раковой клеткой и не ассоциирован с иммунной клеткой. В определенных случаях поверхностный антиген ассоциирован с иммунной клеткой. В определенных случаях поверхностный антиген ассоциирован с иммунной клеткой и не ассоциирован с раковой клеткой. В определенных случаях поверхностный антиген ассоциирован с раковой клеткой и иммунной клеткой. В определенных случаях иммунная клетка представляет собой опухолеассоциированный макрофаг.

[289] Интернализация ADC может обеспечить возможность локализации лекарственного препарата в недоступных в ином случае мишенях. Поскольку многие

сигнальные пути являются главным образом внутриклеточными (например, большинство сигнальных белков и событий сигнальной трансдукции происходят внутри клетки), для модуляции сигнала часто необходима эффективная интернализация лекарственного препарата и субклеточная локализация. Поскольку многие лекарственные препараты демонстрируют слабое клеточное поглощение и неспецифическую субклеточную локализацию, многие мишени остаются недоступными для нацеливания лекарственных препаратов. Архетипическими примерами таких мишеней являются TLR7 и TLR8, чья эндосомальная локализация является недоступной для многих вариантов лечения.

[290] Некоторые описанные в данном документе ADC преодолевают эту проблему за счет опосредования поглощения и субклеточной локализации для доставки высоких концентраций нагрузки в выбранные целевые сайты. В некоторых случаях связывание ADC с антигеном клеточной поверхности опосредует поглощение клеткой. В конкретных случаях ADC сконструирован с возможностью эндоцитоза в целевую клетку, достигая, таким образом, эндосомалько компартментализованных молекул, таких как TLR7 и TLR8. В некоторых случаях линкер (L) ADC сконструирован с возможностью подвергаться расщеплению после интернализации в целевую клетку. В некоторых случаях линкер (L) ADC сконструирован с возможностью подвергаться расщеплению в конкретном субклеточном пространстве. Например, линкер (L) ADC может содержать пептид с последовательностью расщепления, специфической для лизосомальных протеаз.

[291] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения вирусной или бактериальной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли.

[292] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения вирусной или бактериальной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей описанный в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемую соль.

[293] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции антивирусного или антибактериального иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей описанный в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемую соль.

[294] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции антивирусного или антибактериального иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли.

[295] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли.

[296] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей описанный в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемую соль.

[297] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции противоопухолевого иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей описанный в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемую соль.

[298] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции противоопухолевого иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли.

[299] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другой противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией) и/или другим противораковым агентом (например, иммунотерапевтическим агентом, таким как ниволумаб или пембролизумаб). Описанные в данном документе ADC можно вводить субъекту до, во время или после введения противораковой терапии и/или противоракового агента и/или хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ADC можно вводить субъекту после лечения лучевой терапией и/или после хирургического вмешательства.

[300] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления появления или предотвращения приобретенной резистентности к противораковому агенту, включающий введение терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, подверженному риску развития приобретенной резистентности к противораковому агенту или имеющему ее. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят дозу противоракового агента (например, практически в то же время, когда пациенту вводят и дозу описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли).

[301] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления и/или предотвращения развития рака, резистентного к противораковому агенту, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения терапевтически эффективного количества противоракового агента.

[302] Описанные в данном документе ADC применимы для ингибирования мультипликации раковых клеток, обеспечения апоптоза в раковой клетке, для повышения фагоцитоза раковой клетки и/или для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. ADC можно применять в соответствии с рядом схем для лечения рака. ADC можно применять

для доставки лекарственного препарата в раковую клетку. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления антитело ADC связывается или ассоциирует с ассоциированным с раковой клеткой антигеном. Антиген может быть связан с раковой клеткой или может представлять собой белок внеклеточного матрикса, ассоциированный с раковой клеткой. Лекарственный препарат может высвобождаться вблизи раковой клетки, тем самым рекрутируя/активируя иммунные клетки для атаки раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено отщепляется от ADC за пределами раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено остается присоединенным к антителу, связанному с антигеном.

[303] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с раковой клеткой. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с антигеном раковой клетки, который находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с антигеном раковой клетки, который представляет собой белок внеклеточного матрикса, ассоциированный с опухолевой клеткой или раковой клеткой. В некоторых вариантах осуществления антитело ADC связывается или ассоциирует с ассоциированной с раком клеткой или антигеном на ассоциированной с раком клетке. В некоторых вариантах осуществления ассоциированная с раком клетка представляет собой стромальную клетку в опухоли, например, ассоциированный с раком фибробласт (CAF).

[304] В некоторых вариантах осуществления антитело ADC связывается или ассоциирует с иммунной клеткой или ассоциированным с иммунной клеткой антигеном. Антиген может быть связан с иммунной клеткой или может представлять собой белок внеклеточного матрикса, ассоциированный с иммунной клеткой. Лекарственный препарат может высвобождаться вблизи иммунной клетки, тем самым рекрутируя/активируя иммунную клетку для атаки раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено отщепляется от ADC за пределами иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено остается присоединенным к антителу, связанному с антигеном. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой лимфоцит, антигенпрезентирующую клетку, естественную клетку-киллер (NK), нейтрофил, эозинофил, базофил, тучную клетку, врожденную лимфоидную клетку или комбинацию любых из вышеперечисленных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка выбрана из группы, состоящей из B-клеток, плазматический клеток, T-клеток, NKT-клеток, гамма дельта T-клеток, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, естественных клеток-киллеров (NK), нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток и комбинации любых из вышеперечисленных клеток.

[305] Специфичность антитела в отношении конкретной раковой клетки может быть важна для определения тех опухолей или раков, которые можно наиболее эффективно лечить. Например, ADC, нацеленные на антиген раковой клетки, присутствующий на гемопоэтических раковых клетках, в некоторых вариантах

осуществления, могут обеспечивать лечение гемобластозов. В некоторых вариантах осуществления ADC нацелены на антиген раковой клетки, присутствующий на аномальных клетках солидных опухолей, для лечения таких солидных опухолей. В некоторых вариантах осуществления ADC направлены против аномальных клеток гемобластозов, таких как, например, лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) и лейкозы.

[306] Раки, включая, но не ограничиваясь этим, опухоль, метастаз или другое заболевание или расстройство, характеризуемое наличием аномальных клеток, которые характеризуются неконтролируемым клеточным ростом, в некоторых вариантах осуществления, можно лечить или ингибировать путем введения ADC.

[307] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил лечение рака. В некоторых вариантах осуществления предшествующим лечением является хирургическое вмешательство, лучевая терапия, введение одного или более противораковых агентов или комбинация любого из вышеперечисленного.

[308] В любом из способов, описанных в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из: аденокарциномы, карциномы коры надпочечника, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчного протока, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, костной хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого миелоцитарного нелимфоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, костной саркомы, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, протоковой карциномы молочной железы in situ, инвазивной протоковой карциномы молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы толстой кишки, карциноидной опухоли толстой кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, карциномы пищевода и желудка, интраокулярной меланомы глаза, интраокулярной плоскоклеточной карциномы глаза, карциномы слезного протока глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечно-клеточной карциномы, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, гепатоцеллюлярной карциномы

печени, карциномы печени, аденокарциномы легкого, аденосквамозной карциномы легкого, атипичной карциноидной опухоли легкого, карциносаркомы легкого, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, саркомы легкого, саркоматоидной карциномы легкого, мелкоклеточной карциномы легкого, мелкоклеточной недифференцированной карциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, плоскоклеточной карциномы верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, карциномы верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, диффузной В-крупноклеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, лимфомы лимфатических узлов, плазмабластной аденокарциномы легкого, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичника, карциносаркомы яичника, светлоклеточной карциномы яичника, карциномы эпителия яичника, гранулезоклеточной опухоли яичника, серозной карциномы яичника, карциномы поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, мезотелиомы брюшной полости, серозной карциномы брюшной полости, плацентарной хориоидкарциномы, плевральной мезотелиомы, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, придаточной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и тонкого кишечника (GIST), карциномы толстого кишечника/толстой кишки, аденокарциномы толстого кишечника, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы вилочковой железы, лимфоцитарной тимомы вилочковой железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, невыявленной первичной аденокарциномы, невыявленной первичной карциномы, невыявленного первичного злокачественного новообразования, лимфоидного новообразования, невыявленной первичной меланомы, невыявленной первичной саркоматоидной карциномы, невыявленной первичной плоскоклеточной карциномы, невыявленной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, невыявленной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, аденокарциномы эндометрия матки, эндометриоидной аденокарциномы эндометрия

матки, папиллярной серозной аденокарциномы эндометрия матки и лейомиосаркомы матки.

[309] В некоторых вариантах осуществления субъекту одновременно вводят один или более дополнительных противораковых агентов вместе с описанным в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно проходит лучевую терапию вместе с описанным в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления субъекту одновременно вводят один или более дополнительных противораковых агентов после введения описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект проходит лучевую терапию после введения описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли.

[310] В некоторых вариантах осуществления субъект прекратил предшествующую терапию, например, вследствие неприемлемых или непереносимых побочных эффектов, при этом предшествующая терапия была слишком токсичной, или же у субъекта развилась резистентность к предшествующей терапии.

[311] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления появления или предотвращения заболевания или расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества описанного в данном документе ADC или его фармацевтически приемлемой соли и вакцины против заболевания или расстройства пациенту, подверженному риску развития заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство вызвано вирусным патогеном. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления ADC и вакцину вводят одним путем (например, ADC и вакцину вводят подкожно). В некоторых вариантах осуществления ADC или его фармацевтически приемлемую соль и вакцину вводят разными путями. В некоторых вариантах осуществления вакцина и ADC или его фармацевтически приемлемая соль предоставлены в одном составе. В некоторых вариантах осуществления вакцина и ADC или его фармацевтически приемлемая соль предоставлены в отдельных составах.

[312] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе ADC находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению и способы их применения

[313] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая набор ADC, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит набор ADC, описанных в данном документе, и по меньшей мере

один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления путем введения является парентеральный. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудинные инъекционные или инфузионные способы. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят парентерально. В одном из этих вариантов осуществления ADC вводят внутривенно. Введение, как правило, осуществляют любым удобным путем, например, посредством инфузии или болюсной инъекции.

[314] Композиции ADC можно составлять так, чтобы обеспечить биодоступность ADC после введения композиции субъекту. Композиции могут находиться в форме одной или более инъекционных дозированных единиц.

[315] Материалы, используемые при получении композиций, могут быть нетоксичными в используемых количествах. Для специалистов в данной области техники будет очевидно, что оптимальная дозировка активного(ых) ингредиента(ов) в композиции будет зависеть от ряда факторов. Релевантные факторы включают, без ограничения, тип животного (например, человек), конкретную форму соединения, способ введения и применяемую композицию.

[316] В некоторых вариантах осуществления композиция ADC представляет собой твердое вещество, например, лиофилизированный порошок, подходящий для восстановления в жидкости перед введением. В некоторых вариантах осуществления композиция ADC представляет собой жидкую композицию, такую как раствор или суспензия. Жидкая композиция или суспензия применима для доставки путем инъекции, а лиофилизированное твердое вещество подходит для восстановления в виде жидкости или суспензии с использованием подходящего для инъекции разбавителя. В композицию, вводимую путем инъекции, как правило, включены одно или более из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

[317] В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, если они представляют собой растворы, суспензии или подобную форму, также могут содержать одно или более из следующего: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, циклодекстрин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как аминокилоты, ацетаты, цитраты или фосфаты; детергенты, такие как неионные поверхностно-активные вещества, полиолы; и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральная композиция, как правило, находится в ампуле, одноразовом шприце или многодозовом флаконе, изготовленном из стекла, пластика или другого материала. В

некоторых вариантах осуществления стерильный разбавитель содержит физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления стерильный разбавитель представляет собой физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция представляет собой жидкую инъекционную композицию, которая является стерильной.

[318] Количество ADC, эффективное при лечении конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от природы расстройства или состояния, при этом его обычно определяют стандартными клиническими методами. Кроме того, для определения оптимальных диапазонов доз иногда используют in vitro или in vivo анализы. Точная применяемая доза в композициях также будет зависеть от пути парентерального введения и серьезности заболевания или расстройства, а решение относительно нее следует принимать в соответствии с мнением практикующего врача и ситуацией каждого субъекта.

[319] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит эффективное количество ADC так, чтобы получить подходящую дозировку. Как правило, это количество составляет по меньшей мере около 0,01% ADC по массе композиции.

[320] В некоторых вариантах осуществления дозировка в композиции ADC, вводимой субъекту, составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 1 до около 100 мг/кг или от около 0,1 до около 25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая субъекту, составляет от около 0,01 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая субъекту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая субъекту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 0,1 до около 4 мг/кг, от около 0,1 до около 3,2 мг/кг или от около 0,1 до около 2,7 мг/кг массы тела субъекта в течение цикла лечения.

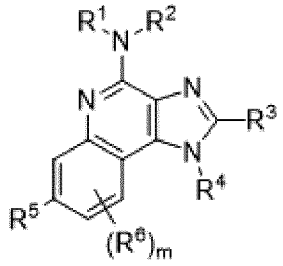
[321] Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители представляют собой жидкости. Вода является типовым носителем, когда соединения вводят внутривенно. В качестве жидких носителей для инъекционных растворов также применимы солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические носители также включают глицерин, пропилен, гликоль или этанол. Представленные композиции, при необходимости, будут в некоторых вариантах осуществления также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов и/или pH-буферных агентов.

[322] В некоторых вариантах осуществления ADC составляют в соответствии с рутинными процедурами в виде композиции, адаптированной для внутривенного введения животным, в частности людям. Как правило, носители или наполнители для внутривенного введения представляют собой стерильные изотонические водные буферные растворы. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит местный анестетик, такой как лигнокаин, для облегчения боли в месте инъекции. В некоторых вариантах осуществления ADC и остальная часть состава предоставлены либо по отдельности, либо смешанные вместе в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного агента. Если ADC предполагается вводить путем инфузии, иногда его можно помещать, например, в инфузионный флакон, содержащий воду или солевой раствор фармацевтической степени чистоты. Если ADC предполагается вводить путем инъекции, как правило, предоставлены ампула стерильной воды для инъекций или солевого раствора, чтобы ингредиенты можно было смешивать перед введением.

[323] Композиции в общем случае составляют в виде стерильных, по существу изотонических композиций и в полном соответствии с нормативами надлежащей производственной практики (НПП) Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Соединения формулы (IX)

[324] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (IX):



(IX)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-

членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 представляет собой $-C(=O)OR^F$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6

алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

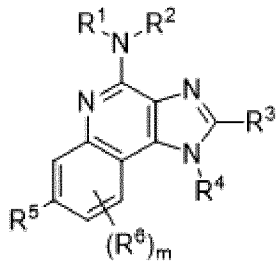
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

где R^F представляет собой трифторметил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, арил, арил(C_1-C_6 алкил)- или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; R^4 представляет собой -[N(C_1-C_6алкил)R^DR^E]$^+$; -(фенил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$; или -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

[325] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (IX):



(IX)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-

10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$

или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

где R^F представляет собой трифторметил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, арил, арил(C_1-C_6 алкил)- или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; R^4 представляет собой -[$N(C_1$-C_6алкил)$R^DR^E]^+$; -(фенил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$; или -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

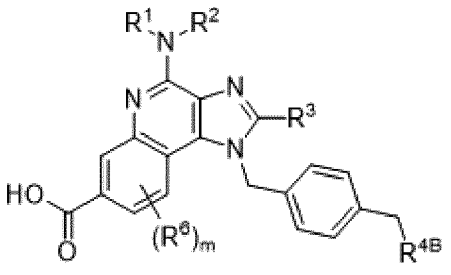
[326] В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат, описанный в данном документе, представляет собой соединение формулы (IX). В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат, описанный в данном документе, содержит соединение формулы (IX).

[327] В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат, описанный в данном документе, содержит соединение формулы (IX) в форме пролекарства. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (IX) в форме пролекарства выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (IX) в форме пролекарства выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила и C_1-C_6 карбамоила. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (IX) в форме пролекарства представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил.

[328] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[329] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[330] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IX) имеет структуру формулы (IX-A):


(IX-A)

или ее фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио;

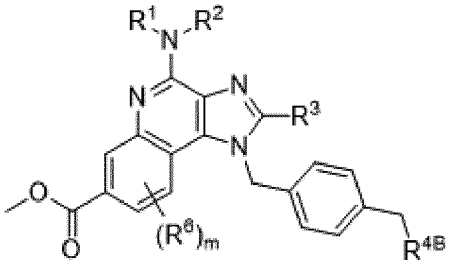
R^{4B} выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила, $-NR^DR^E$ и $-[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

нижний индекс m равен 0 или 1; и

R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

[331] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IX) имеет структуру формулы (IX-B):


(IX-B)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио;

R^{4B} выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила, $-NR^DR^E$ и $-[N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

нижний индекс m равен 0 или 1; и

R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

[332] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) каждый из R^1 и R^2 представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 и R^2 оба представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 и R^2 оба представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

[333] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 и R^2 вместе с атомом

азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

[334] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой водород.

[335] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 представляет собой -S(=O)2R^C; -C(=O)N$R^D$$R^E$; -C(=O)O$R^C$; -C(=O)S$R^C$; или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 представляет собой -C(=O)N$R^D$$R^E$; -C(=O)O$R^C$; или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 представляет собой -C(=O)N$R^D$$R^E$ или -C(=O)OR^C. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 представляет собой -C(=O)N$R^D$$R^E$.

[336] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, -NO_2, -CN, -CF_3 и -S(O_3)H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH и -S(O_3)H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^5 представляет собой -C(=O)OH.

[337] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 и R^4 не замещены солюбилизирующими группами (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) только один из R^1 и R^4 замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^1 не замещен солюбилизирующей группой, если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b), если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

[338] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^{4B} представляет собой -N$R^D$$R^E$.

[339] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^{4B}

представляет собой -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

[340] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-. В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_2-C_6 алкенила.

[341] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) каждый из R^D и R^E представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^D и R^E оба представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) один из R^D и R^E представляет собой водород, а другой из R^D и R^E представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) один из R^D и R^E представляет собой водород, а другой из R^D и R^E представляет собой метил.

[342] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^D и R^E оба представляют собой водород.

[343] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

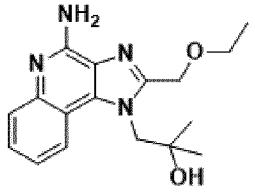
[344] В некоторых вариантах осуществления формул (IX-A) и (IX-B) R^{4B} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

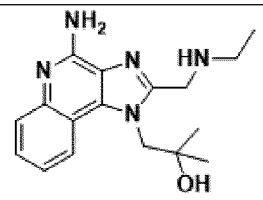
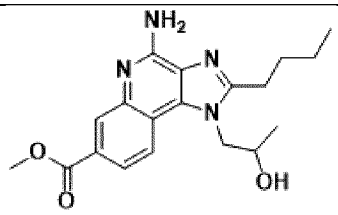
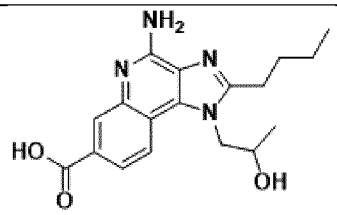
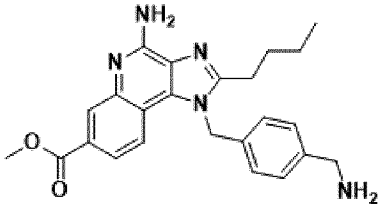
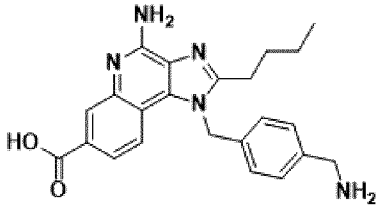
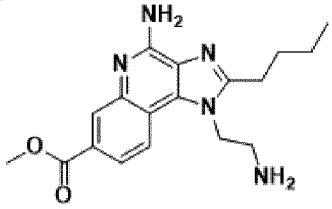
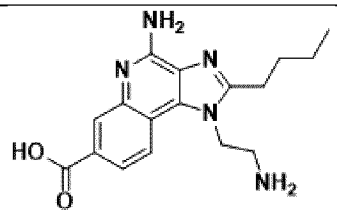
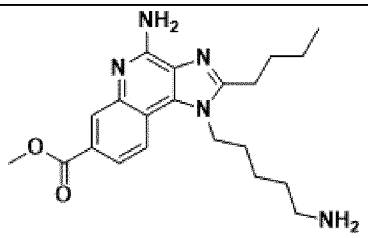
[345] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) нижний индекс m равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) нижний индекс m равен 0.

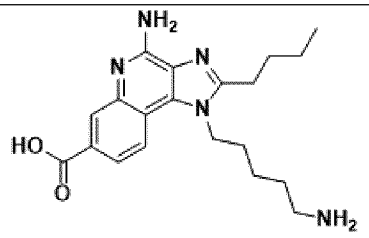
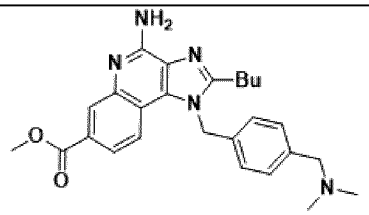
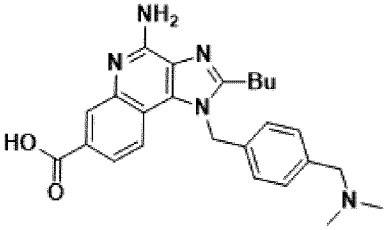
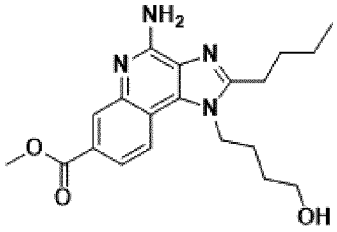
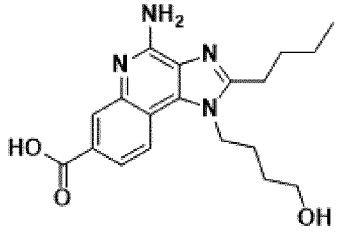
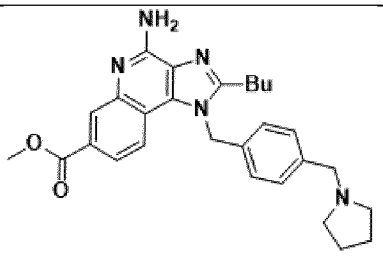
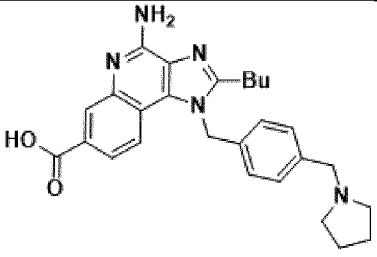
[346] В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (IX) R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано.

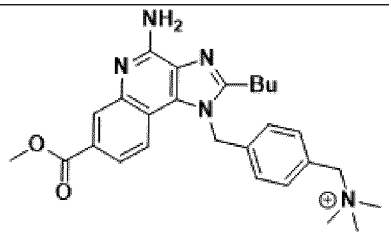
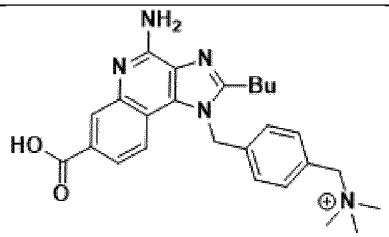
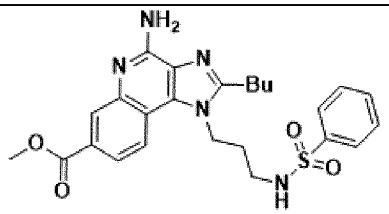
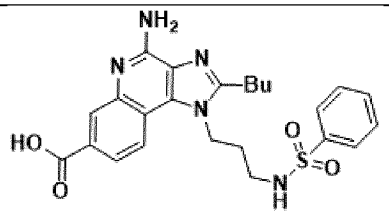
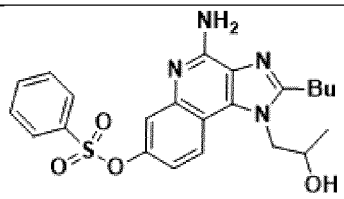
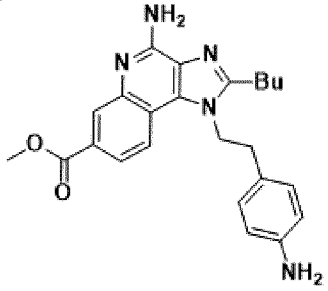
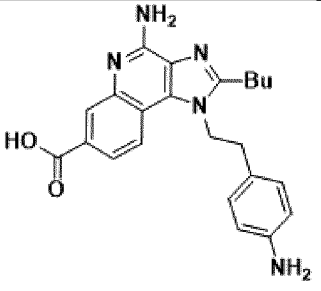
[347] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IX) выбрано из соединений, приведенных в ТАБЛИЦЕ 2, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения формулы (IX) находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

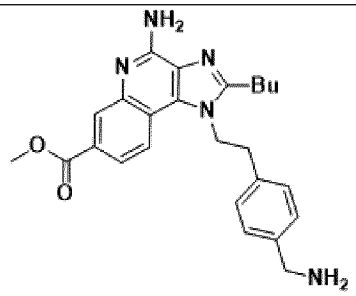
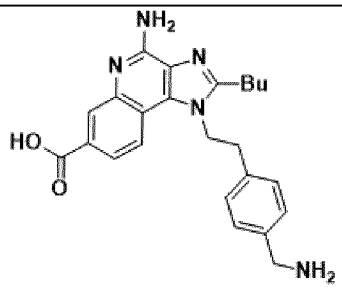
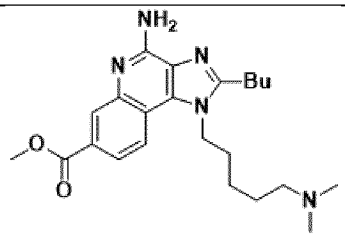
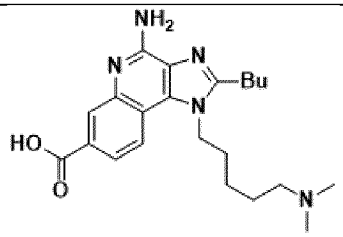
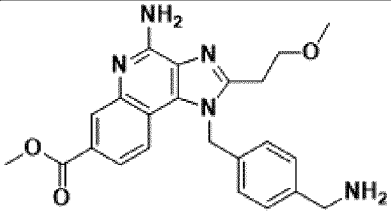
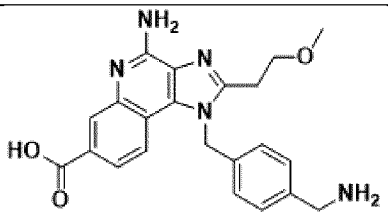
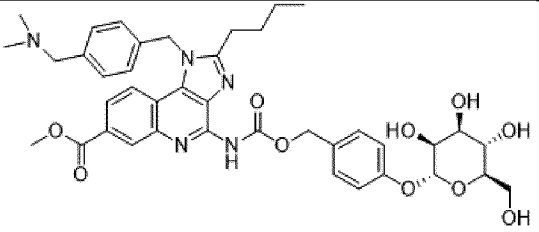
ТАБЛИЦА 2

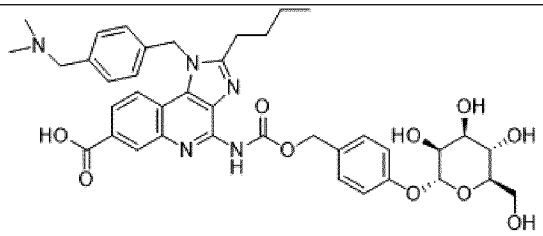
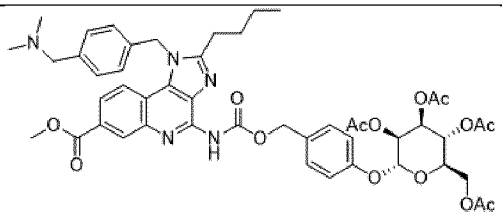
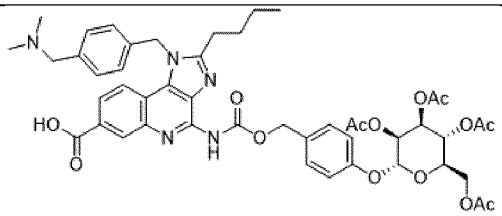
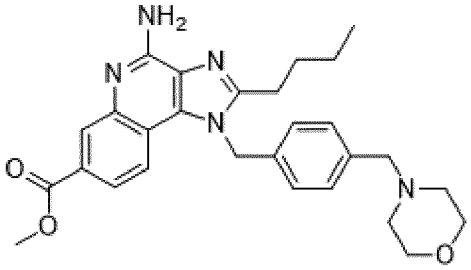
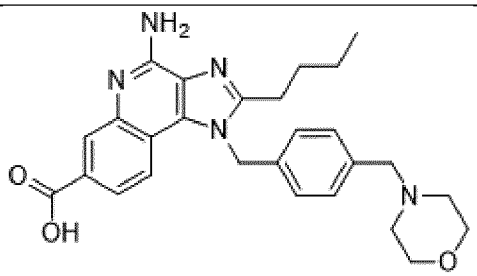
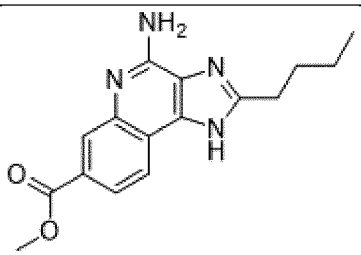
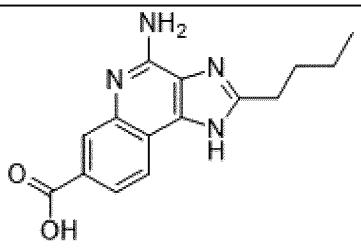
Соед. №	Структура
Резиквимод	

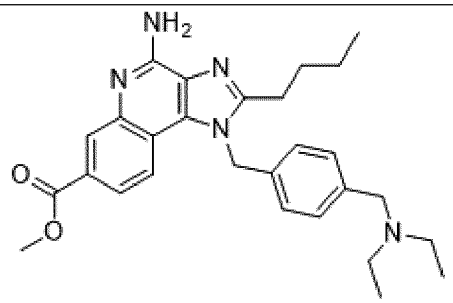
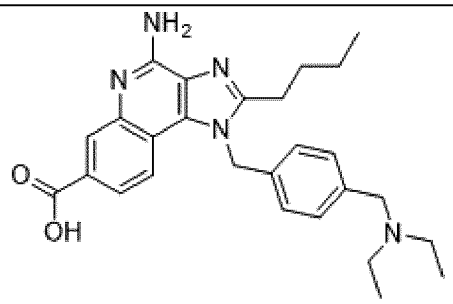
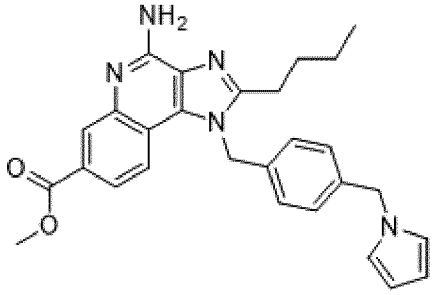
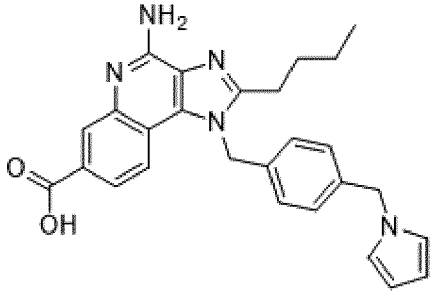
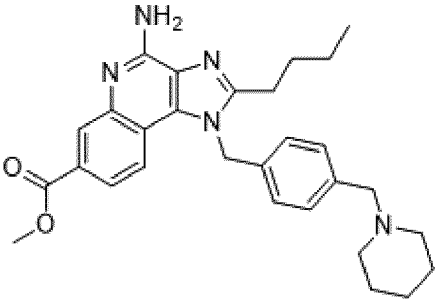
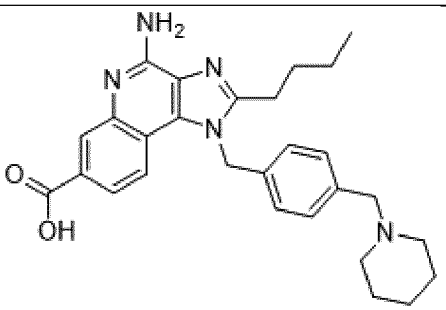
Гардиквимод	
S5a	
S5b	
S8a	
S8b	
S11a	
S11b	
S14a	

S14b	
S18a	
S18b	
S63a	
S63b	
S65a	
S65b	

S72a	
S72b	
S73a	
S73b	
S74a	
S75a	
S75b	

S76a	
S76b	
S77a	
S77b	
S78a	
S78b	
S79a	

S79b	
S80a	
S80b	
S81a	
S81b	
S82a	
S82b	

S83a	
S83b	
S84a	
S84b	
S85a	
S85b	

Способы применения соединений формулы (IX)

[348] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

[349] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения вирусной или бактериальной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

[350] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции антивирусного или антибактериального иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

[351] В некоторых вариантах осуществления предложен способ индукции противоопухолевого иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другой противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией) и/или другим противораковым агентом (например, иммунотерапевтическим агентом, таким как ниволумаб или пембролизумаб). Соединения формулы (IX) можно вводить субъекту до, во время или после введения противораковой терапии и/или противоракового агента. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IX) можно вводить субъекту после лечения лучевой терапией и/или после хирургического вмешательства.

[352] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления появления или предотвращения приобретенной резистентности к противораковому агенту, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, подверженному риску развития приобретенной резистентности к противораковому агенту или имеющему ее. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят дозу противоракового агента (например, практически в то же время, когда пациенту вводят и дозу соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли).

[353] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления и/или предотвращения развития рака, резистентного к противораковому агенту, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения терапевтически эффективного количества противоракового агента.

[354] Соединения формулы (IX) применимы для ингибирования мультипликации раковых клеток, обеспечения апоптоза в раковой клетке, для повышения фагоцитоза раковой клетки и/или для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил лечение рака. В некоторых вариантах осуществления предшествующим лечением является хирургическое вмешательство, лучевая терапия, введение одного или более противораковых агентов или комбинация любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления субъект прекратил предшествующую терапию, например, вследствие неприемлемых или непереносимых побочных эффектов, при этом предшествующая терапия была слишком токсичной, или же у субъекта развилась резистентность к предшествующей терапии.

[355] В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления появления или предотвращения заболевания или расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли и вакцины против заболевания или расстройства пациенту, подверженному риску развития заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство вызвано вирусным патогеном. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и вакцину вводят одним путем (например, соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и вакцину вводят подкожно). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и вакцину вводят разными путями. В некоторых вариантах осуществления вакцина и соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль предоставлены в одном составе. В некоторых вариантах осуществления вакцина и соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль предоставлены в отдельных составах.

[356] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения формулы (IX) находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[357] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IX) и ADC формул (A), (I)-(VIII) и (XI) предоставлены в виде пролекарств. В некоторых таких вариантах осуществления пролекарство содержит функциональную группу, сконструированную с возможностью гидролитического расщепления в конкретных физиологических условиях (например, низкого pH опухолевого микроокружения) или в присутствии гидролитических ферментов (например, в присутствии человеческих гидролаз или протеаз, ассоциированных с целевой тканью или клеткой). В некоторых вариантах осуществления формул (A), (I)-(VIII) и (XI) R^1, R^4 или R^1 и R^4 содержат

гидролизуемую группу. Гидролизуемая группа может быть сконструирована с возможностью расщепления в целевой ткани или клетке или вблизи нее. Перед расщеплением гидролизуемая группа может предотвращать связывание лекарственного звена с его мишенью (например, TLR7/8), тем самым снижая нецелевую активность и повышая специфичность в отношении мишени.

Композиции и способы введения соединений формулы (IX)

[358] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более эксципиентов, описанных в данном документе. Эти композиции можно получать способом, хорошо известным в области фармации, и можно вводить различными путями в зависимости от того, необходимо местное или системное лечение, и от участка, подлежащего лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным.

[359] Пероральное введение может включать лекарственную форму, составленную для введения один раз в день или два раза в день (BID). Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например интратекальное или интравентрикулярное, введение. При получении предложенных в данном документе композиций активный ингредиент, как правило, смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или включают в такой эксципиент в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой твердый пероральный состав. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

[360] Подходящие эксципиенты известны в данной области техники. Описания некоторых из этих эксципиентов можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[361] Композиции, содержащие соединение формулы (IX) или его

фармацевтически приемлемую соль, можно составлять в виде единичной лекарственной формы, при этом каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых дозировок для субъектов-людей и других субъектов, при этом каждая единица содержит заданное количество активного материала (т. е. соединения формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли), рассчитанное для оказания необходимого терапевтического эффекта, вместе с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

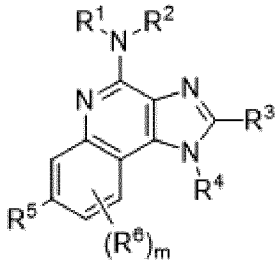
[362] Эффективное количество активного материала (т. е. соединения формулы (IX) или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного) обычно предоставлено при уровне дозировки от около 0,01 мг/кг до около 1000 мг/кг массы тела в день или любого диапазона в этих пределах. Предпочтительно диапазон составляет от около 0,05 до около 500 мг/кг массы тела в день или любой диапазон в этих пределах. Более предпочтительно диапазон составляет от около 0,1 до около 250 мг/кг массы тела в день или любой диапазон в этих пределах. Более предпочтительно диапазон составляет от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела в день или любой диапазон в этих пределах. В одном примере диапазон может составлять от около 0,1 до около 50,0 мг/кг массы тела в день или любые количество или диапазон в этих пределах. В другом примере диапазон может составлять от около 0,01 до около 15,0 мг/кг массы тела в день или любой диапазон в этих пределах. В другом примере диапазон может составлять от около 0,05 до около 7,5 мг/кг массы тела в день или любое количество в этом диапазоне. В другом примере диапазон может составлять от около 0,1 до около 5,0 мг/кг массы тела в день или любое количество в этом диапазоне. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (IX) или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, можно вводить по схеме 1-4 раза в день или в одной суточной дозе.

Промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер (L^1-D)

[363] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, имеющее формулу L^1-D или ее фармацевтически приемлемой соли, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение; и

D имеет структуру формулы (X):



(X)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение;

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран

из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-S(O_2)R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L^1;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6

алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

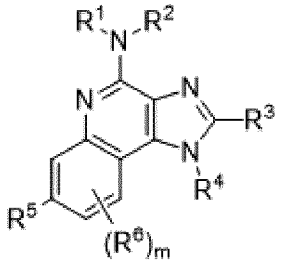
при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^A, R^6, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; и

при этом формула (X) имеет только одну точку ковалентного присоединения к L^1.

[364] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, имеющее формулу L^1-D или ее фармацевтически приемлемой соли, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение; и

D имеет структуру формулы (X):



(X)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение;

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6

алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; (c) $-S(=O)2R^C$; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; (f) $-C(=O)SR^C$; (g) $-C(=S)R^C$; (h) $-PO_3R^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -

NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L^1;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкила)-, арила и арил(C_1-C_6 алкила)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^A, R^6, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; и

при этом формула (X) имеет только одну точку ковалентного присоединения к L^1.

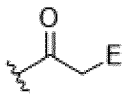
[365] В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер формулы (X) используют для получения ADC, описанных в данном документе.

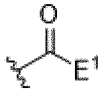
[366] Каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^A, R^6, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K в соединениях формулы (X) соответствует описанию в данном документе в отношении соединений формул (I)-(IX), за исключением того, что ковалентное присоединение к L в

этих соединениях соответствует ковалентному присоединению к L^1 в соединениях формулы (X).

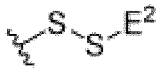
[367] В некоторых вариантах осуществления линкерное промежуточное соединение (L^1) имеет формулу M^1-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-; где A, W, Y, X соответствуют определению для линкера (L); и где каждый из нижних индексов a, w, y, и x независимо равен 0 или 1; при этом сумма нижних индексов a, w, y и x больше или равна 1.

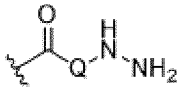
[368] В некоторых вариантах осуществления M^1 содержит функциональную группу, которая будет вступать в реакцию с антителом с образованием ковалентной связи (связи Ab-M). В некоторых вариантах осуществления M^1 выбран из группы, состоящей из малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинила, циклоалкинила, необязательно замещенного 1 или 2 фторами (например, циклооктинила или DIFO), сульфгидрила, сложных сукцинимидиловых эфиров (например, сложных N-гидроксисукцинимидиловых (NHS) или сульфо-NHS эфиров), сложных 4-нитрофениловых эфиров, сложных пентафторфениловых эфиров, сложных тетрафторфениловых эфиров, ангидридов, кислых хлоридов, сульфонилхлоридов, изоцианатов, изотиоцианатов, альфа-галогенкетонов, альфа-O-сульфонат (например, мезил или тозил) кетонов, алкилгидразинов, гидразидов, гидроксиламинов и йодокетонов. В некоторых вариантах осуществления M^1 выбран из группы, состоящей из малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинила, циклоалкинила, необязательно замещенного 1 или 2 фторами (например, циклооктинила или DIFO), сульфгидрила, сложных сукцинимидиловых эфиров (например, сложных N-гидроксисукцинимидиловых (NHS) или сульфо-NHS эфиров), сложных 4-нитрофениловых эфиров, сложных пентафторфениловых эфиров, сложных тетрафторфениловых эфиров, ангидридов, кислых хлоридов, сульфонилхлоридов, изоцианатов, изотиоцианатов, альфа-галогенкетонов, альфа-O-сульфонат (например, мезил или тозил) кетонов, алкилгидразинов, гидразидов и гидроксиламинов. В некоторых вариантах осуществления M^1 выбран из группы, состоящей из малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинила, циклоалкинила, необязательно замещенного 1 или 2 фторами (например, циклооктинила или DIFO), сульфгидрила, сложных сукцинимидиловых эфиров. Дополнительные примеры функциональных групп, которые будут вступать в реакцию с антителом с образованием ковалентной связи, описаны в публикации PCT № WO2016/040684, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

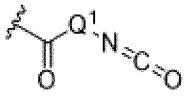
[369] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где E представляет собой галоген или -$O(SO_2)$-E'; где E' представляет собой алкил, арил или арил, замещенный алкилом, как описано в данном документе (например, тозил или мезил).

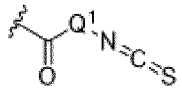
[370] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где

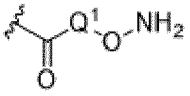
〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); где E^1 представляет собой галоген, -O-N-сукцинимид, -O-(арил), где арил замещен нитро, 4 или 5 фторами, -OC(=O)-O(C_1-C_6 алкилом) или -OC(=O)-O(арилом).

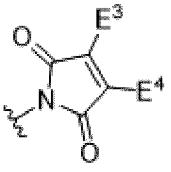
[371] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); где E^2 представляет собой арил или гетероарил, как описано в данном документе.

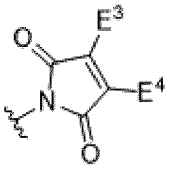
[372] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где Q представляет собой связь или C_1-C_{10} алкилен.

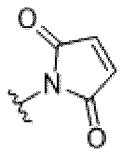
[373] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где Q^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

[374] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где Q^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

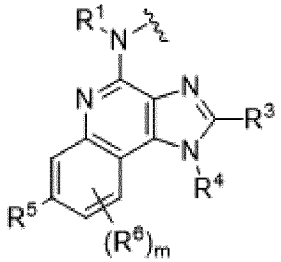
[375] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где Q^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

[376] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ; где 〰 указывает на ковалентную связь с остатком L^1 (например, A, W, Y или X); и где E^3 и E^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила и -O(SO_2)-E^5; где E^5 представляет собой алкил, арил или арил, замещенный алкилом, как описано в данном документе (например, тозил или мезил).

[377] В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  ,

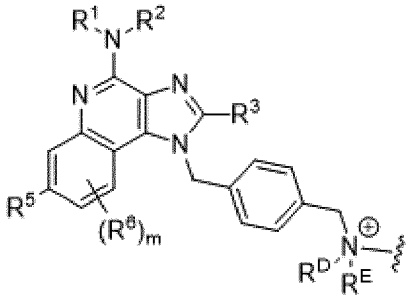
а E^3 и E^4 оба представляют собой водород. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой  (малеимидо). В некоторых вариантах осуществления M^1 представляет собой малеимидо.

[378] В некоторых вариантах осуществления L^1-D имеет структуру:



или ее фармацевтически приемлемой соли; где: 〰 представляет ковалентное присоединение к L^1.

[379] В некоторых вариантах осуществления L^1-D имеет структуру:



или ее фармацевтически приемлемой соли; где: 〰 представляет ковалентное присоединение к L^1.

[380] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -C(=O)OR^F. В некоторых вариантах осуществления R^F представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^F представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^F представляет собой водород.

[381] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) D находится в форме пролекарства. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (X) в форме пролекарства выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (X) в форме пролекарства выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила и C_1-C_6 карбамоила. В некоторых случаях R^1 соединения формулы (X) в форме пролекарства представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил.

[382] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила,

фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

[383] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

[384] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 представляет собой -S(=O)2R^C; -C(=O)NR^DR^E; -C(=O)OR^C; -C(=O)SR^C; или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 представляет собой -C(=O)NR^DR^E; -C(=O)OR^C; или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из (i)-(xiv), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 представляет собой -C(=O)NR^DR^E или -C(=O)OR^C. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 представляет собой -C(=O)NR^DR^E.

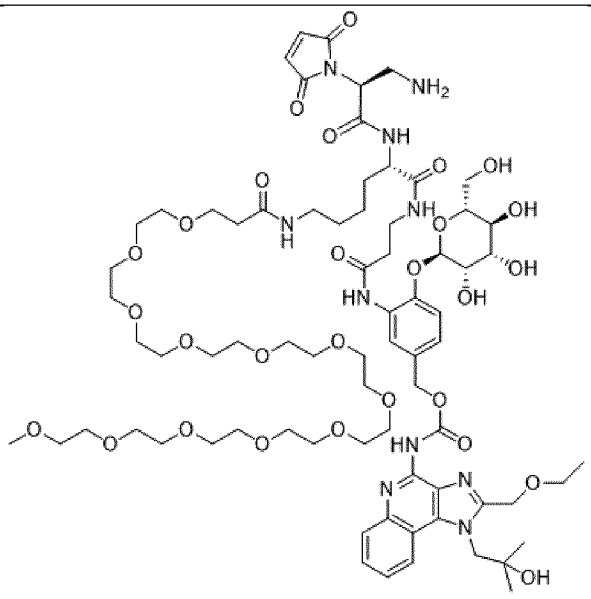
[385] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, -NO_2, -CN, -CF_3 и -S(O_3)H. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH и -S(O_3)H. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^5 представляет собой -C(=O)OH.

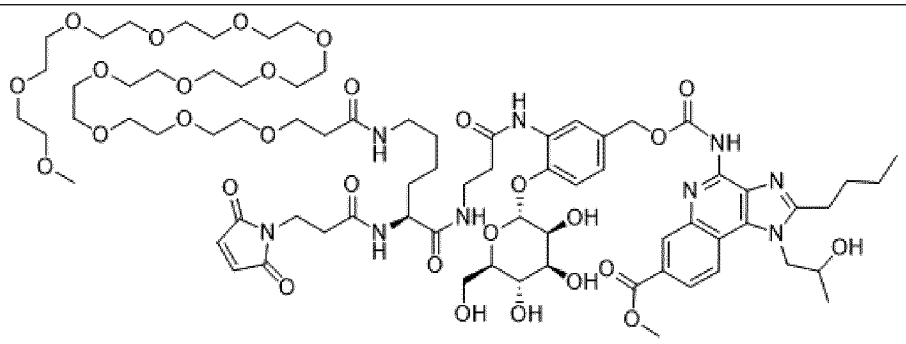
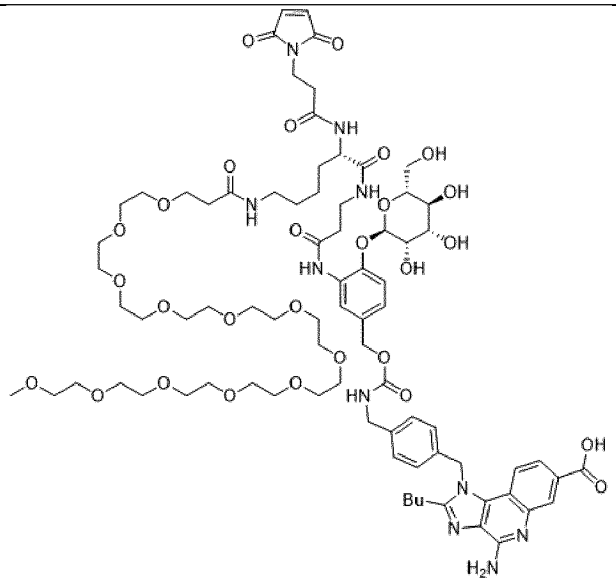
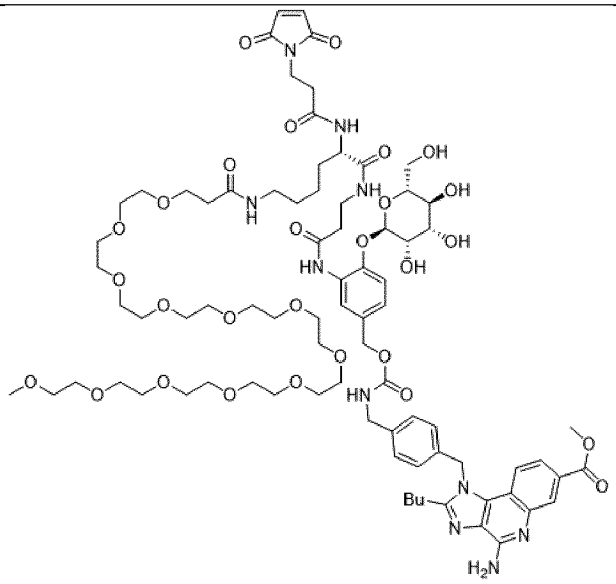
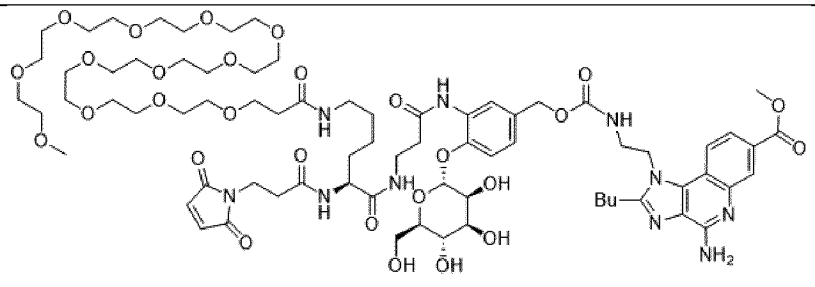
[386] В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 и R^4 не замещены солюбилизирующими группами (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (X) только один из R^1 и R^4 замещен солюбилизирующей группой (S_b). В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^1 не замещен солюбилизирующей группой, если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L. В некоторых вариантах осуществления формулы (X) R^4 не замещен

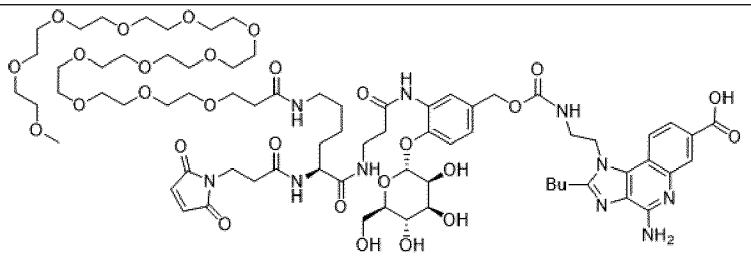
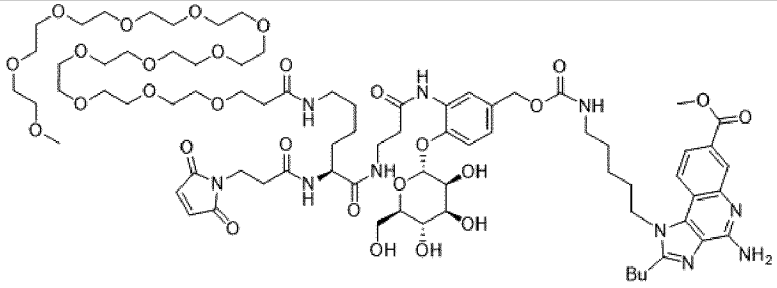
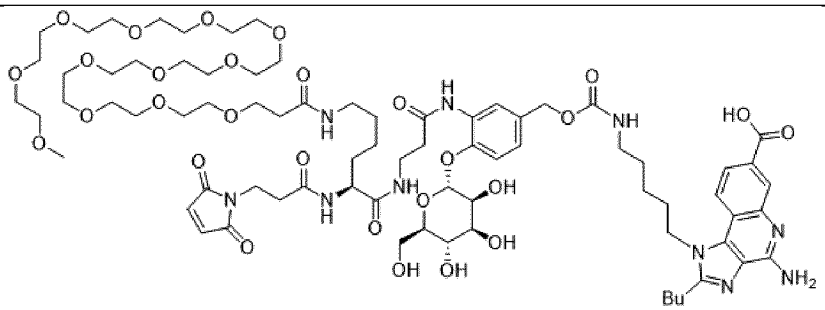
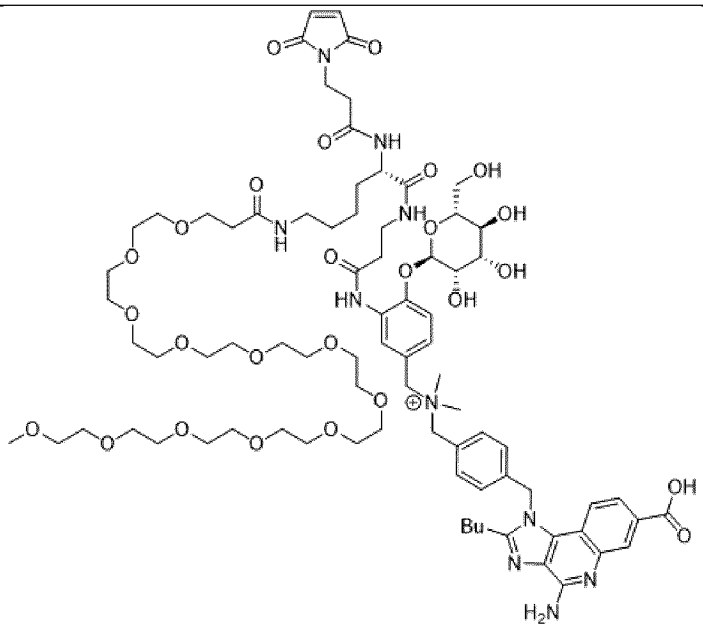
солюбилизирующей группой (S_b), если R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

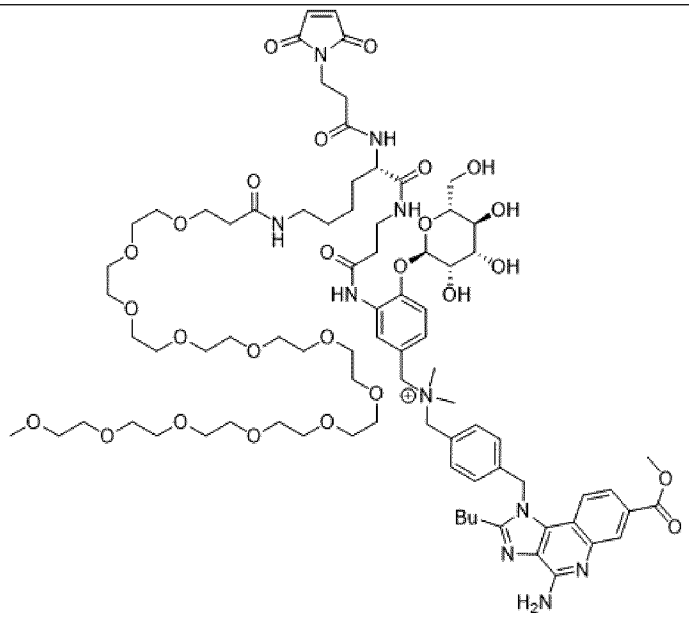
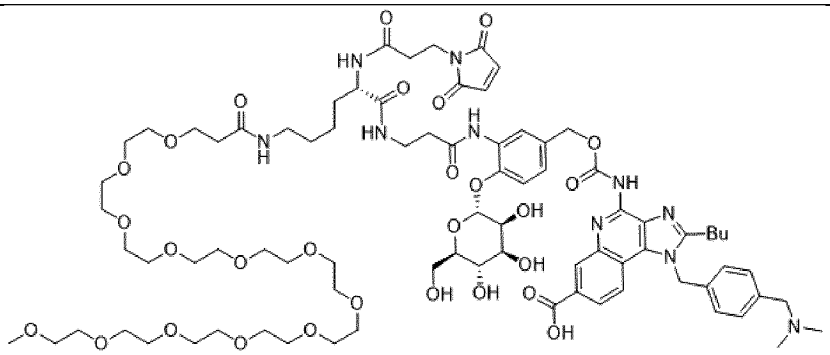
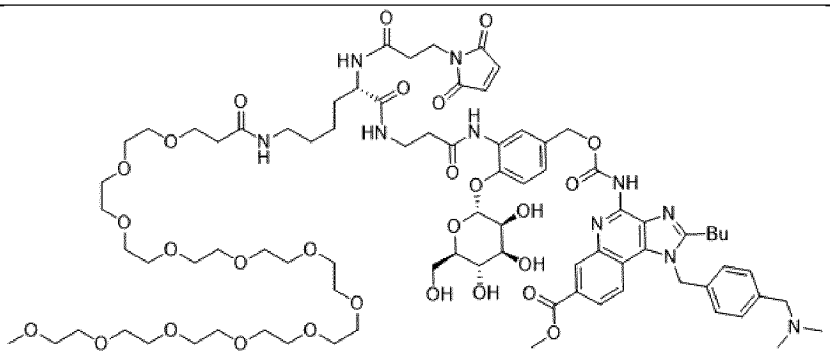
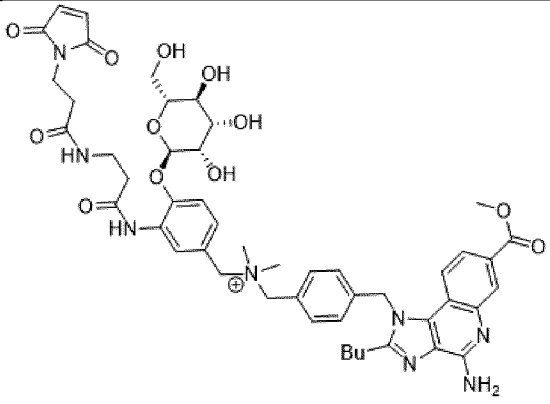
[387] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс m равен 0. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E независимо представляют собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E оба представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 3-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединение L^1-D выбрано из соединений, приведенных в **ТАБЛИЦЕ 3**, или их фармацевтически приемлемой соли.

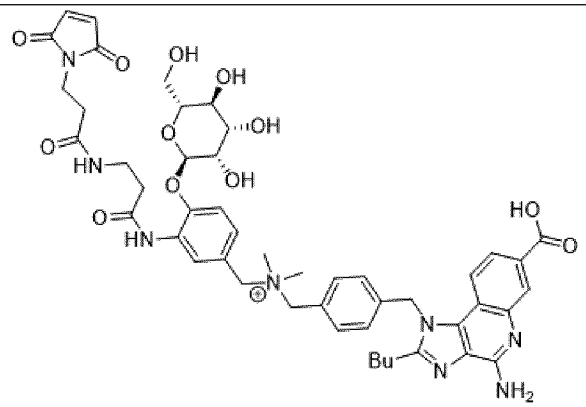
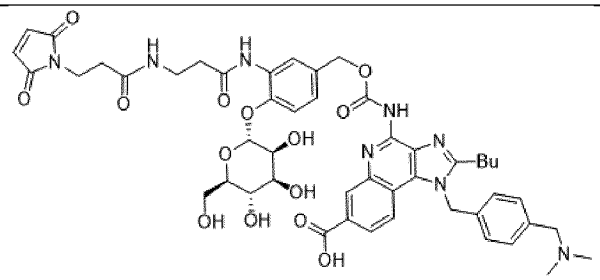
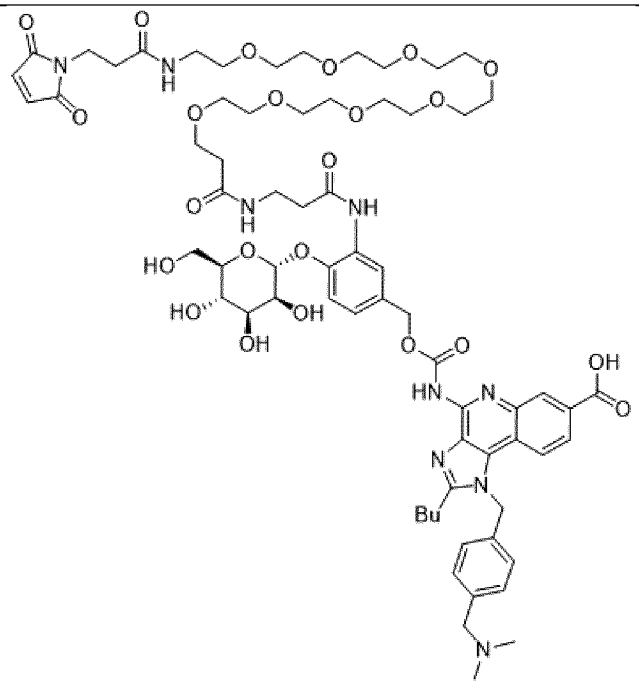
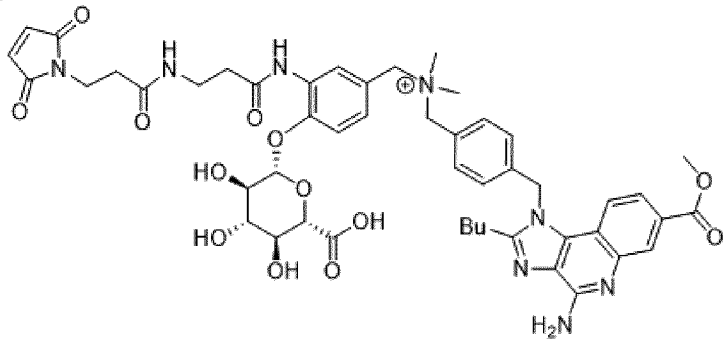
ТАБЛИЦА 3

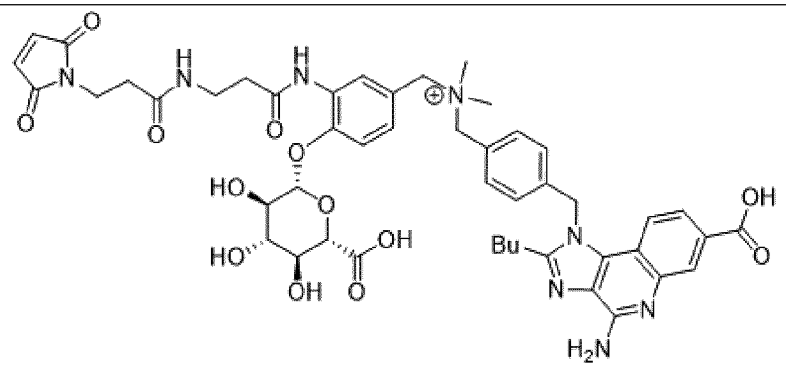
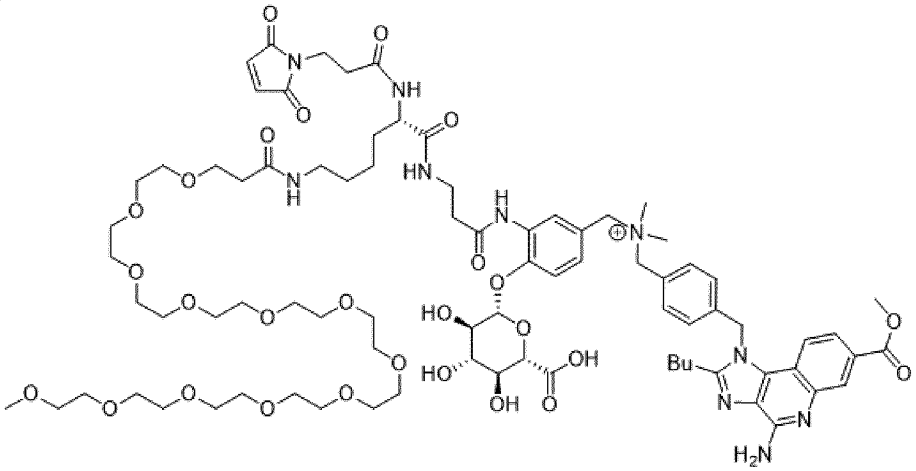
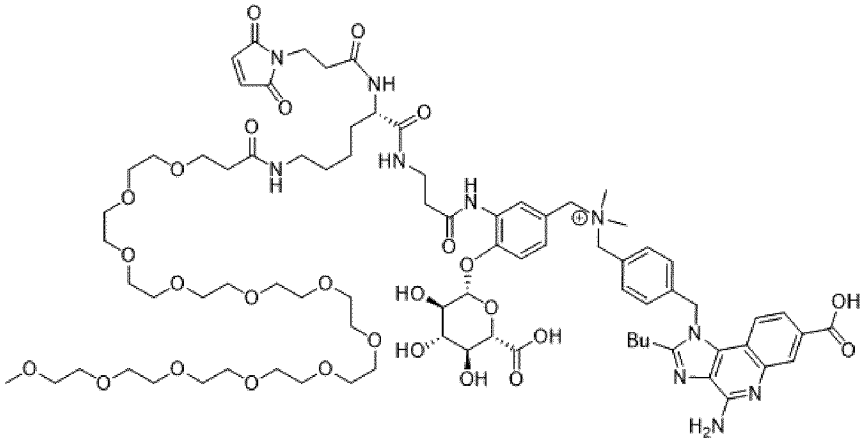
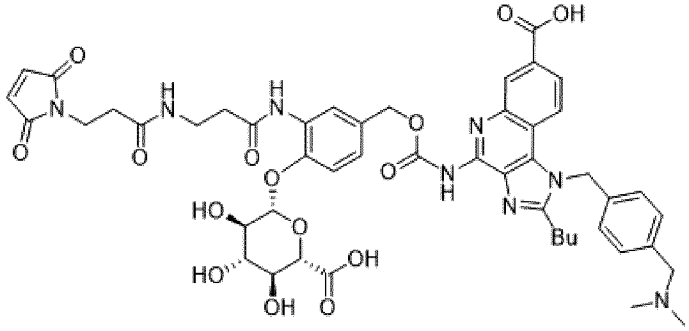
Соедин. №	Структура
1	

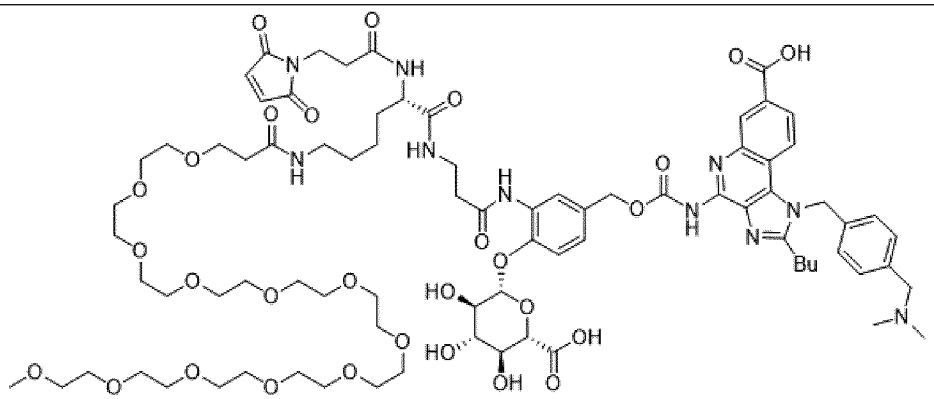
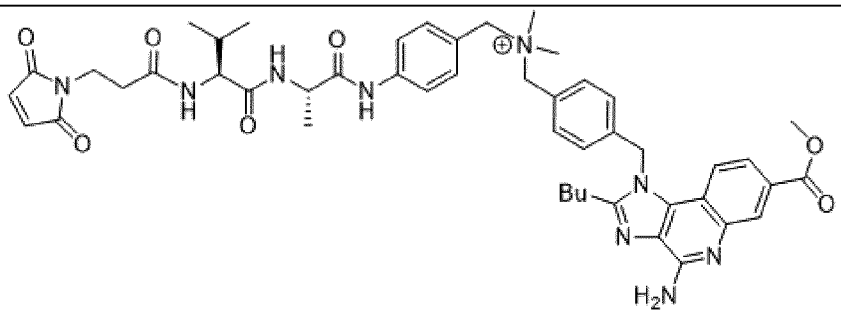
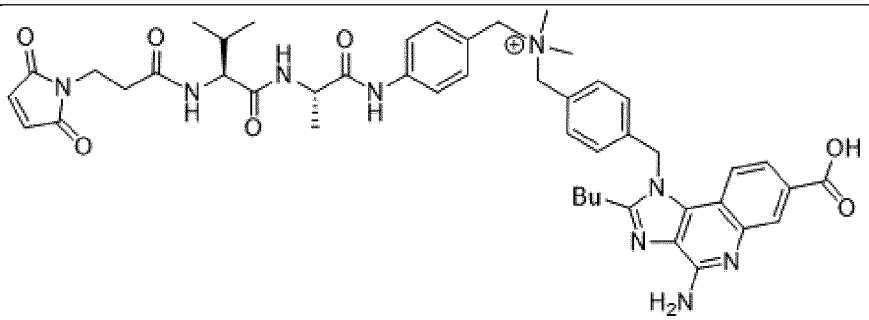
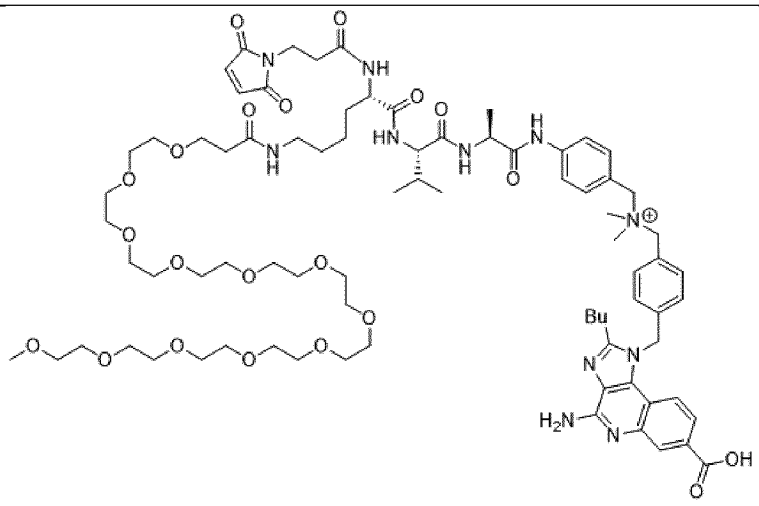
2	
3	
4	
5	

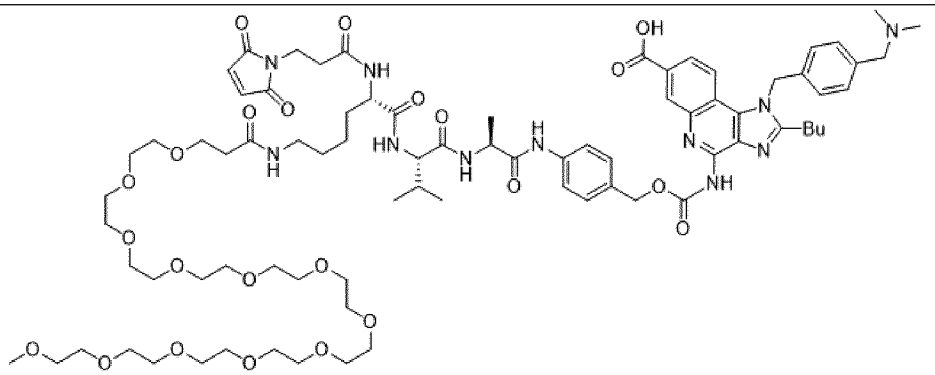
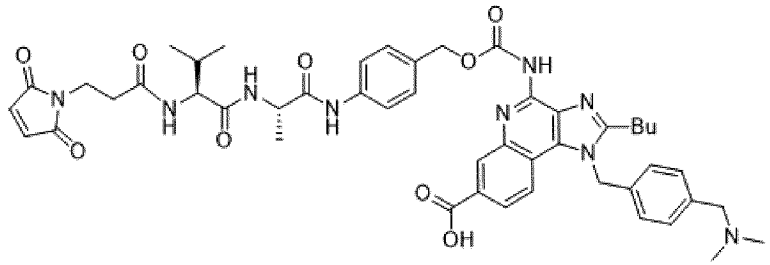
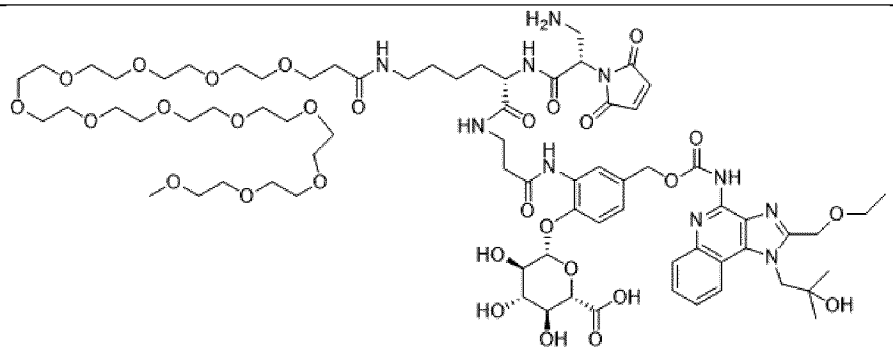
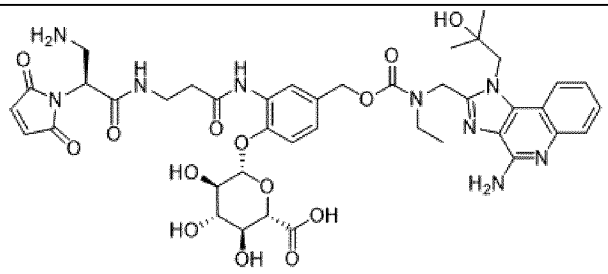
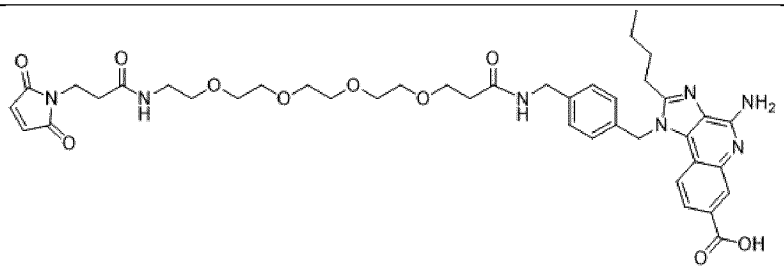
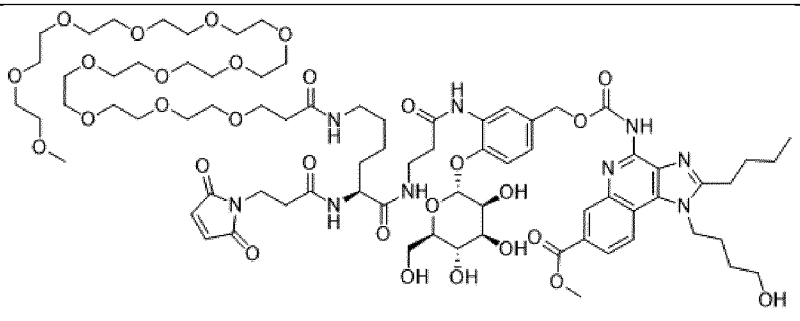
6	
7	
8	
9	

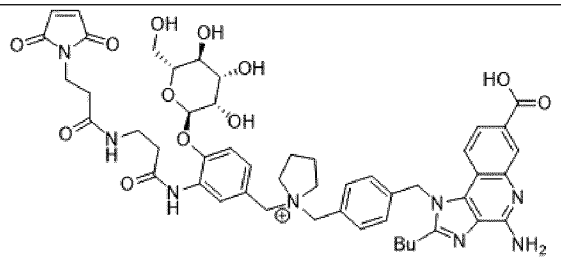
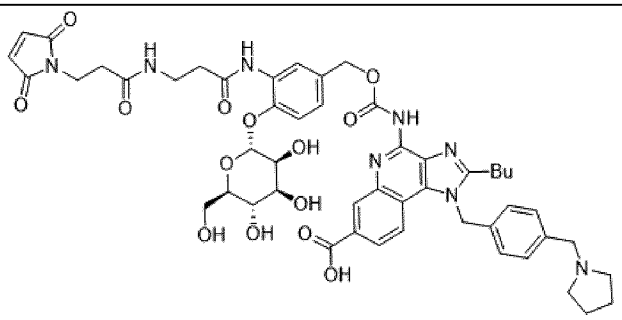
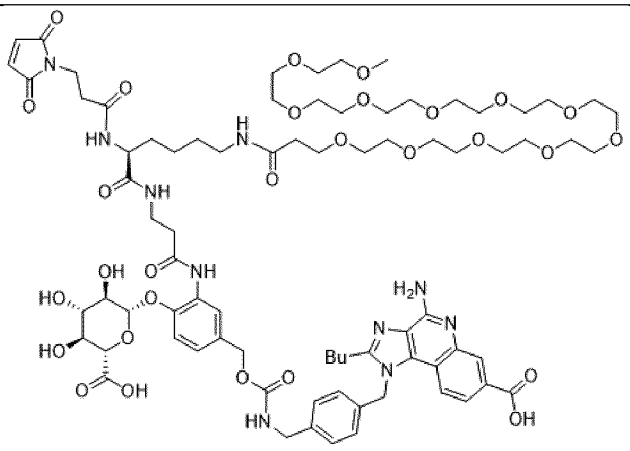
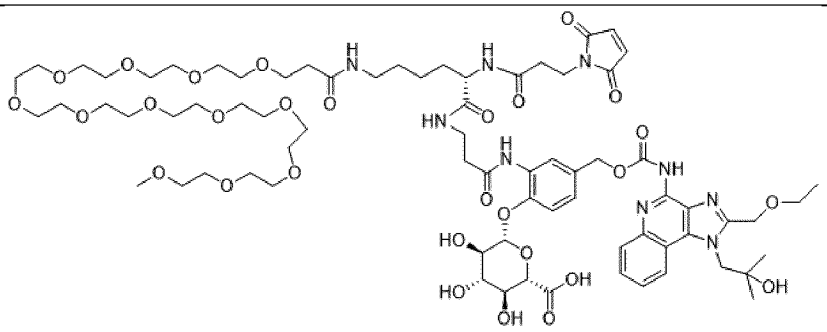
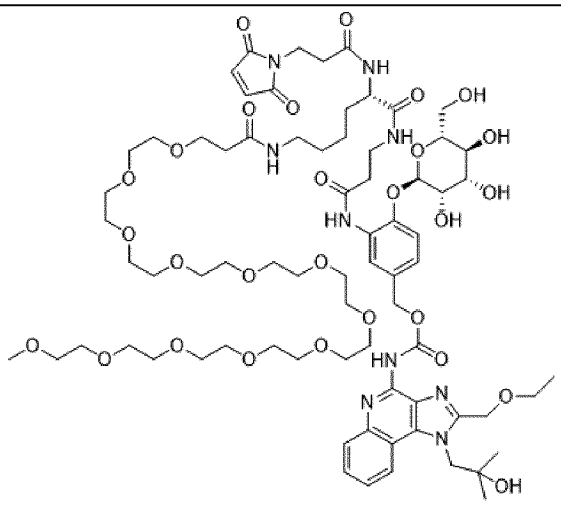
10	
11	
12	
13	

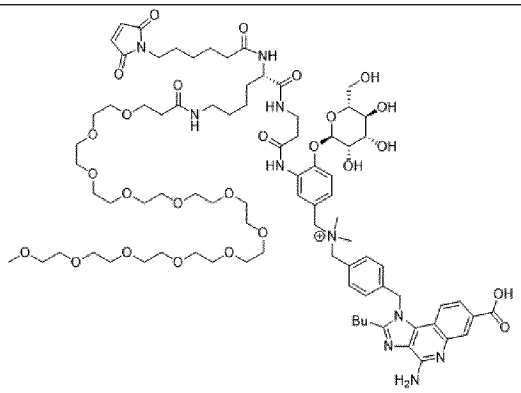
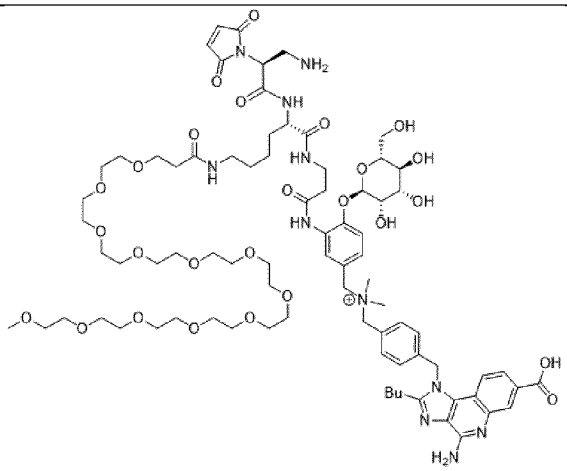
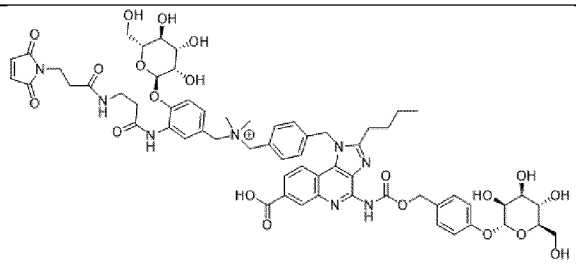
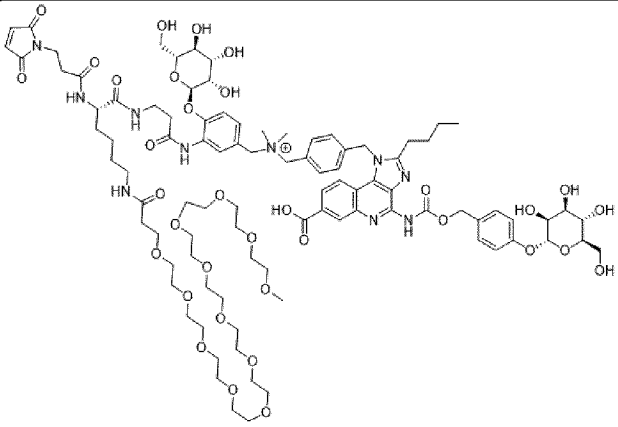
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	
36	

37	
38	
39	
40	

[388] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения формулы L^1-D находятся в форме соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

ПРИМЕРЫ

Общие способы:

[389] Все коммерчески доступные безводные растворители и реагенты

использовали без дополнительной очистки. Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на системе доставки растворителя Waters 2545 в конфигурации с фотодиодным матричным (ФДМ) детектором Waters 2998. Если не указано иное, продукты очищали, используя способ A или способ B.

[390] Способ A: Обращенно-фазовая ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ) с использованием колонок Phenomenex Synergi C12 (диаметром 10-50 мм, длиной 250 мм, 4 мкм, 80 Å), с элюированием 0,05% (об./об.) трифторуксусной кислотой (ТФУ) в воде (растворитель A) и 0,05% (об./об.) трифторуксусной кислотой (ТФУ) в ацетонитриле (MeCN) (растворитель B); с линейными градиентами от растворителя A до растворителя B, с повышением от 5 до 10% водного растворителя B до 95% растворителя B; скорость потока варьировалась от 4,6 мл/мин до 60 мл/мин в зависимости от диаметра колонки.

[391] Способ B: Нормально-фазовая система Biotage Isolera с силикагелевыми колонками Biotage Sfär, с элюированием гексаном или дихлорметаном (ДХМ) в качестве растворителя A и этилацетатом (EtOAc) или метанолом (MeOH) в качестве растворителя B. Способы нормально-фазовой очистки обычно состояли из линейных градиентов от растворителя A до растворителя B, с повышением от 0% растворителя B до 100% растворителя B; скорость потока варьировалась в зависимости от диаметра колонки.

[392] ЖХ-МС анализ проводили на системе Waters Acquity SDS (способ C) или системе Waters Acquity QSM (способ D) со следующими параметрами:

Способ C: колонка=Waters CORTECS UPLC C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм колонка; 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты (МК) в воде (растворитель A) и 0,1% (об./об.) МК в MeCN (растворитель B) в качестве подвижных фаз. Градиенты элюирования были следующими: от 3% B до 60% B за 1,7 мин, от 60% B до 95% B за 0,3 мин, от 95% B обратно до 3% B (начальное состояние) за 0,5 мин и уравновешивание в течение 0,3 мин; скорость потока была установлена на 0,5 мл/мин.

Способ D: колонка=Waters CORTECS UPLC C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм колонка; 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты (МК) в воде (растворитель A) и 0,1% (об./об.) МК в MeCN (растворитель B) в качестве подвижных фаз. Градиенты элюирования были следующими: от 3% B до 60% B за 1,7 мин, от 60% B до 97% B за 0,4 мин, выдержка при 97% в течение 0,4 мин, от 97% B обратно до 3% B (начальное состояние) за 0,1 мин и уравновешивание в течение 0,1 мин; скорость потока была установлена на 0,6 мл/мин.

Способ E: колонка=Waters CORTECS UPLC C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм колонка; 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты (МК) в воде (растворитель A) и 0,1% (об./об.) МК в MeCN (растворитель B) в качестве подвижных фаз. Градиенты элюирования были следующими: от 3% B до 60% B за 1,1 мин, от 60% B до 97% B за 0,4 мин, выдержка при 97% в течение 1,0 мин, от 97% B обратно до 3% B (начальное состояние) за 0,1 мин и уравновешивание в течение 0,1 мин; скорость потока была установлена на 0,6 мл/мин.

Общие процедуры для получения ADC

[393] В некоторых вариантах осуществления ADC получали, как было описано ранее (Methods Enzymol. **2012**, 502, 123-138). Вкратце, конъюгаты получали путем

частичного или полного восстановления межцепочечных дисульфидных связей антитела, используя различные количества трис(2-карбоксиэтил)фосфина (ТКЭФ) в соответствии с целевым DAR (соотношение лекарственного препарата и антитела). В случае DAR4 ТКЭФ добавляли приблизительно при 2,2 молярного эквивалента относительно антитела (ТКЭФ:антитело) в предварительно нагретый (37 °C) исходный раствор антитела в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, Gibco, PN 10010023) и 1 М ЭДТА. Реакционную смесь для восстановления инкубировали при 37 °C в течение приблизительно 60 минут. Конъюгацию частично восстановленного антитела с малеимидным соединением лекарственный препарат - линкер проводили путем добавления 6 молярных эквивалентов соединения лекарственный препарат - линкер в качестве исходного раствора ДМСО. При необходимости добавляли дополнительное количество ДМСО для достижения конечной реакционной концентрации 10% (об./об.) ДМСО, чтобы соединение лекарственный препарат - линкер оставалось в растворе во время реакции конъюгации. Реакции конъюгации давали происходить в течение 30 минут при комнатной температуре или пока все доступные тиолы цистеина антитела не были алкилированы соединением лекарственный препарат - линкер по данным обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ G). Удаление избытка соединения лекарственный препарат - линкер обеспечивали путем инкубации реакционной смеси с 100% молярным избытком смолы QuadraSil® MP (Millipore Sigma, PN 679526) в течение 30 минут при комнатной температуре. Замену буфера на буфер для состава (ФСБ, Gibco, PN 10010023) обеспечивали посредством гель-фильтрационной хроматографии с использование предварительно упакованной колонки PD-10 (GE Life Sciences, PN 17043501) в соответствии с инструкциями производителя. Дополнительное удаление остатка соединения лекарственный препарат - линкер обеспечивали посредством повторяемой диафильтрации (5-10 раз) реакционной смеси, содержащей ADC, в буфере для состава, с использованием центрифужного фильтра с отсечением по молекулярной массе 30 килодальтон (Millipore Sigma, PN Z717185), пока не оставалось выявляемого соединения лекарственный препарат - линкер по данным анализа ВЭЖХ (способ K).

Общие процедуры для получения характеристик ADC

[394] Характеристики ADC получали, используя следующие способы:

[395] Способ I: Эксклюзионную хроматографию проводили с УВЭЖХ-системой Waters ACQUITY и ЭХ колонкой Acquity UPLC Protein BEH (200 Å, 1,7 мкм, 4,6×150 мм, PN: 186005225). Используемой подвижной фазой были 7,5% изопропанола в 92,5% водном растворе (25 мМ фосфат натрия, 350 мМ NaCl, pH 6,8), об./об. Элюирование проводили изократически при скорости потока 0,4 мл/мин при окружающей температуре.

[396] Способ J: Обращенно-фазовую хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) проводили на ВЭЖХ-системе Waters 2695 и колонке Agilent PLRP-S (1000 Å, 8 мкм 50×2,1 мм, PN: PL1912-1802). ADC обрабатывали 10 мМ ДТТ для восстановления дисульфидных связей перед анализом. Элюирование образца проводили, используя подвижную фазу A (0,05% (об./об.) ТФУ в воде) и подвижную фазу B (0,01% (об./об.) ТФУ в MeCN) с градиентом

25-44% B в течение 12,5 минут при 80 °C. Соотношение лекарственного препарата и антитела (DAR) рассчитывали на основании интегрированной пиковой площади, измеренной на УФ 280 нм.

Расчет молярных соотношений

[397] Среднюю лекарственную нагрузку на легкую цепь антитела (MR_{DLC}) или тяжелую цепь антитела (MR_{DHC}) рассчитывали, используя уравнения ниже:

$$MR_{DLC} = \frac{\sum(\%\ \text{площади}\ LC_n \times MR_n)}{100}$$

где MR_{DLC}=среднее соотношение лекарственного препарата к легкой цепи

% площади LC_n=% площади noй нагруженной на легкую цепь молекулы

% площади на основании только пиков легкой цепи

MR_n=соотношение лекарственного препарата и антитела noй нагруженной молекулы

И

$$MR_{DHC} = \frac{\sum(\%\ \text{площади}\ HC_n \times MR_n)}{100}$$

где MR_{DHC}=среднее соотношение лекарственного препарата к тяжелой цепи

% площади HC_n=% площади noй нагруженной на тяжелую цепь молекулы

% площади на основании только пиков тяжелой цепи

MR_n=соотношение лекарственного препарата и антитела noй нагруженной молекулы

[398] Среднюю лекарственную нагрузку на антитело (MR_D) рассчитывали, используя уравнение ниже:

$MR_{D=}2 \times (MR_{DLC}+MR_{DHC})$

где MR_D=среднее соотношение лекарственного препарата и антитела

MR_{DLC}=среднее соотношение лекарственного препарата к легкой цепи

MR_{DHC}=среднее соотношение лекарственного препарата к тяжелой цепи

[399] Способ K: Остаточное неконъюгированное соединение лекарственный препарат - линкер измеряли на УВЭЖХ-системе Waters ACQUITY с использованием колонки ACQUITY UPLC BEH C18 (130Å, 1,7 мкм, 2,1 мм X 50 мм, PN: 186002350). Образцы ADC обрабатывали 2x объемами ледяного MeOH, чтобы индуцировать преципитацию, и пеллетировали путем центрифугирования. Супернатант, содержащий любое остаточное неконъюгированное соединение лекарственный препарат - линкер, вводили в систему. Элюирование образца проводили, используя подвижную фазу A (0,05% (об./об.) ТФУ в воде) и подвижную фазу B (0,01% ТФУ (об./об.) в MeCN) с градиентом 1-95% B в течение 2 минут при 50 °C. Выявление проводили на 215 нм, а количественное определение остаточного неконъюгированного соединения лекарственный препарат - линкер обеспечивали, используя внешний стандарт для

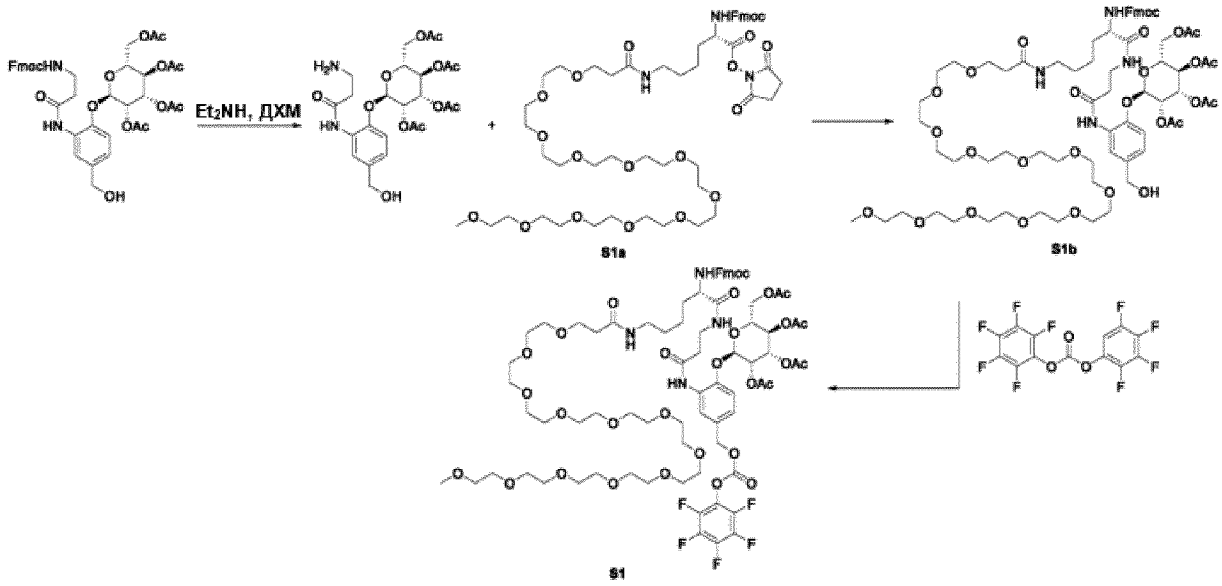
соответствующего линкера.

ПРИМЕР 1

Синтез ПЭГилированного соединения лекарственный препарат - линкер

[400] Синтез 3-((S)-44-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил (2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамата (S1). Общая схема для синтеза линкера (S1) приведена на схеме 1 ниже.

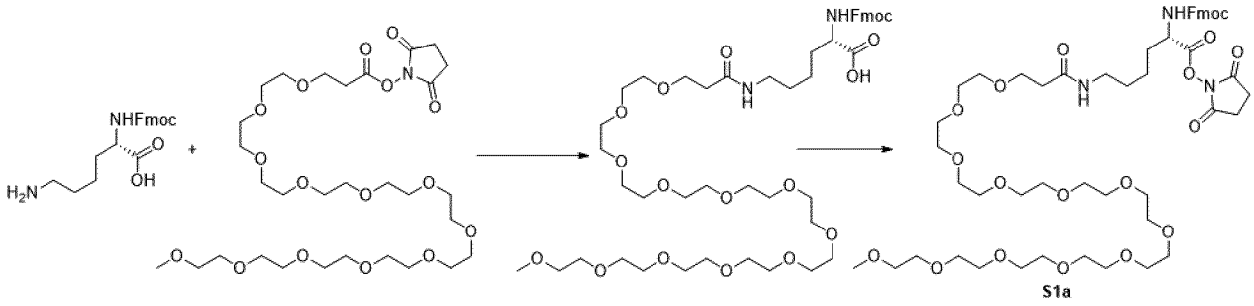
СХЕМА 1



[401] Синтез соединения (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(45-(((2,5-диоксоциклопентил)окси)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39-азапентатетраконтан-44-ил)карбамата с метаном (1:1) (S1a). Общий синтез промежуточного соединения S1a для создания линкера S1 приведен на схеме 2 ниже. Вкратце, Fmoc-Lys-OH (Sigma-Aldrich, 1,34 г, 3,65 ммоль) и сложный ПЭГ12-NHS эфир (BroadPharm, 2,5 г, 3,65 ммоль) растворяли в диметилформамиде (ДМФ, 4 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (ДИПЭА, 1,27 мл, 7,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством NP-Biotage (способ B) с получением Fmoc-LysPEG12-OH (2,99 г, 03,18 ммоль, 87,3%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=939,51 (теоретическое); 939,46 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,83 мин (способ C). Fmoc-LysPEG12-OH (890 мг, 0,92 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (Sigma-Aldrich, 212 мг, 1,84 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ, (10 мл)) с последующим добавлением диизопропилкарбодиимида (ДИК, Sigma-Aldrich, 288 мкл, 1,84 ммоль). После

перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре твердые вещества отфильтровывали, а растворители удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством NP-Biotage (способ B) с получением промежуточного соединения S1a (843 мг, 0,81 ммоль, 88,4%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1036,52 (теоретическое); 1036,66 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,85 мин (Способ C).

СХЕМА 2



[402] Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((перфторфенокси)карбонил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S1) из S1a. Fmoc-mann-PAB-OH (Wuxi AppTech, 2,2 г (2,85 ммоль) растворяли в 5:1 (об./об.) смеси дихлорметан/диэтиламин (ДХМ/Et_2NH, 20 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители удаляли через 2 ч, а неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без очистки. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=541,20 (теоретическое); 541,41 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,50 мин (Способ C). NH_2-mann-PAB-OH (1,54 г, 2,85 ммоль) и S1a (3,54 г, 3,42 ммоль) растворяли в ДМА (20 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (ДИПЭА, 1,5 мл, 8,55 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством NP-Biotage (способ B) с получением S1b (3,21 г, 2,2 ммоль, 77,1%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1461,69 (теоретическое); 1461,66 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,80 мин (Способ C). Fmoc-Соединение S1b (460 мг, 0,315 ммоль) и бис(пентафторфенил)карбонат (Sigma-Aldrich, 186 мг, 0,472 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (ДМА, 2 мл) с последующим добавлением ДИПЭА (0,164 мл, 0,944 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч после чего растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством NP-Biotage (способ B) с получением S1 (301 мг, 0,18 ммоль, 57,2%) в виде бесцветной клейкой жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1671,67 (теоретическое); 1671,60 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,17 мин (Способ C).

ПРИМЕР 2

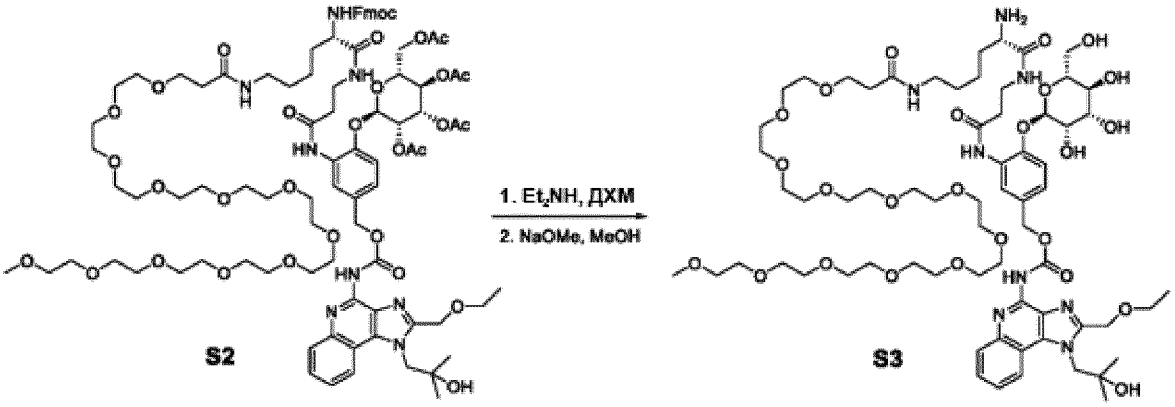
Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[403] В этом примере описан синтез комплекса с агонистом толл-подобного рецептора 7 и толл-подобного рецептора 8 (TLR7/8), связанного с линкером посредством C4 амина его имидазохинолинового остова и способного связываться с белком. Агонист TLR7/8 является нефункционализированным в положении C7 имидазохинолина.

[404] Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S2). Промежуточное соединение S1 (49,3 мг, 0,029 ммоль), резиквимод (Asta Tech, 7,1 мг, 0,023 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (HOBt, 1,53 мг, 0,011 ммоль), и ДИПЭА (11,9 мкл, 0,068 ммоль) растворяли в ДМА и перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 14 ч. Через 14 ч реакционную смесь разводили диметилсульфоксидом (ДМСО)/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S2 (20,1 мг, 0,011 ммоль, 39,5%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1801,84 (теоретическое); 1801,77 (наблюдаемое); Время удержания по ВЭЖХ=1,77 мин (Способ C).

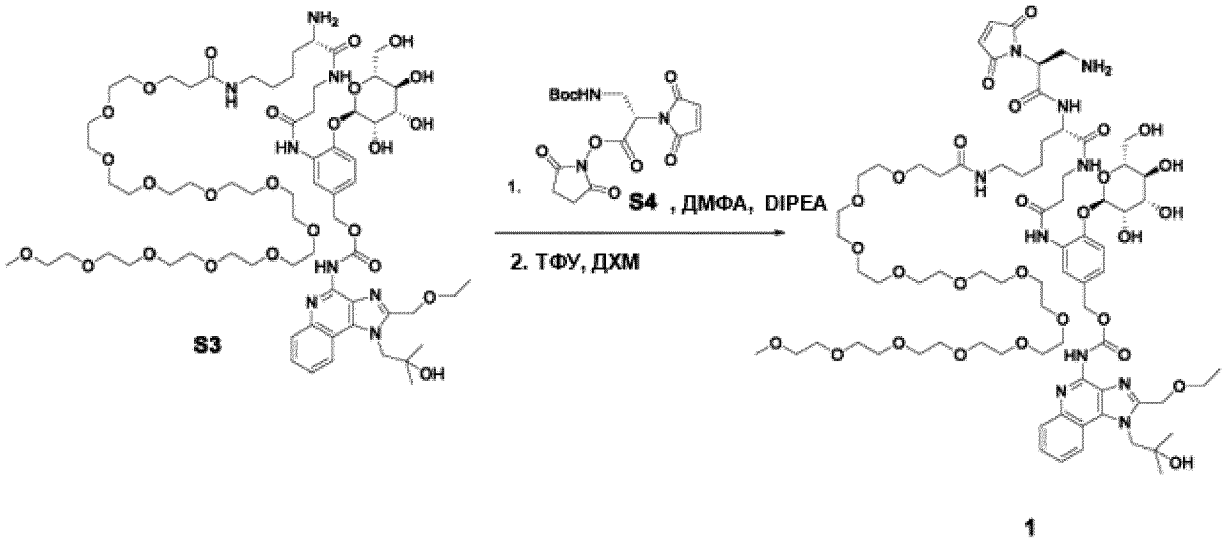
Синтез 3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил (2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамата (S3). Синтез S3 с использованием промежуточного соединения S2 показан на схеме 3 ниже. Промежуточное соединение S2 (20,1 мг, 0,011 ммоль) растворяли в дихлорметане (ДХМ, 0,5 мл) при комнатной температуре (КТ) с последующим добавлением диметиламина (Et_2NH, 0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Через 45 мин, растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в метаноле (MeOH, 0,8 мл) при 0 °C и добавляли раствор метоксида натрия (NaOMe) (0,5 M в MeOH, 0,178 мл, 0,089 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 90 мин, после чего добавляли ледяную уксусную кислоту (AcOH, 6,32 мкл, 0,112 ммоль), чтобы нейтрализовать реакционную смесь. Реакционную смесь разводили водой/ДМСО и очищали посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S3 (9,7 мг, 0,006 ммоль, 57,0% выход) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1411,7 (теоретическое); 1411,99 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,17 мин (Способ C).

СХЕМА 3



[405] Синтез 3-((S)-44-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил (2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамата (1). Промежуточное соединение S4 получали в соответствии с процедурами, описанными в Lyon, et al. Nat. Biotechnol. Vol. 32, 1059-1062 (2014). Промежуточное соединение S3 (6,9 мг, 0,005 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноат (S4, (2,07 мг, 0,006 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,5 мл) и ДИПЭА (2,36 мкл, 0,014 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. Через 9 ч растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ДХМ/ТФУ (10:1 (об./об.), всего 0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще в течение 30 мин. Затем растворители удаляли, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 1 (3,44 мг, 0,002 ммоль, 45,3% выход) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1577,77 (теоретическое); 1577,83 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,29 мин (Способ C).

СХЕМА 4



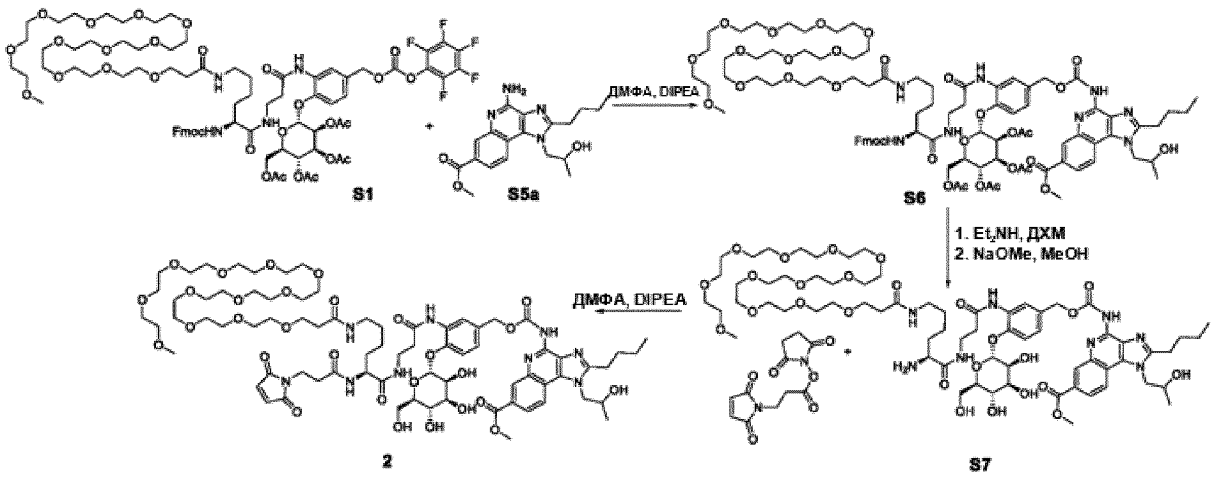
ПРИМЕР 3

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[406] В этом примере описан синтез комплекса с агонистом толл-подобного рецептора 7 и толл-подобного рецептора 8 (TLR7/8), связанного с линкером посредством C4 амина его имидазохинолинового остова и способного связываться с белком. Агонист TLR7/8 содержит функционализацию метиловым эфиром в положении C7 имидазохинолина.

Синтез метил 2-бутил-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(2-гидроксипропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (2). На схеме 5 приведен синтез агониста TLR7/8, линкерного конъюгата с малеимидной группой, сконструированного с возможностью связываться с основными белковыми остатками.

СХЕМА 5



[407] Соединение S5a получали в соответствии с процедурами, описанными в

Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017).

[408] Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-бутил-1-(2-гидроксипропил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S6). Соединение S6 синтезировали, используя процедуры, аналогичные используемым для получения соединения S2, и получали в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1843,85 (теоретическое); 1843,94 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,84 мин (Способ C).

[409] Синтез метил 4-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(2-гидроксипропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (S7). Соединение S7 синтезировали, используя процедуры, аналогичные используемым для получения соединения S3, и получали в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1453,74 (теоретическое); 1453,86 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,41 мин (Способ C).

[410] Синтез метил 2-бутил-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(2-гидроксипропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (2). Соединение 2 получали, используя процедуры, аналогичные используемым для получения соединения 1, путем реакции соединения S7 с 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноатом (mp-OSu от TCI). Соединение 2 выделяли в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1604,76 (теоретическое); 1604,88 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,48 мин (Способ C).

ПРИМЕР 4

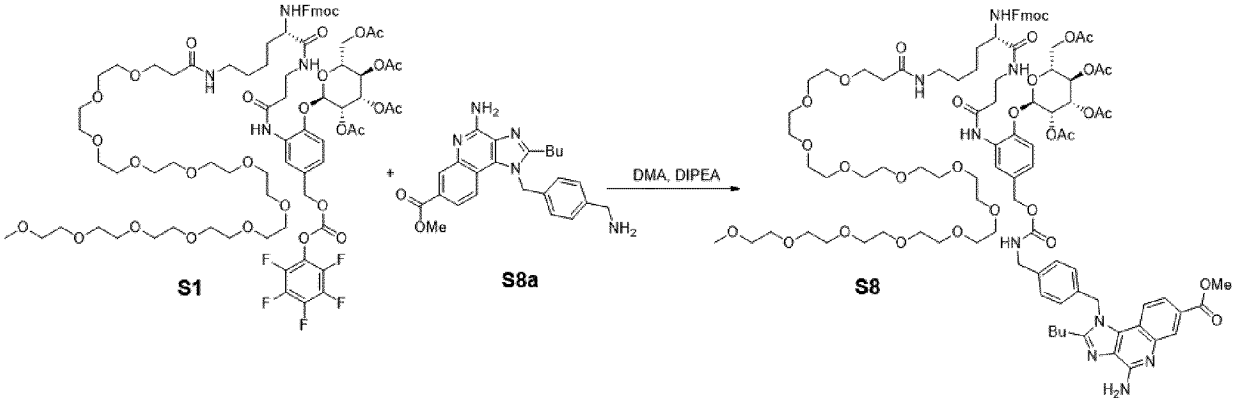
Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[411] В этом примере описан синтез комплекса с агонистом толл-подобного рецептора 7 и толл-подобного рецептора 8 (TLR7/8), связанного с линкером посредством C4 амина его имидазохинолинового остова и функционализацией метиловым эфиром в положении C7 имидазохинолина, а именно 4-амино-2-бутил-1-(4-(((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (3).

[412] Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-

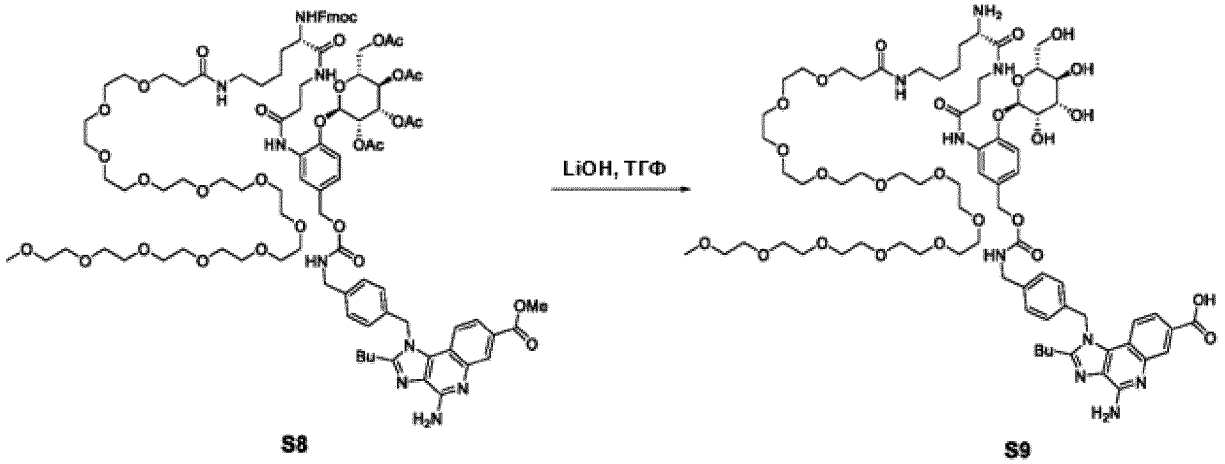
ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S8). Синтез промежуточного соединения S8 с соединением S8a приведен на схеме 6. Соединение S8a получали в соответствии с процедурами из Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017). Соединения S1 (33,0 мг, 0,198 ммоль), S8a (5,5 мг, 0,132 ммоль) и ДИПЭА (6,9 мкл, 0,04 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин при комнатной температуре. Через 5 мин реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением промежуточного соединения S8 (23,2 мг, 0,011 ммоль, 87,2%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1905,88 (теоретическое); 1905,21 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,86 мин (Способ С).

СХЕМА 6



[413] Синтез 4-амино-1-(4-(((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**S9**).На **схеме 7** приведен синтез **S9** из **S8**. Промежуточное соединение **S8** (20,0 мг, 0,105 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ, 0,6 мл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (LiOH) (0,2 М, 0,525 мл, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ЖХМС анализ показал полное преобразование. Реакционную смесь гасили ледяной уксусной кислотой (HOAc, 6 мкл), а растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением промежуточного соединения **S9** (11,4 мг, 0,007 ммоль, 67,3%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1500,75 (теоретическое); 1500,56 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,43 мин (Способ С).

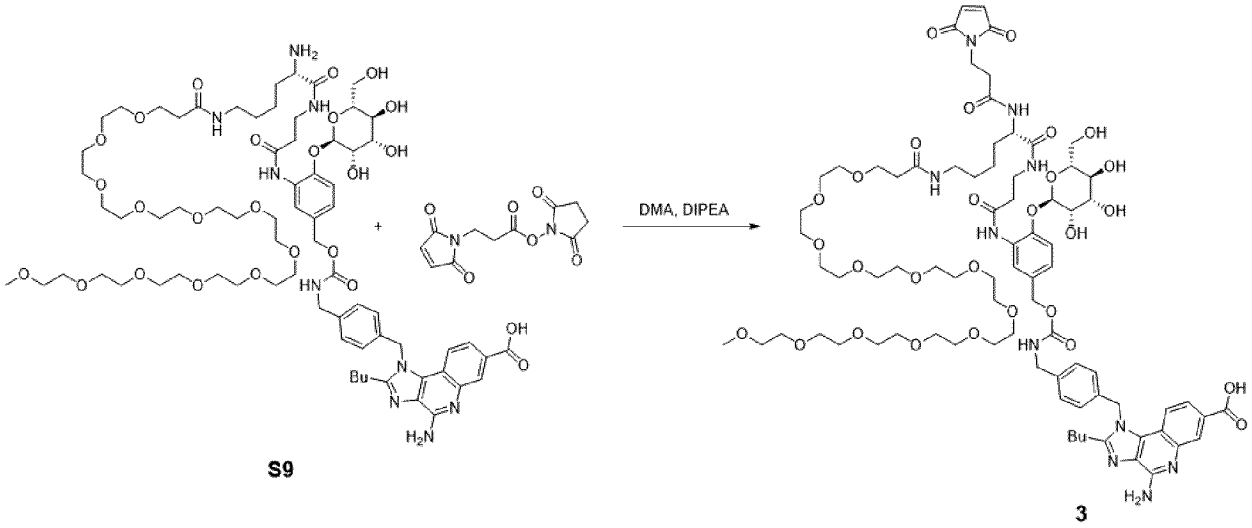
СХЕМА 7



S8 S9

[414] Синтез 4-амино-2-бутил-1-(4-(((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**3**). Синтез соединения **3** из **S9** показан на схеме **8.** Промежуточное соединение **S9** (6,6 мг, 4,09 мкмоль) и mp-OSu (TCI, 1,31 мг, 4,91 мкмоль) растворяли в безводном ДМА (0,3 мл) и ДИПЭА (2,2 мкл, 0,012 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили НОАс (5 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением соединения **3** (4,9 мг, 0,003 ммоль, 67,9%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1651,78 (теоретическое); 1652,49 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,32 мин (Способ С).

СХЕМА 8



S9 3

ПРИМЕР 5

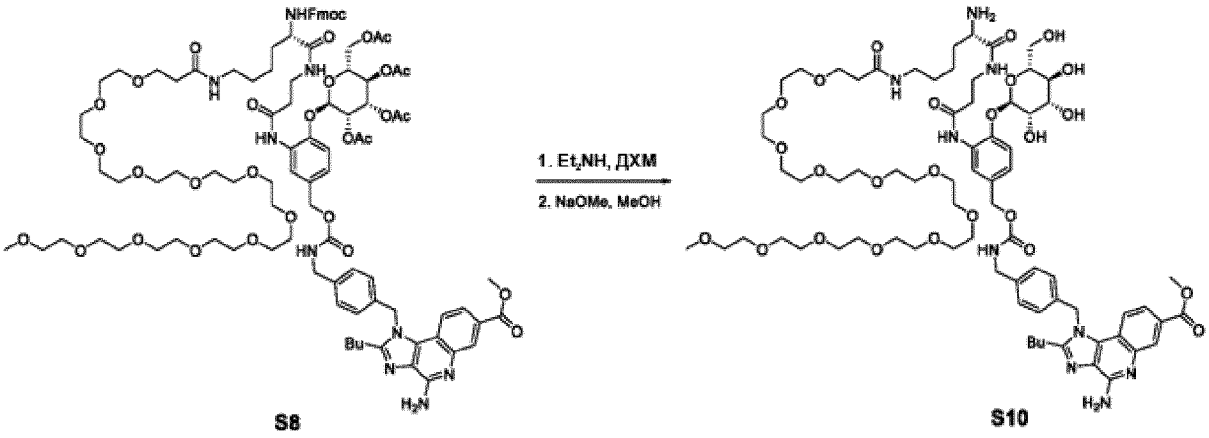
Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[415] В этом примере описан синтез комплекса с агонистом толл-подобного

рецептора 7 и толл-подобного рецептора 8 (TLR7/8), связанного с линкером посредством N1 его имидазохинолинового остова и способного связываться с белком. Агонист TLR7/8 содержит функционализацию метиловым эфиром в положении C7 имидазохинолина.

[416] Синтез метил 4-амино-1-(4-(((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (S10). Синтез промежуточного соединения S10 из промежуточного соединения S8 приведен на схеме 9. Промежуточное соединение S8 (19,3 мг, 11,5 мкмоль) растворяли в 0,8 мл 4:1 (об./об.) смеси ДХМ и Et_2NH, а полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Через 15 мин растворители удаляли в вакууме, а реакционную смесь перерастворяли в MeOH (0,5 мл), с последующим добавлением метоксида натрия (NaOMe, 0,5 М раствор в MeOH, 0,138 мл, 0,069 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем гасили HOAc (7 мкл). Затем растворители удаляли в вакууме. Полученный остаток разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S10 (14,0 мг, 0,008 ммоль, 69,9%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1514,77 (теоретическое); 1514,80 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,28 мин (Способ C).

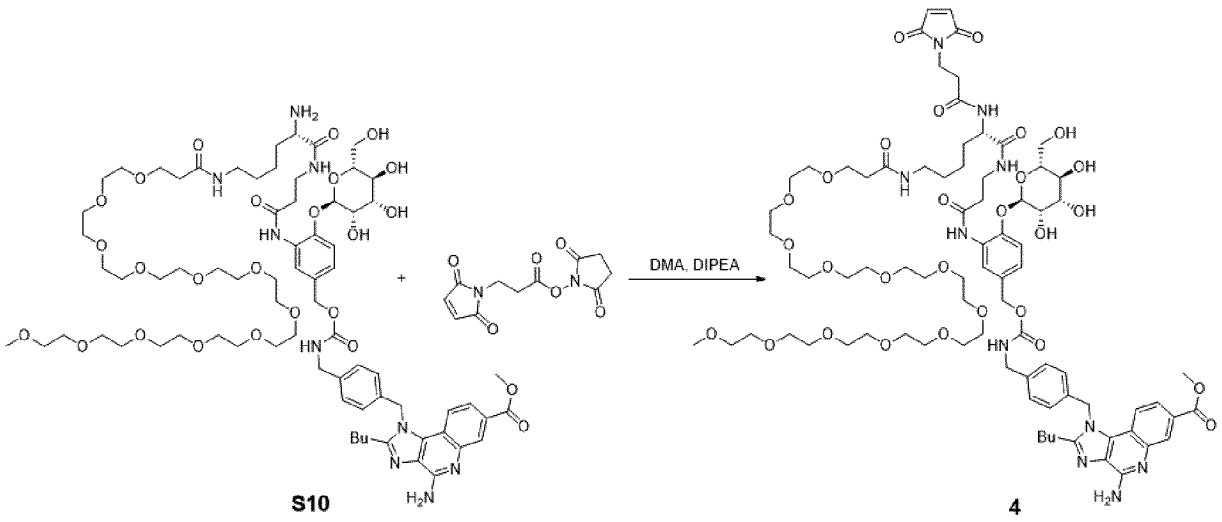
СХЕМА 9



[417] Синтез метил 4-амино-2-бутил-1-(4-(((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**4**). На **схеме 10** приведен синтез соединения **4** из промежуточного соединения **S10**. Промежуточное соединение **S10** (14,0 мг, 0,008 ммоль) и mp-OSu (3,21 мг, 0,012 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,3 мл) и ДИПЭА (7,0 мкл, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Через 15 мин, реакционную смесь гасили HOAc (5 мкл), разводили

ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением соединения **4** (10,3 мг, 0,006 ммоль, 72,0%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1665,80 (теоретическое); 1666,46 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,35 мин (Способ С).

СХЕМА 10



ПРИМЕР 6

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[418] В этом примере описан синтез комплексов с агонистами TLR7/8, связанными с линкерами посредством N1 имидазохинолиновых остовов и способных связываться с белком. Агонисты TLR7/8 содержат различную функционализацию в положении C7 имидазохинолиновых остовов, при этом соединение 5 содержит в этом положении функционализацию метиловым эфиром, а соединение 6 содержит в этом положении функционализацию карбоновой кислотой.

[419] Синтез метил 4-амино-2-бутил-1-(2-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (5) и 4-амино-2-бутил-1-(2-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (6).

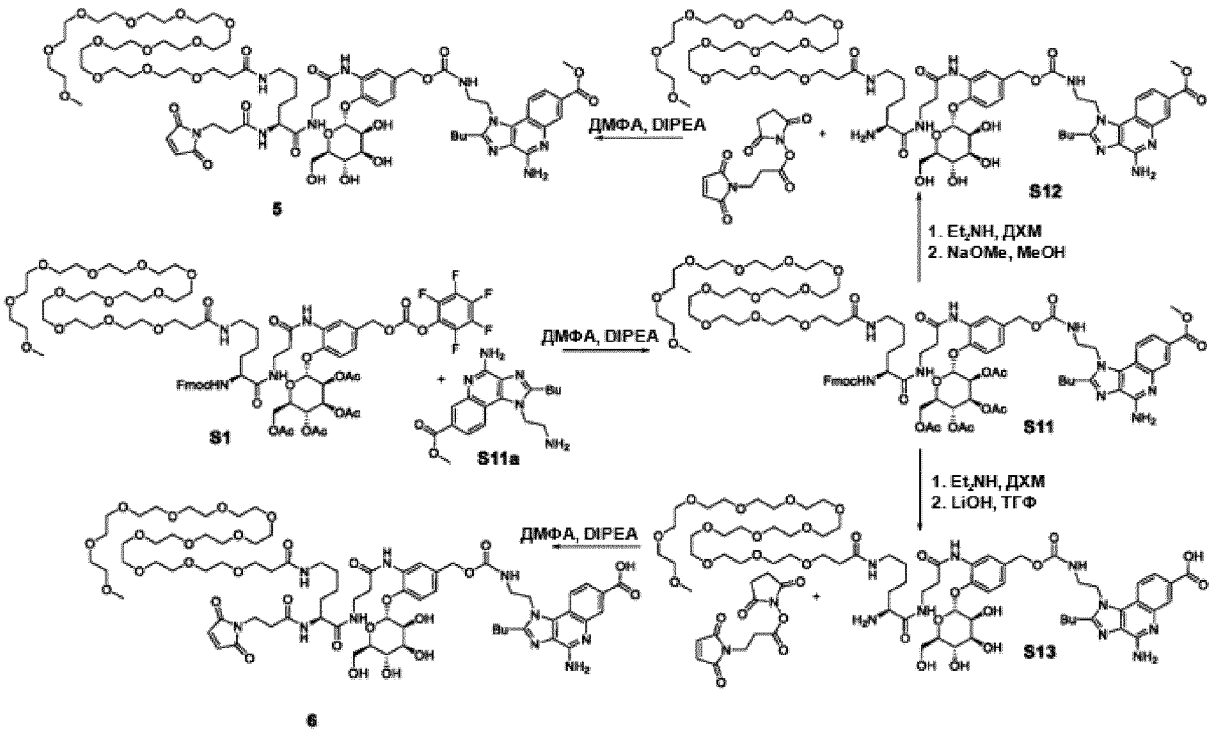
[420] Этот синтез приведен на схеме 11. Синтез соединений 5 и 6 был аналогичным синтезу соединения 4 и соединения 3, соответственно.

[421] Синтез соединения 5 и соединения 6 был аналогичным синтезу соединения 4 и соединения 3, соответственно.

[422] Соединение S11a получали в соответствии с процедурами, описанными в

Larson, et al. ACS Med.

СХЕМА 11



[423] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)этил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (S11) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1828,85 (теоретическое); 1828,95 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,74 мин (Способ C).

[424] Метил 4-амино-1-(2-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (S12) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1438,74 (теоретическое); 1438,85 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,33 мин (Способ C).

[425] Метил 4-амино-2-бутил-1-(2-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (5) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1589,77 (теоретическое); 1589,87 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,39 мин (Способ C).

[426] Синтез 4-амино-1-(2-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (S13). Соединение S13 получали, используя процедуры, аналогичные используемым для получения соединения S10, и выделяли в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1424,72 (теоретическое); 1424,83 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,28 мин (Способ C).

4-амино-2-бутил-1-(2-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)этил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (6) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1575,75 (теоретическое); 1576,58 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,22 мин (Способ C).

ПРИМЕР 7

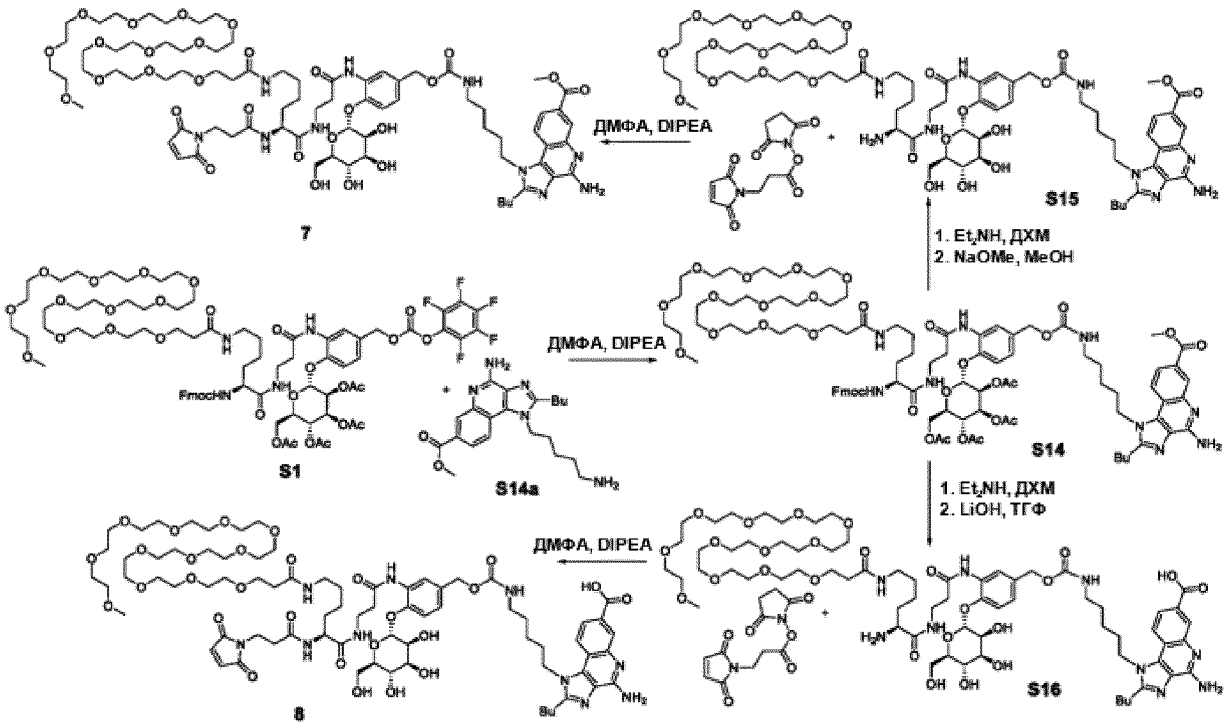
Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[427] В этом примере описан синтез комплексов с агонистами TLR7/8, связанными с линкерами посредством N1 имидазохинолиновых остовов и способных связываться с белком. Агонисты TLR7/8 содержат различную функционализацию в положении C7 имидазохинолиновых остовов, при этом соединение 7 содержит в этом положении функционализацию метиловым эфиром, а соединение 8 содержит в этом положении функционализацию карбоновой кислотой.

[428] Синтез метил 4-амино-2-бутил-1-(5-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (7) и 4-амино-2-бутил-1-(5-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (8). Синтез соединений 7 и 8 был аналогичным синтезу соединения 4 и соединения 3, соответственно, и приведен на схеме 12 ниже.

[429] Синтез соединения 7 и соединения 8 был аналогичным синтезу соединения 4 и соединения 3, соответственно.

СХЕМА 12



[430] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((5-(4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)пентил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (**S14**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1871,90 (теоретическое); 1871,74 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,93 мин (Способ C).

[431] Метил 4-амино-1-(5-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (**S15**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1480,79 (теоретическое); 1481,55 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,45 мин (Способ C).

[432] Метил 4-амино-2-бутил-1-(5-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (**7**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1631,81 (теоретическое); 1632,22 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,47 мин (Способ C).

[433] 4-амино-1-(5-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-

(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S16**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1466,77 (теоретическое); 1466,42 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,17 мин (Способ C).

[434] 4-амино-2-бутил-1-(5-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)пентил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**8**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1617,80 (теоретическое); 1617,66 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,28 мин (Способ C).

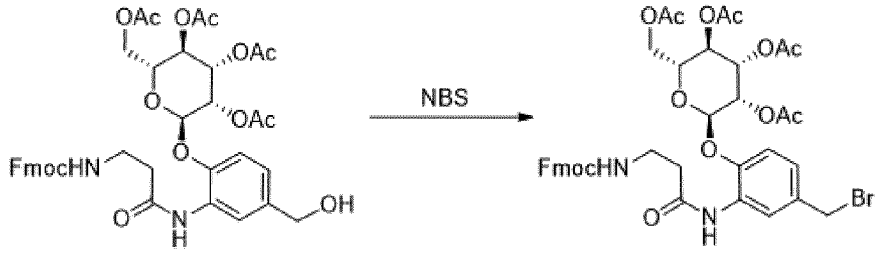
ПРИМЕР 8

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[435] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой в положении C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (9).

Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(бромметил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S17). На схеме 13 приведена схема синтеза для промежуточного соединения S17. Fmoc-mann-PAB-OH (Wuxi AppTech, 200 мг, 0,262 ммоль) и N-бромсукцинимид (NBS, Sigma-Aldrich, 70 мг, 0,393 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл) при 0°C с последующим добавлением трифенилфосфина (PPh_3, Sigma-Aldrich, 103,2 мг, 0,393 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 4 ч, после чего растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством NP-Biotage (способ B) с получением S17 (154 мг, 0,187 ммоль, 71,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z [M+H]+=825,19 (теоретическое); 825,20 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,89 мин (Способ C).

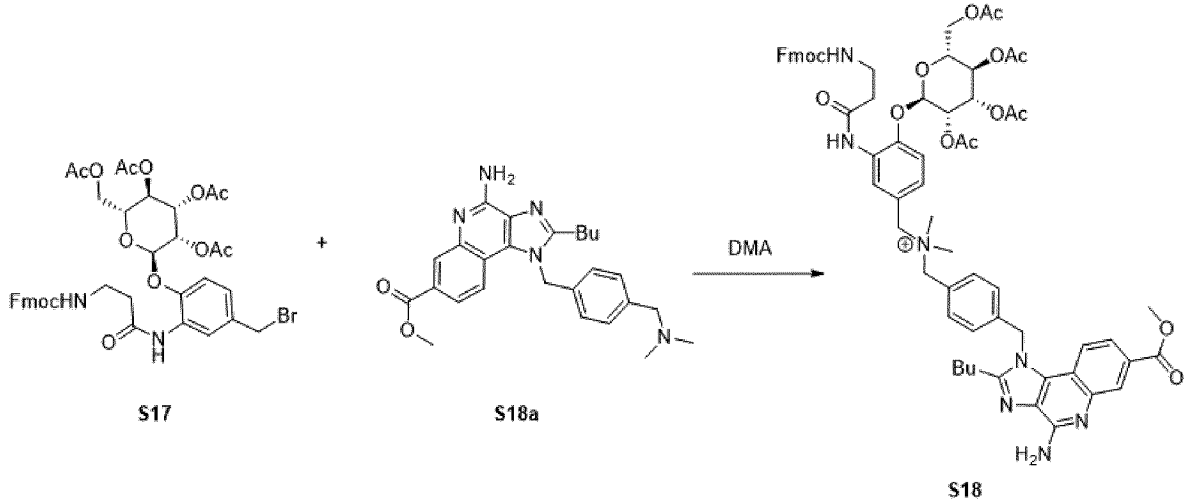
СХЕМА 13



S17

[436] Синтез N-(3-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S18). Путь синтеза для промежуточного соединения S18 приведен на схеме 14 ниже. Соединение S18a получали в соответствии с процедурами, описанными в Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017). Соединение S17 (97,8 мг, 0,119 ммоль) и S18a (44 мг, 0,099 ммоль) растворяли в ДМА (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 45 °C в течение 3 ч и отслеживали процесс реакции с помощью ЖХМС. Через 3 ч реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением S18 (128,9 мг, 0,091 ммоль, 92%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1190,51 (теоретическое); 1190,75 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,81 мин (Способ D).

СХЕМА 14

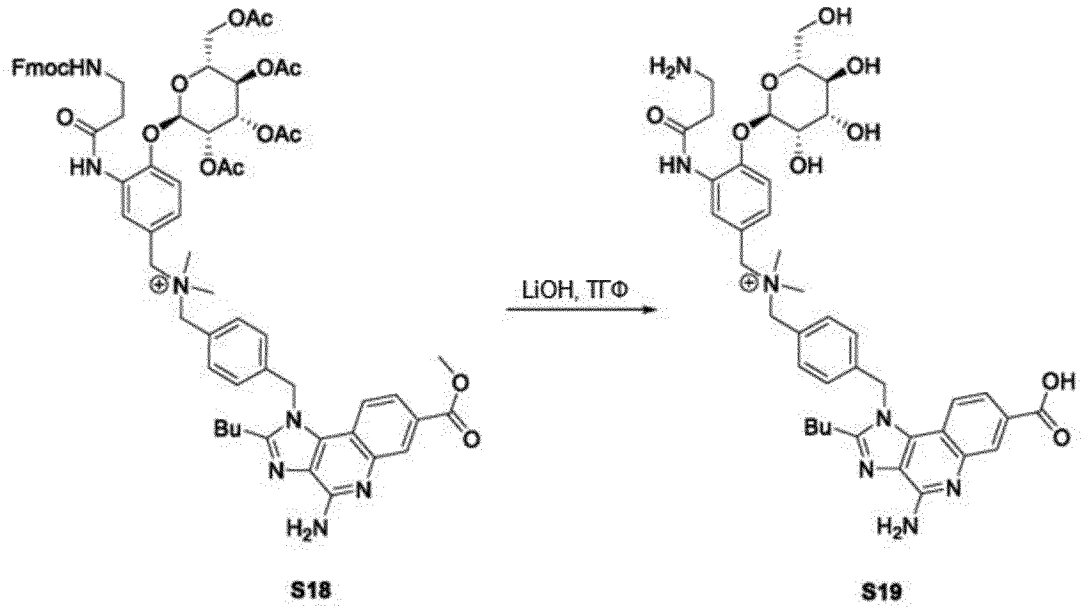


S17 **S18a** **S18**

[437] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S19). На схеме 15 приведена схема синтеза для создания промежуточного соединения S19. Промежуточное соединение S18 (87,9 мг, 0,062 ммоль) растворяли в ТГФ (1,0 мл) и добавляли водный раствор LiOH (0,5 М, 1,24 мл, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего ЖХМС показала

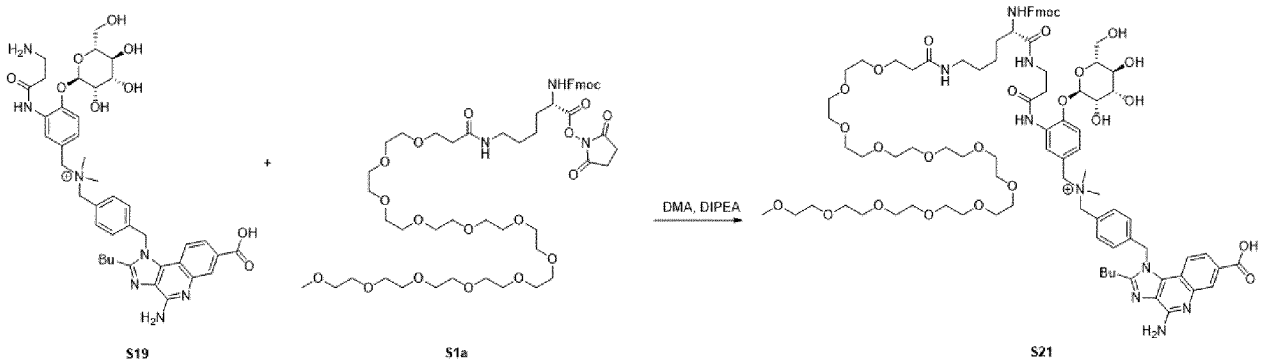
полное превращение. Реакционную смесь гасили HOAc (54 мкл), а ТГФ удаляли в вакууме. Оставшуюся реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S19 (50,4 мг, 0,045 ммоль, 72,1%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=786,38 (теоретическое); 786,53 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,09 мин (Способ D).

СХЕМА 15



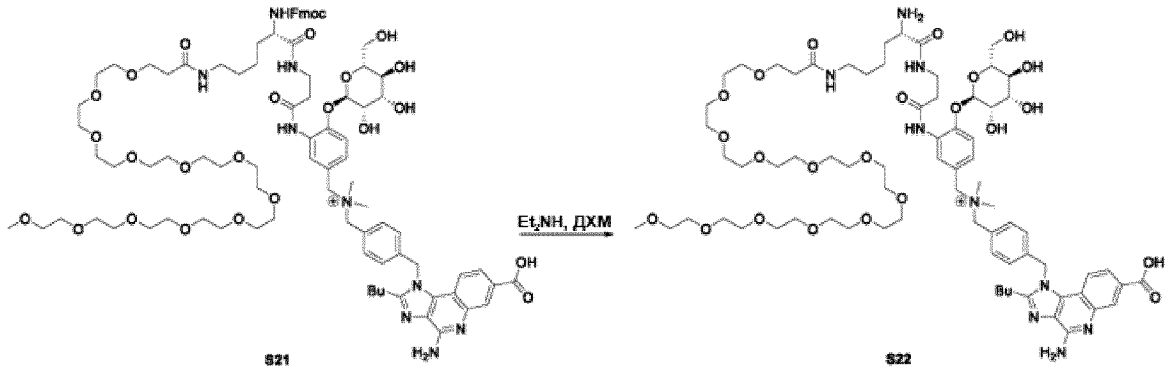
[438] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]254хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S21). На схеме 16 приведена схема синтеза для создания промежуточного соединения S21. Промежуточное соединение S19 (23,4 мг, 0,023 ммоль) и S1a (35,8 мг, 0,035 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (0,024 мл, 0,138 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Через 90 мин неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S21 (32,1 мг, 0,017 ммоль, 71,9%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1706,87 (теоретическое); 1706,91 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,71 мин (Способ D).

СХЕМА 16



[439] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S22). На схеме 17 приведена схема синтеза для создания промежуточного соединения S22. Промежуточное соединение S21 (37,1, 0,022 ммоль) растворяли в 1 мл 4:1 (об./об.) смеси ДХМ/Et_2NH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Через 45 мин растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ. (Способ A) для получения промежуточного соединения S22 (33,9 мг, 0,018 ммоль, 82,9%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1484,80 (теоретическое); 1484,62 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,46 мин (Способ D).

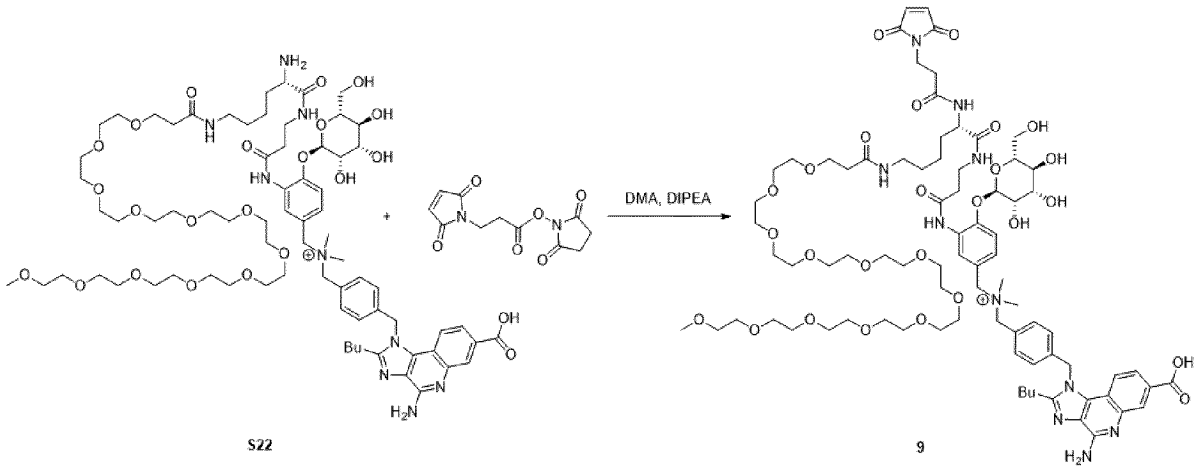
СХЕМА 17



[440] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**9**). На **схеме 18** приведена схема синтеза для создания соединения 9. Промежуточное соединение **S22** (33,9 мг, 0,018 ммоль) и mp-OSu (6,99 мг, 0,026 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (18,3 мкл, 0,105

ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **9** (29,6 мг, 0,016 ммоль, 90,7%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1635,83 (теоретическое); 1637,38 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

СХЕМА 18



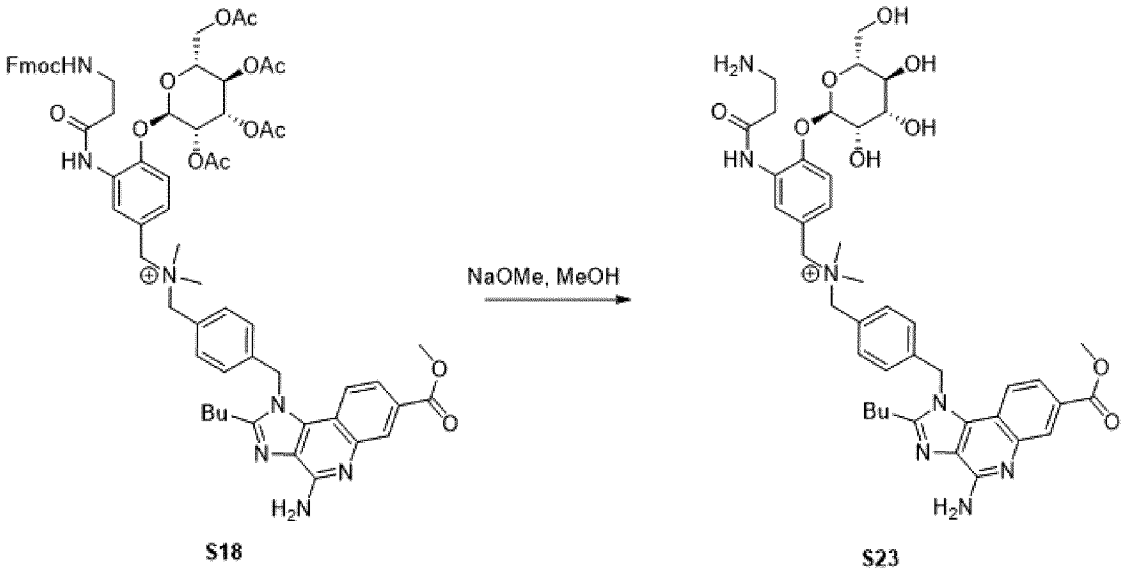
ПРИМЕР 9

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[441] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией метиловым эфиром в положении C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (10).

[442] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**S23**). На **схеме 19** приведена схема синтеза для создания промежуточного соединения **S23**. Промежуточное соединение **S18** (14,2 мг, 0,01 ммоль) растворяли в MeOH (0,4 мл) и охлаждали при 0 °C в течение 5 мин. Добавляли раствор NaOMe (0,5 M в MeOH, 0,12 мл, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре еще в течение 2 ч. Через 2 часа раствор нейтрализовали HOAc (11,6 мкл) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения **S23** (7,8 мг, 0,008 ммоль, 76,8%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=800,40 (теоретическое); 800,54 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

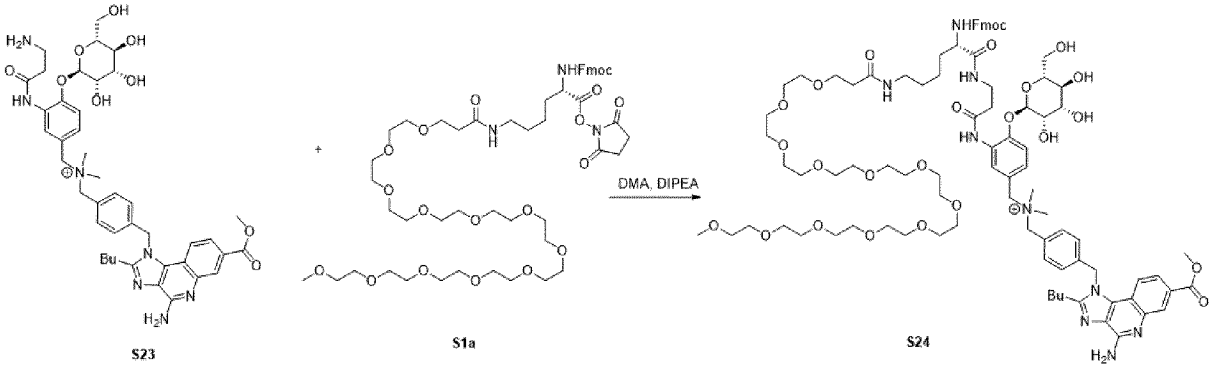
СХЕМА 19



S18 S23

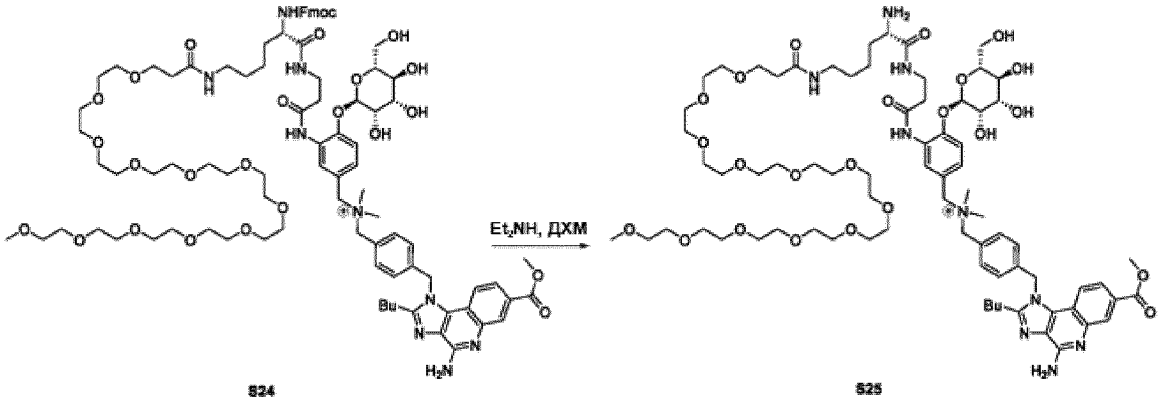
[443] Синтез N-(3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S24). На схеме 20 показан путь синтеза для промежуточного соединения S24. Промежуточные соединения S23 (15,6 мг, 15,2 мкмоль) и S1a (23,6 мг, 22,8 мкмоль) растворяли в безводном ДМА (0,8 мл) и ДИПЭА (13,2 мкл, 0,076 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S24 (17,2 мг, 0,012 ммоль, 70,3%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1721,89 (теоретическое); 1722,34 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

СХЕМА 20


OH
H2N
HN
O
OH
OH
OH
Bu
N
N
N
H2N
O
O
NHFmoc
O
O
O

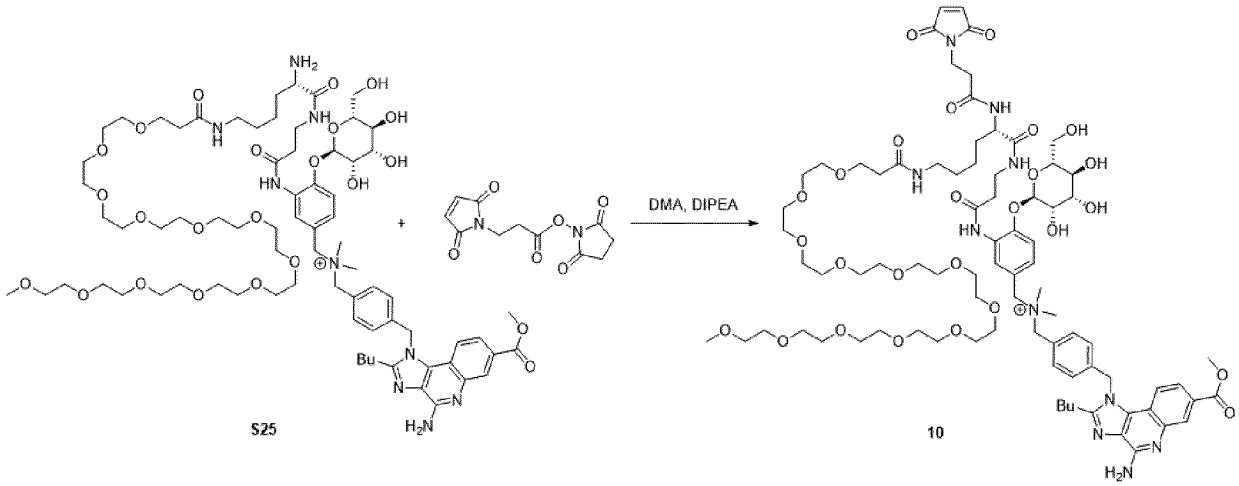
создания промежуточного соединения S25. Промежуточное соединение S24 (17,2, 0,012 ммоль) растворяли в 1 мл 4:1(об./об.) смеси ДХМ/Et_2NH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 час растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S25 (14,4 мг, 9,6 мкмоль, 80,1%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1498,82 (теоретическое); 1499,12 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,33 мин (Способ D).

СХЕМА 21



[445] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**10**). На **схеме 22** приведен синтез соединения **10** из промежуточного соединения **S25**. Промежуточное соединение **S25** (9,5 мг, 0,006 ммоль) и mp-OSu (2,35 мг, 8,83 мкмоль) растворяли в безводном ДМА (0,2 мл) и ДИПЭА (5,13 мкл, 0,029 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **10** (8,6 мг, 0,005 ммоль, 82,8%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1649,8 (теоретическое); 1650,2 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,41 мин (Способ D).

СХЕМА 22



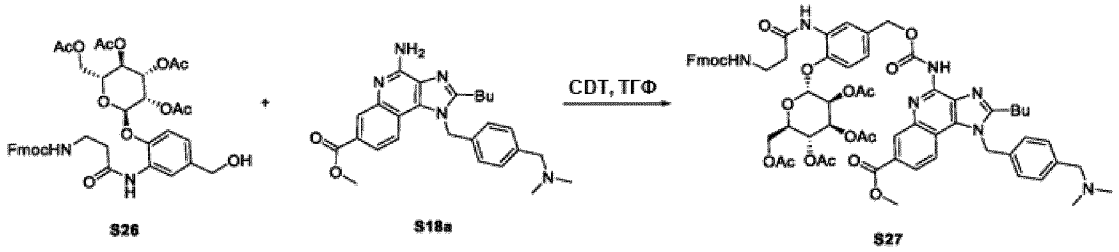
ПРИМЕР 10

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[446] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией метиловым эфиром в положении C7 и замещением фенилом в N1, а именно 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**11**).

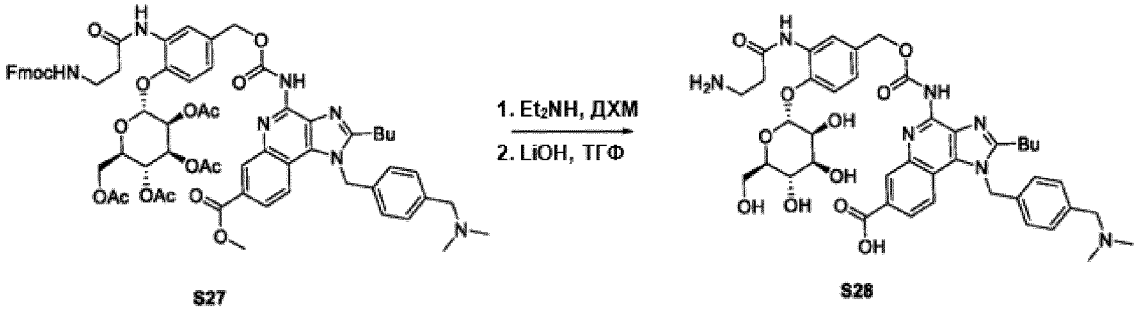
[447] Синтез (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((((2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]259хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (**S27**). Промежуточное соединение **S27** синтезировали в соответствии со **схемой 23**. Соединение **S18a** (75 мг, 0,168 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (1,5 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,1'-карбонил-до-(1,2,4-триазол) (CDT, 38,7 мг, 0,236 ммоль), а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин в реакционную смесь добавляли соединение **S26** (191 мг, 0,421 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 часа растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь очищали посредством нормально-фазовой ВЭЖХ (способ B, EtOAc/гексан в качестве элюентов) с получением необходимого продукта **S27** (125,7 мг, 0,136 ммоль, 80,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1234,49 (теоретическое); 1234,91 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,13 мин (Способ D).

СХЕМА 23



[448] Синтез 4-((((3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**S28**). Промежуточное соединение **S28** синтезировали в соответствии со **схемой 24**. Соединение **S27** (110,0 мг, 0,082 ммоль) растворяли в 4:1 смеси Et_2NH и ДХМ (1,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин растворители удаляли в вакууме, а остаток перерастворяли в ТГФ (1,3 мл) с последующим добавлением водного раствора LiOH (0,5 М, 1,3 мл, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Через 6 ч реакционную смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой (70 мкл), ТГФ удаляли в вакууме, а остаток разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением **S28** (62,5 мг, 0,0591 ммоль, 72,4%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=830,37 (теоретическое); 830,62 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,34 мин (Способ D).

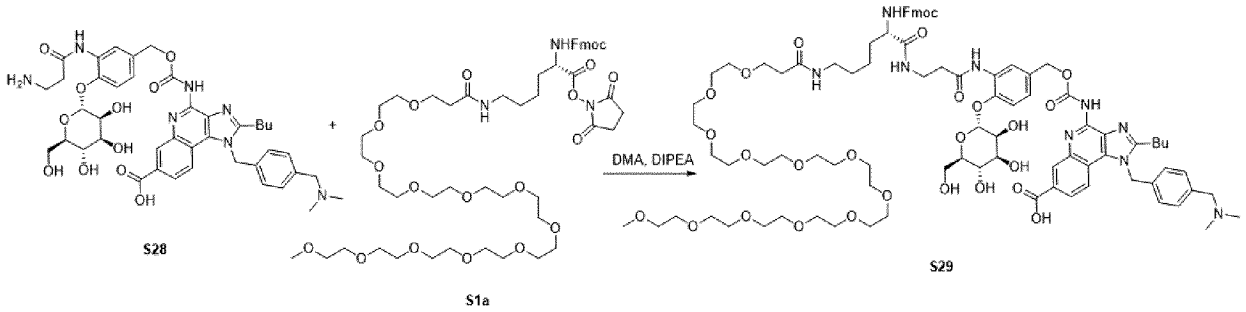
СХЕМА 24



[449] Синтез 4-((((3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**S29**). На **схеме 25** приведен путь синтеза для создания промежуточного соединения **S29**. Промежуточные соединения **S28** (20,0 мг, 0,019 ммоль) и **S1a** (29,4 мг, 0,028 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,6 мл) и ДИПЭА (16,5 мкл, 0,095 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением

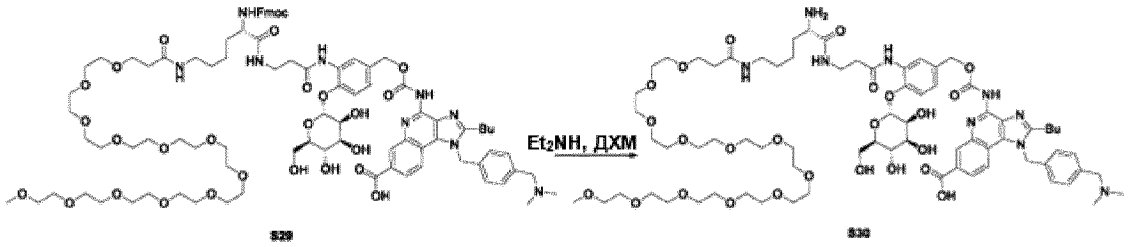
промежуточного соединения **S29** (21,4 мг, 0,0122 ммоль, 64,7%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1750,85 (теоретическое); 1752,29 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,52 мин (Способ D).

СХЕМА 25



[450] Синтез 4-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**S30**). Промежуточное соединение **S30** синтезировали в соответствии со **схемой 26**. Промежуточное соединение **S29** (21,4, 0,0122 ммоль) растворяли в 1 мл 4:1 (об./об.) смеси ДХМ/Et_2NHmL. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Через 40 мин растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения **S30** (17,4 мг, 9,92 мкмоль, 81,3%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1528,79 (теоретическое); 1529,16 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,36 мин (Способ D).

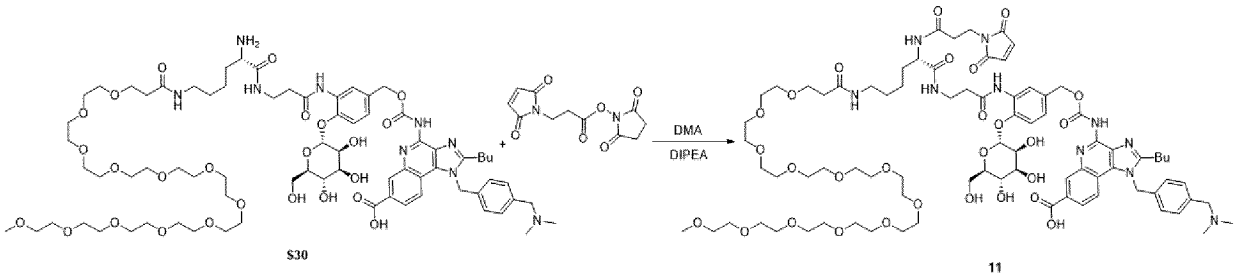
СХЕМА 26



[451] Синтез 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**11**). Соединение **11** синтезировали в соответствии со **схемой 27**. Промежуточное соединение **S30** (23,7 мг, 0,0144 ммоль) и mp-OSu (5,76 мг, 0,0216 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (12,6 мкл, 0,072 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30

мин реакционную смесь гасили HOAc (15 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **11** (21,0 мг, 0,0117 ммоль, 81,1%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1679,81 (теоретическое); 1680,16 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,46 мин (Способ D).

СХЕМА 27



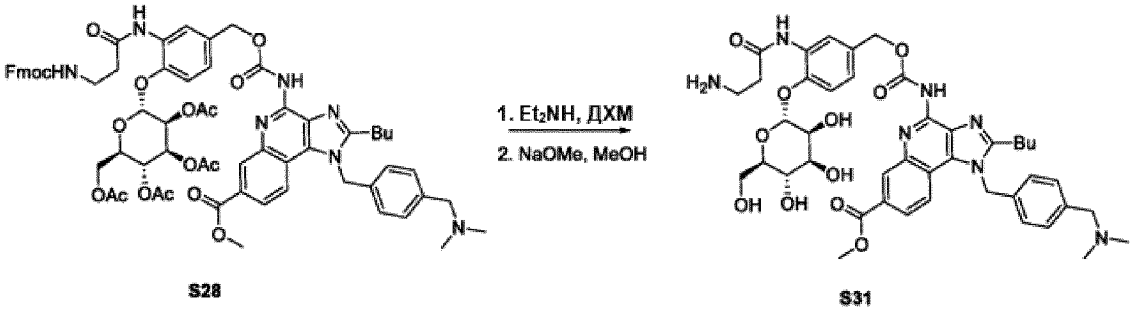
ПРИМЕР 11

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[452] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией метиловым эфиром в положении C7 и замещением фенилом в N1, а именно метил 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**12**).

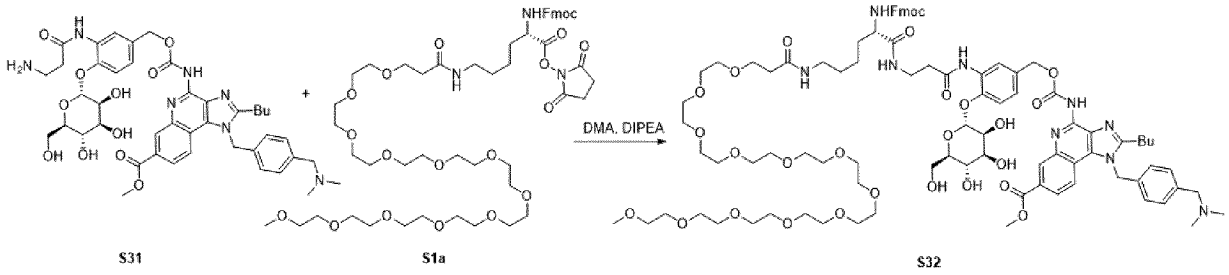
[453] Синтез метил 4-((((3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**S31**). Промежуточное соединение **S31** создавали в соответствии со **схемой 28**. Промежуточное соединение **S28** (39,3 мг, 0,029 ммоль) растворяли в 4:1 (об./об.) смеси Et_2NH и ДХМ (1,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, Через 30 мин растворители удаляли в вакууме, а остаток перерастворяли в MeOH (0,4 мл) с последующим добавлением раствора NaOMe (0,5 M в MeOH, 0,35 мл, 0,175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой (15 мкл), ТГФ удаляли в вакууме, а остаток разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением **S31** (14,3 мг, 0,013 ммоль, 45,4%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=844,38 (теоретическое); 844,62 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,47 мин (Способ D).

СХЕМА 28



[454] Синтез метил 4-((((3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**S32**). Промежуточное соединение **S32** создавали в соответствии со **схемой 29**. Промежуточные соединения **S31** (14,3 мг, 0,013 ммоль) и **S1a** (20,7 мг, 0,02 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,6 мл) и ДИПЭА (13,9 мкл, 0,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения **S32** (16,1 мг, 9,1 мкмоль, 68,4%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1764,87 (теоретическое); 1766,33 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,84 мин (Способ D).

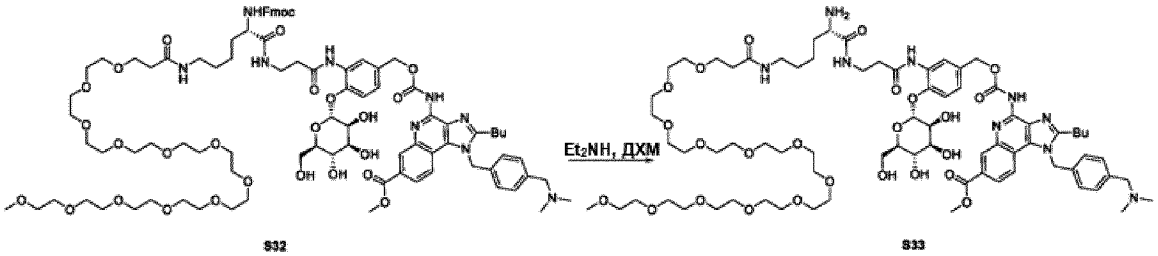
СХЕМА 29



[455] Синтез метил 4-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**S33**). Промежуточное соединение **S33** синтезировали в соответствии со **схемой 30**. Промежуточное соединение **S32** (16,1 мг, 9,1 мкмоль) растворяли в 1 мл 4:1 (об./об.) смеси ДХМ/Et_2NHmL. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 час растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения **S33** (10,2 мг, 6,6 мкмоль, 72,2%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z

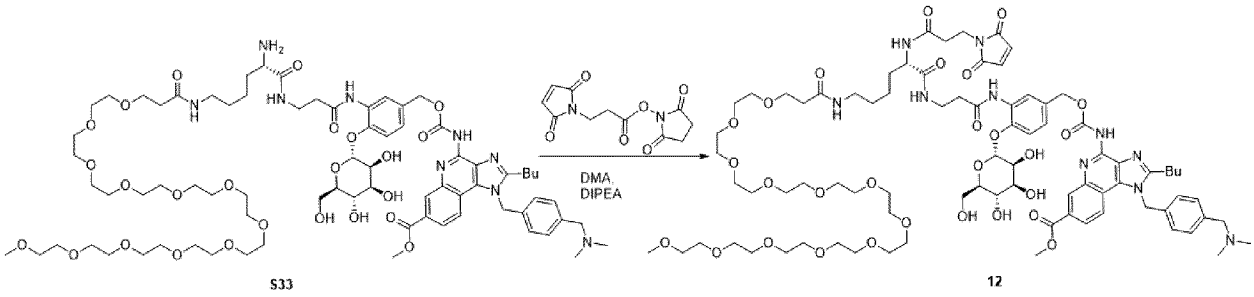
$[M+H]^+$=1542,80 (теоретическое); 1543,27 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,56 мин (Способ D).

СХЕМА 30



[456] Синтез метил 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (**12**). Соединение **12** создавали в соответствии со **схемой 31**. Промежуточное соединение **S33** (17,7 мг, 0,01 ммоль) и mp-OSu (3,99 мг, 0,015 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (10,4 мкл, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Через 45 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **12** (14,9 мг, 0,008 ммоль, 82,5%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1693,8 (теоретическое); 1694,4 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,66 мин (Способ D).

СХЕМА 31



ПРИМЕР 12

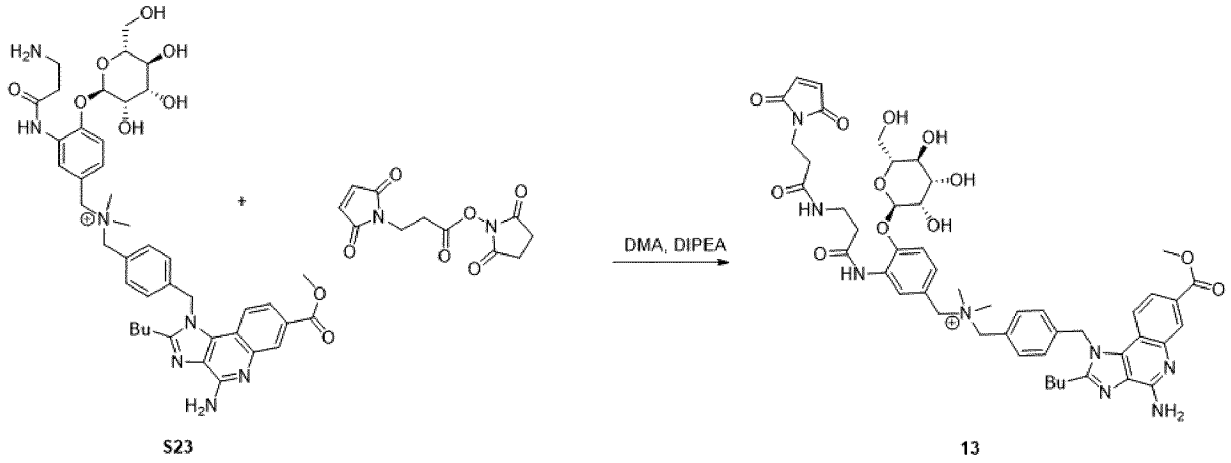
Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[457] В этом примере описан синтез двух комплексов, содержащих линкер, связанный с положениями N1 имидазохинолиновых агонистов TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой или метиловым эфиром в положениях C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**13**) и N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-

(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**14**).

[458] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**13**). Соединение **13** синтезировали в соответствии со **схемой 32**. Промежуточное соединение **S23** (1,9 мг, 1,85 мкмоль) и mp-OSu (0,64 мг, 0,002 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,1 мл) и ДИПЭА (1,61 мкл, 0,009 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 90 мин. Через 90 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **13** (1,8 мг, 0,002 ммоль, 91,4%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=951,43 (теоретическое); 951,62 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,27 мин (Способ D).

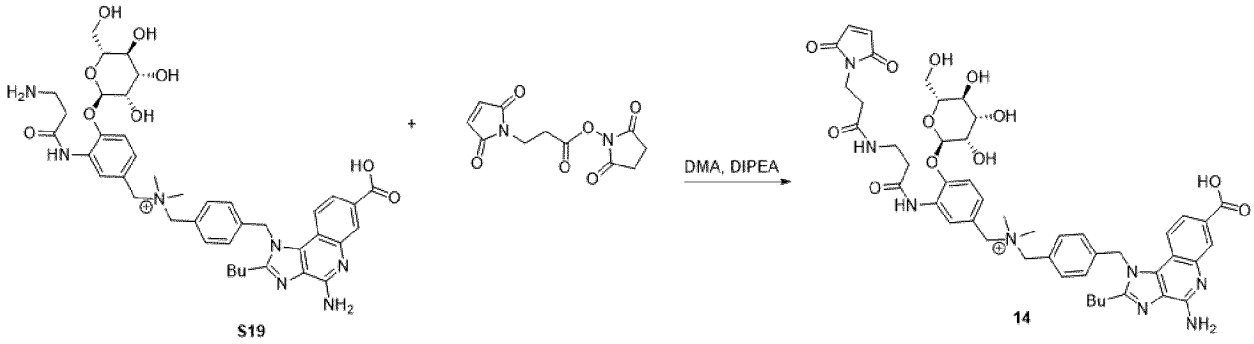
СХЕМА 32



S23 13

[459] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**14**). Синтез соединения **14** проводили в соответствии со **схемой 33**. Промежуточное соединение **S19** (3,5 мг, 3,45 мкмоль) и mp-OSu (1,38 мг, 0,005 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,2 мл) и ДИПЭА (3,0 мкл, 0,017 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 90 мин. Через 90 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **14** (1,7 мг, 0,002 ммоль, 52,6%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=937,41 (теоретическое); 937,58 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,21 мин (Способ D).

СХЕМА 33

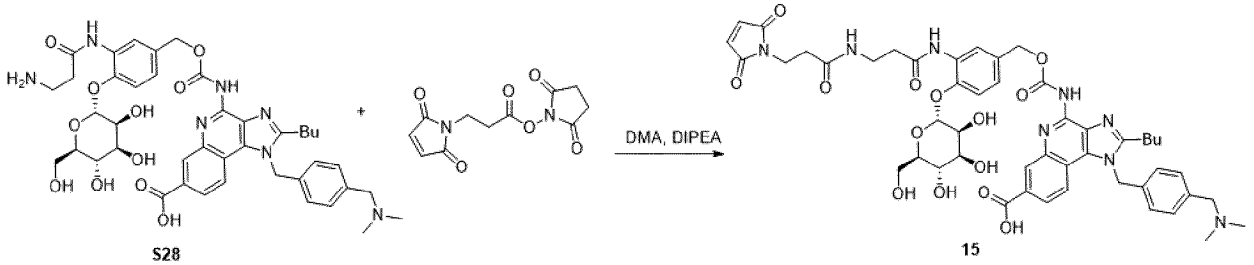


ПРИМЕР 13

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[460] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой в положении C7 и функционализацией фенилом в N1, а именно 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**15**). Этот синтез проводили в соответствии со **схемой 34**. Промежуточное соединение **S28** (25,5 мг, 0,024 ммоль) и mp-OSu (9,62 мг, 0,036 ммоль) растворяли в безводном ДМА (1,5 мл) и ДИПЭА (21 мкл, 120,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (25 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **15** (20,6 мг, 21,0 ммоль, 87,1%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=981,39 (теоретическое); 981,61 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,32 мин (Способ D).

СХЕМА 34



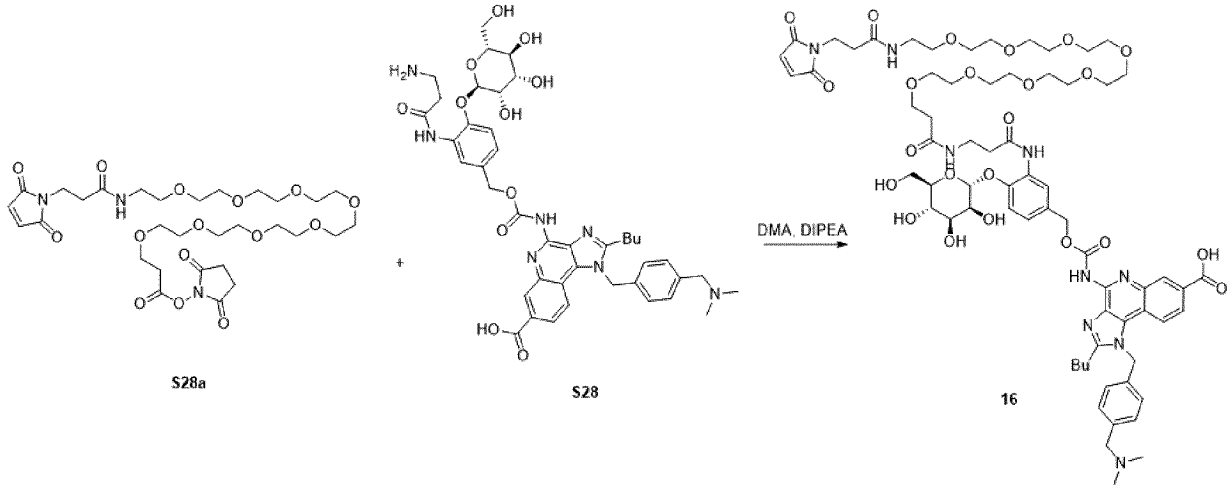
ПРИМЕР 14

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[461] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой в положении C7 и функционализацией фенилом в N1, а именно 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((3-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-3,31-диоксо-7,10,13,16,19,22,25,28-октаокса-4,32-диазапентатриаконтан-35-амидо)-4-

(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**16**). Этот синтез приведен на схеме **35**. Промежуточное соединение **S28** (7,1 мг, 67 мкмоль) и **S28a** (mp-PEG8-OSu, Broadpharm, 6,94 мг, 0,01 ммоль) растворяли в безводном ДМА (1,3 мл) и ДИПЭА (7,0 мкл, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь гасили НОАс (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **16** (5,8 мг, 38 мкмоль, 56,9%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1404,64 (теоретическое); 1405,09 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,56 мин (Способ D).

СХЕМА 35



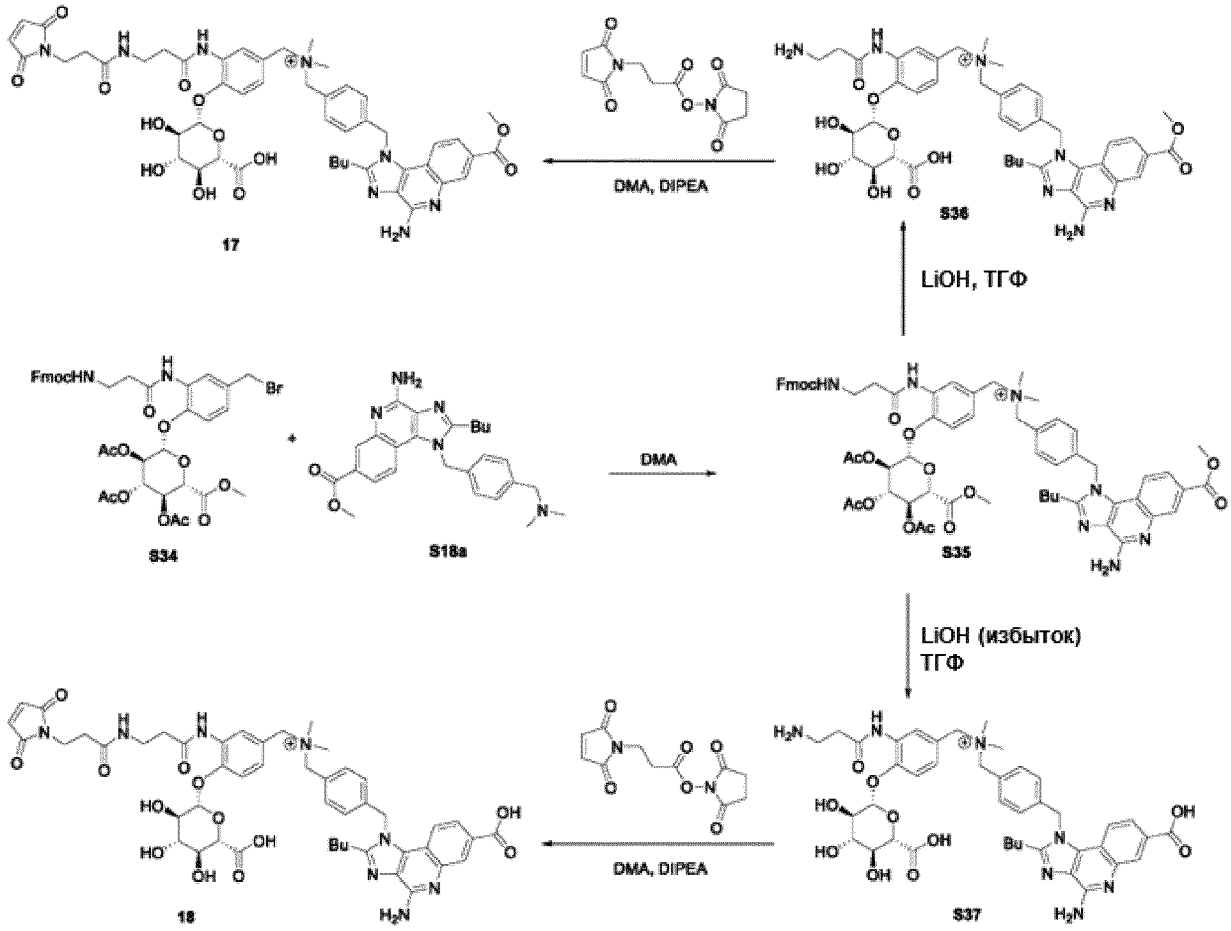
ПРИМЕР 15

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[462] В этом примере описан синтез комплексов, содержащих линкеры, связанные с положениями N1 имидазохинолиновых агонистов TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой или метиловым эфиром в положениях C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**17**) и N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**18**). Как показано на **схеме 36**, синтез соединений **18** и **17** был аналогичным синтезу соединений **13** и **14**, соответственно.

[463] Синтез соединения **18** и соединения **17** был аналогичным синтезу соединения **13** и соединения **14**, соответственно.

СХЕМА 36



[464] Соединение **S34** получали в соответствии с процедурами, описанными в Burke, et al. Mol. Cancer Ther. Vol. 17, 1752-1760 (2018).

[465] N-(3-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S35**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1176,49 (теоретическое); 1176,77 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,83 мин (Способ D).

[466] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S36**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=814,38 (теоретическое); 814,56 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,23 мин (Способ D).

[467] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S37**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=800,36 (теоретическое); 800,53 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,12 мин (Способ D).

[468] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**17**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=965,40 (теоретическое); 965,42 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,43 мин (Способ D).

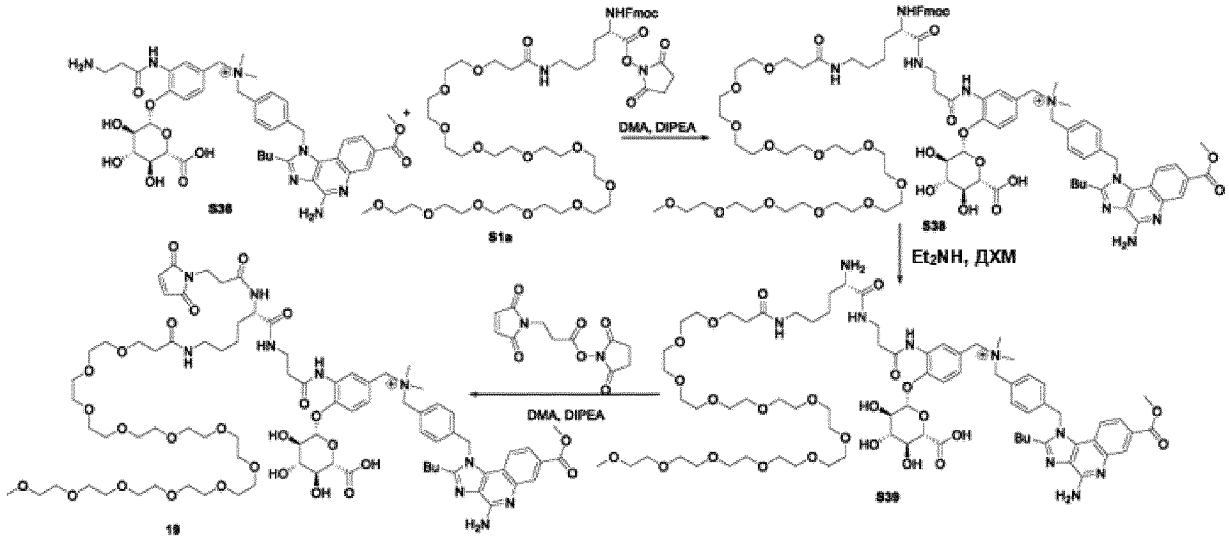
[469] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**18**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=951,39 (теоретическое); 951,60 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,31 мин (Способ D).

ПРИМЕР 16

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[470] В этом примере описан синтез комплексов, содержащих линкеры, связанные с положениями N1 имидазохинолиновых агонистов TLR7/8 с функционализацией карбоновой кислотой или метиловым эфиром в положениях C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**19**) и N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**20**). Синтез соединения **20** и **19** аналогичен синтезу соединений **9** и **10,** соответственно. Синтез промежуточных соединений **S38** и **S39** и соединения **19** приведен на **схеме 37**. Синтез промежуточных соединений **S40** и **S41** и соединения **20** приведен на **схеме 38**.

СХЕМА 37

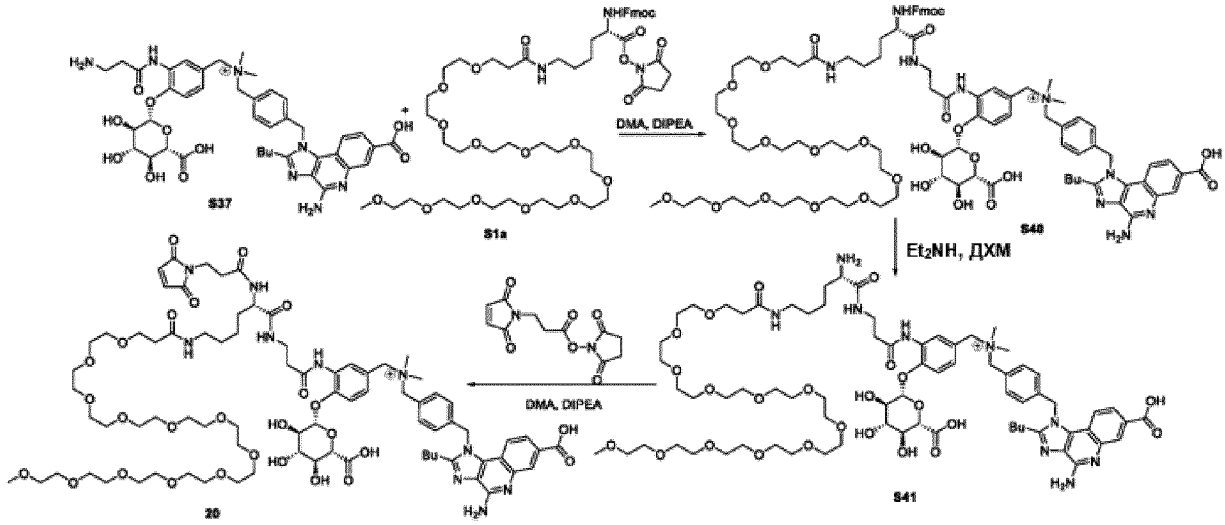


[471] N-(3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S38**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1734,87 (теоретическое); 1735,30 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,73 мин (Способ D).

[472] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S39**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1511,79 (теоретическое); 1513,12 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,40 мин (Способ D).

[473] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**19**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1663,82 (теоретическое); 1664,24 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,53 мин (Способ D).

СХЕМА 38



[474] N-(3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S40**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1720,85 (теоретическое); 1721,22 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,58 мин (Способ D).

[475] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S41**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1498,78 (теоретическое); 1499,19 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,37 мин (Способ D).

[476] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**20**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1649,81 (теоретическое); 1650,22 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,48 мин (Способ D).

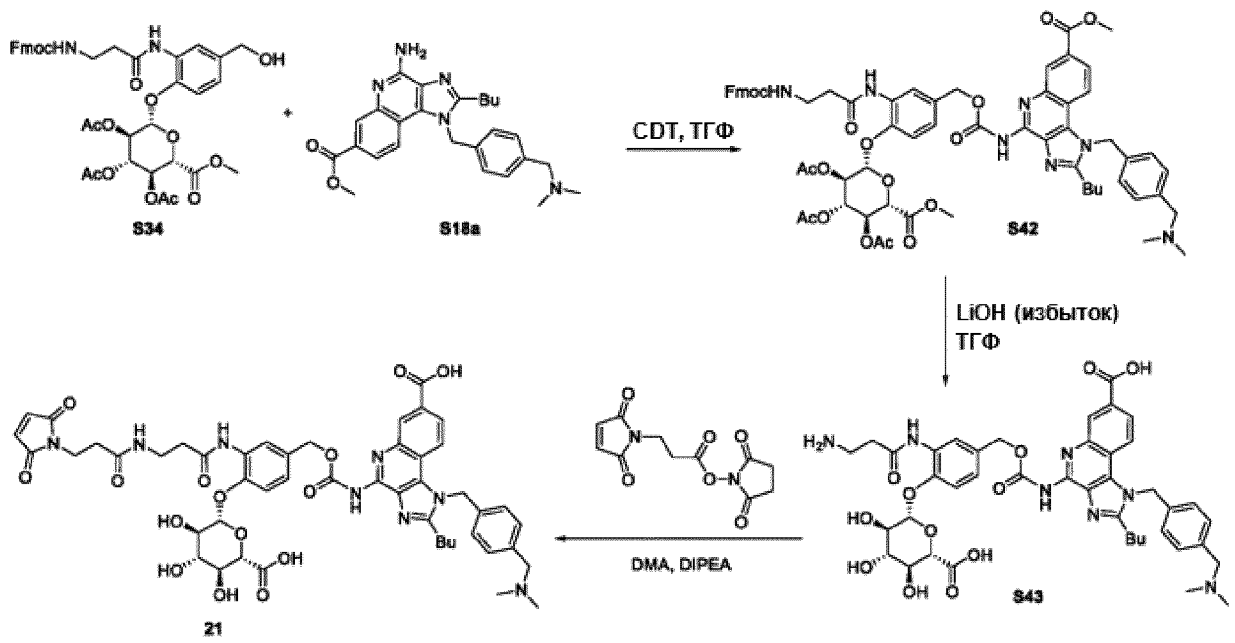
ПРИМЕР 17

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[477] В этом примере описан синтез комплексов, содержащих линкеры, связанные с C4 аминами имидазохинолиновых агонистов TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 2-бутил-4-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидроксitетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**21**) и 2-

бутил-4-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**22**). Синтез соединений **21** и **22** приведен на **схемах 39** и **40**, соответственно. Синтез соединений **21** и **22** был аналогичным синтезу соединений **11** и **15**, соответственно.

СХЕМА 39



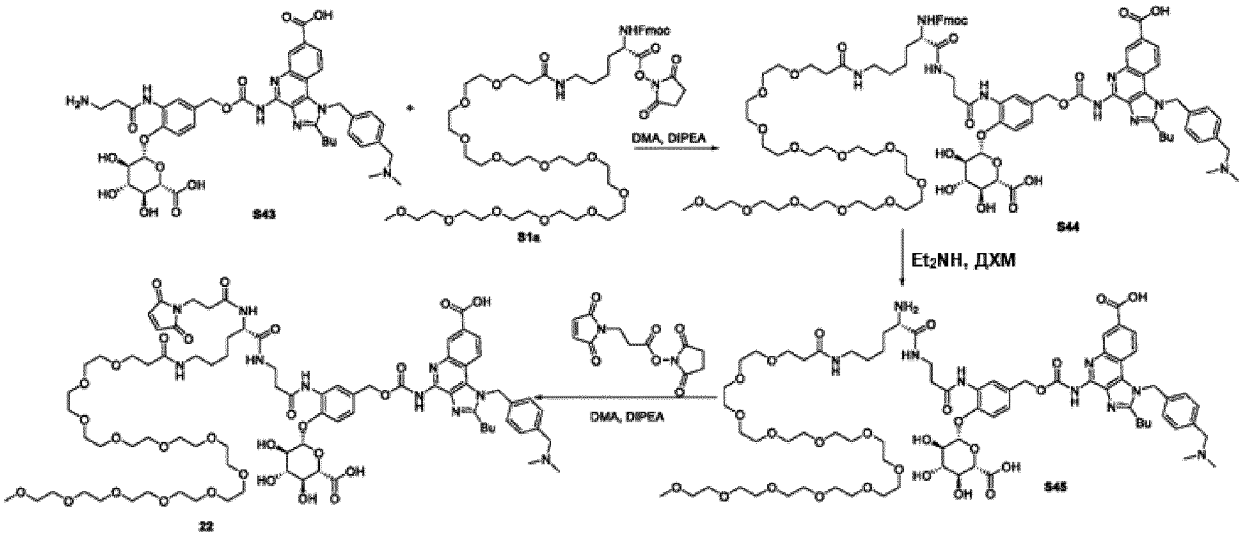
[478] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((((2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (**S42**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1220,48 (теоретическое); 1220,92 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,70 мин (Способ E).

[479] 4-((((3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S43**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=844,34 (теоретическое); 844,66 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,30 мин (Способ D).

[480] 2-бутил-4-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**21**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=995,37 (теоретическое);

995,73 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,44 мин (Способ D).

СХЕМА 40



[481] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота (**S44**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1764,83 (теоретическое); 1766,24 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,76 мин (Способ D).

[482] 4-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S45**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1542,76 (теоретическое); 1543,22 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

[483] 2-бутил-4-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**22**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1693,79 (теоретическое); 1694,36 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,61 мин (Способ D).

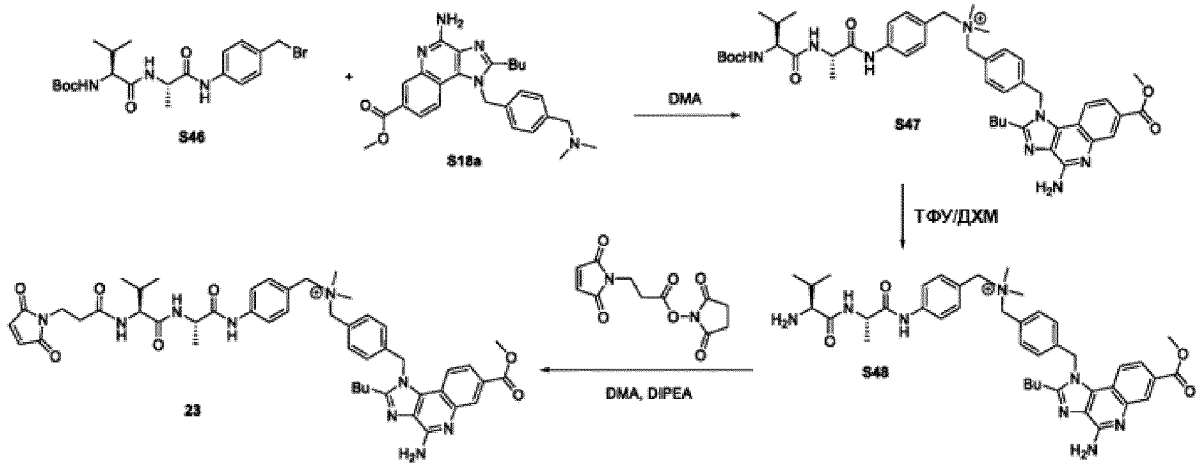
ПРИМЕР 18

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[484] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией метиловым эфиром в C7, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-

c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**23**). Этот синтез показан на схеме **41**.

СХЕМА 41



[485] Соединение S46 получали в соответствии с процедурами, описанными в WO2016040684.

[486] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (S47). Соединение S46 (16,6 мг, 0,036 ммоль) и S18a (13,0 мг, 0,030 ммоль) растворяли в ДМА (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 2 ч и отслеживали ход реакции с помощью ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением S47 (18,6 мг, 0,022 ммоль, 77,6%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=821,47 (теоретическое); 821,66 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,62 мин (Способ D).

[487] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (S48). Промежуточное соединение S47 (18,6 мг, 0,022 ммоль) растворяли в 0,6 мл 5:1 (об./об.) смеси ДХМ/ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением S48 (13,5 мг, 0,019 ммоль, 82,5%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=721,42 (теоретическое); 721,56 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,26 мин (Способ D).

[488] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (23). Промежуточное соединение S48 (3,20 мг, 0,004 ммоль) и mp-OSu (1,53 мг, 0,006

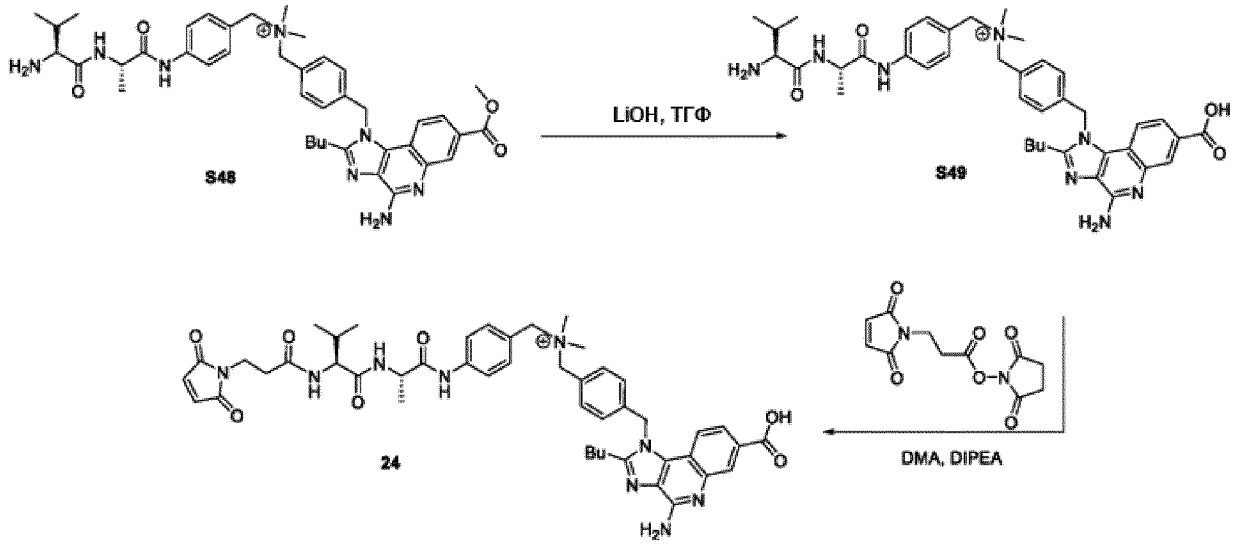
ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,2 мл) и ДИПЭА (3,33 мкл, 0,019 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (5 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 23 (1,6 мг, 0,02 ммоль, 42,3%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=872,45 (теоретическое); 872,64 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

ПРИМЕР 19

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[489] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (24). Этот синтез показан на схеме 42.

СХЕМА 42



[490] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S49). Промежуточное соединение S48 (9,1 мг, 0,011 ммоль) растворяли в ТГФ/MeOH (0,3 мл/0,05 мл) с последующим добавлением водного раствора LiOH (0,5 M, 0,109 мл, 0,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Через 90 мин реакционную смесь гасили HOAc (6,5 мкл). ТГФ удаляли в вакууме, а неочищенный продукт разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S49 (4,6 мг, 0,006 ммоль, 59,5%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=707,40 (теоретическое); 707,55 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,25 мин (Способ D).

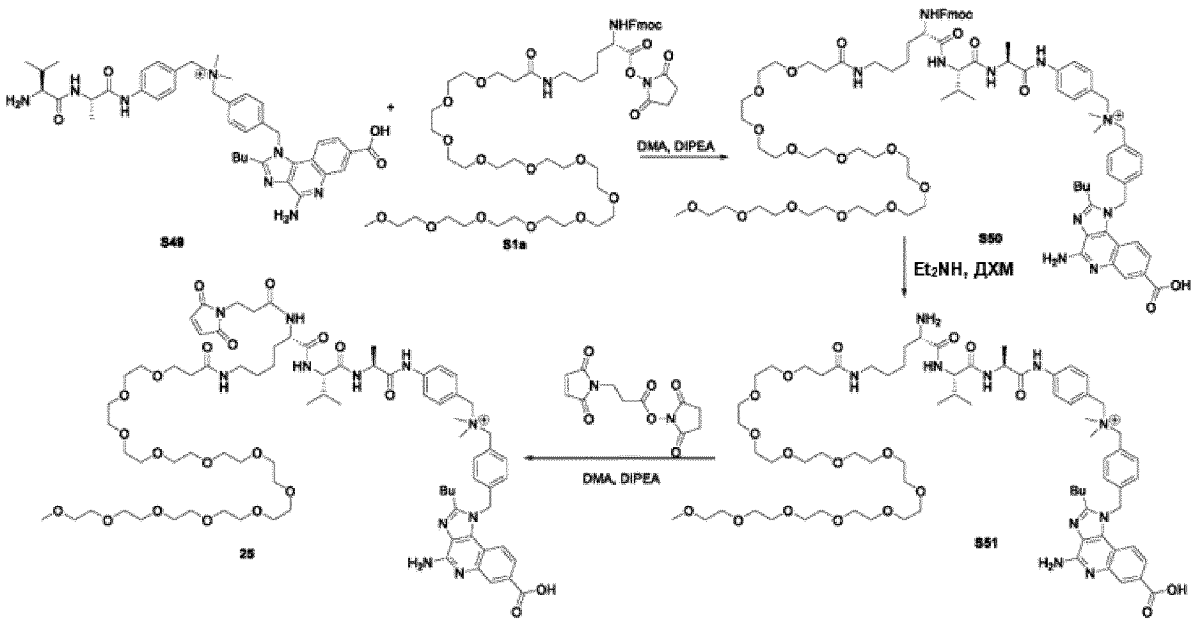
[491] Синтез N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (24). Промежуточное соединение S49 (3,90 мг, 0,005 ммоль) и mp-OSu (1,90 мг, 0,007 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,2 мл) и ДИПЭА (4,13 мкл, 0,024 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (5 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 24 (2,7 мг, 0,03 ммоль, 66,2%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=858,43 (теоретическое); 858,62 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,48 мин (Способ D).

ПРИМЕР 20

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[492] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминия (25). Как показано на схеме 43, синтез соединения 25 был аналогичным синтезу соединения 9.

СХЕМА 43



[493] N-(4-((44S,47S,50S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S50**) в виде соли

ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1628,89 (теоретическое); 1629,27 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,70 мин (Способ D).

[494] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-амино-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**S51**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1405,82 (теоретическое); 1406,17 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,28 мин (Способ D).

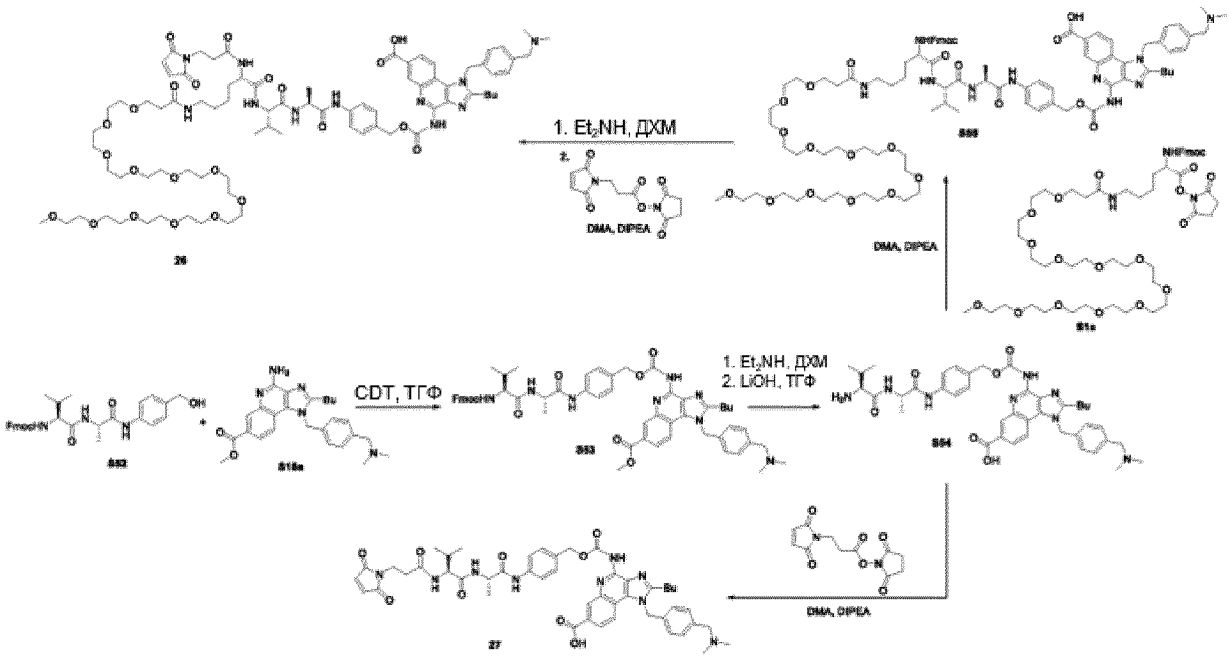
[495] N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)фенил)-N,N-диметилметанаминий (**25**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1556,85 (теоретическое); 1556,83 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,50 мин (Способ D).

ПРИМЕР 21

Синтез двух конъюгатов лекарственный препарат - линкер

[496] В этом примере описан синтез двух комплексов, содержащих линкеры, связанные с C4 аминами имидазохинолиновых агонистов TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((4-((44S,47S,50S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**26**) и 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**27**). Синтез соединений **26** и **27** был аналогичным синтезу соединений **11** и **15**, соответственно, и приведен на **схеме 44**.

СХЕМА 44



[497] Соединение **S52** получали в соответствии с процедурами, описанными в Wang et al. Int. J. Mol. Sci. Vol. 18, No. 9, 1860 (2017).

[498] Метил 4-((((4-((S)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (**S53**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=987,41 (теоретическое); 987,51 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,68 мин (Способ D).

[499] 4-((((4-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S54**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=751,39 (теоретическое); 751,42 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,31 мин (Способ D).

[500] 4-((((4-((44S,47S,50S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S55**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1671,87 (теоретическое); 1671,68 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,92 мин (Способ D).

[501] 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((4-((44S,47S,50S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-47-изопропил-50-метил-38,45,48-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46,49-триазагенпентаконтан-51-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**26**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1600,83 (теоретическое); 1600,57 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,59 мин (Способ D).

[502] 2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-4-((((4-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**27**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+Li]^+$=924,46 (теоретическое); 924,28 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,58 мин (Способ D).

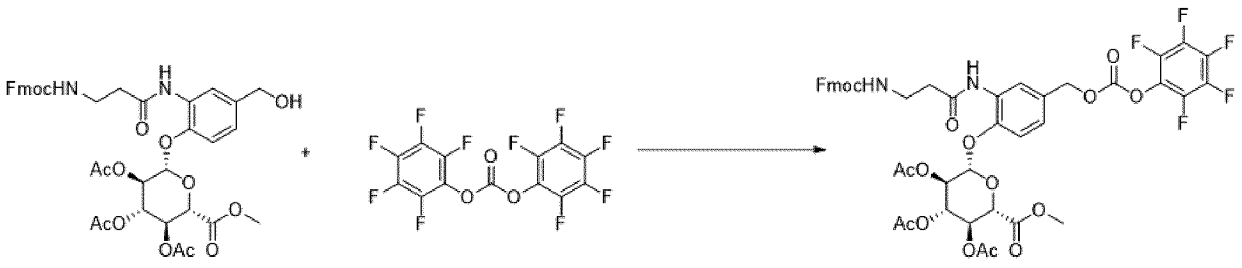
ПРИМЕР 22

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[503] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего ПЭГилированный линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с отсутствием функционализации C7, а именно (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-44-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (**28**).

[504] Синтез (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((((перфторфенокси)карбонил)окси)метил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (**S56**). Синтез промежуточного соединения **S56** показан на схеме **45**. Промежуточное соединение **S34** (2,6 г, 3,47 ммоль) и бис-(пентафторфенил) карбонат (Combi-Blocks Inc, 1,64 г, 4,16 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл), с последующим добавлением ДИПЭА (1,21 мл, 7,94 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и отслеживали ход реакции с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли, а неочищенный продукт очищали посредством Biotage (способ B) с получением **S56** в виде белого твердого вещества (2,78 г, 2,90 ммоль, 83,5%). ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=959,2298 (теоретическое); 959,0625 (наблюдаемое); Время удержания по ВЭЖХ=1,81 мин (Способ C).

СХЕМА 45

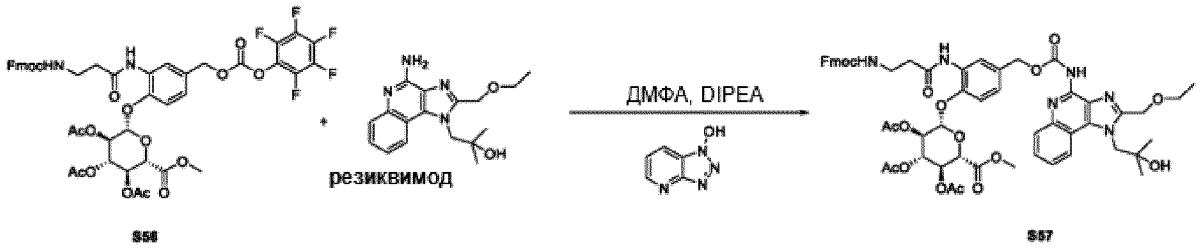


S34 **S56**

[505] Синтез (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S57). Промежуточное

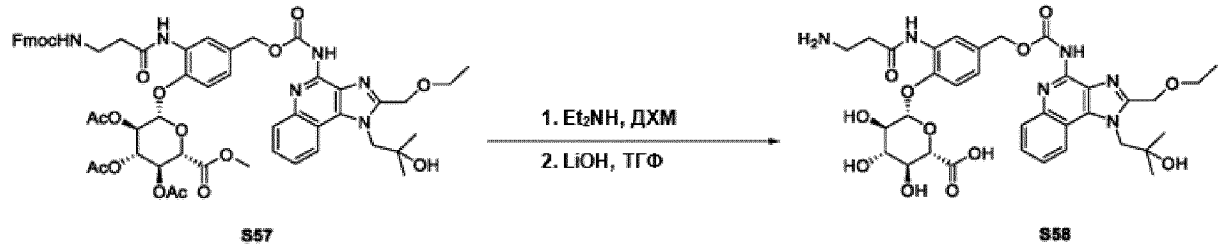
соединение S57 синтезировали, как показано на схеме 46. Резиквимод (Asta Tech, 100 мг, 0,318 ммоль) и S56 (457,5 мг, 0,477 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (3 мл) с последующим добавлением ДИПЭА (0,166 мл, 0,954 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt, 22 мг, 0,159 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30 °C и перемешивали в течение 16 ч, после чего ЖХМС показала ~90% превращения исходного материала. Растворитель удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S57 (236,5 мг, 0,217 ммоль, 68,3%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1089,40 (теоретическое); 1089,47 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,44 мин (Способ C).

СХЕМА 46



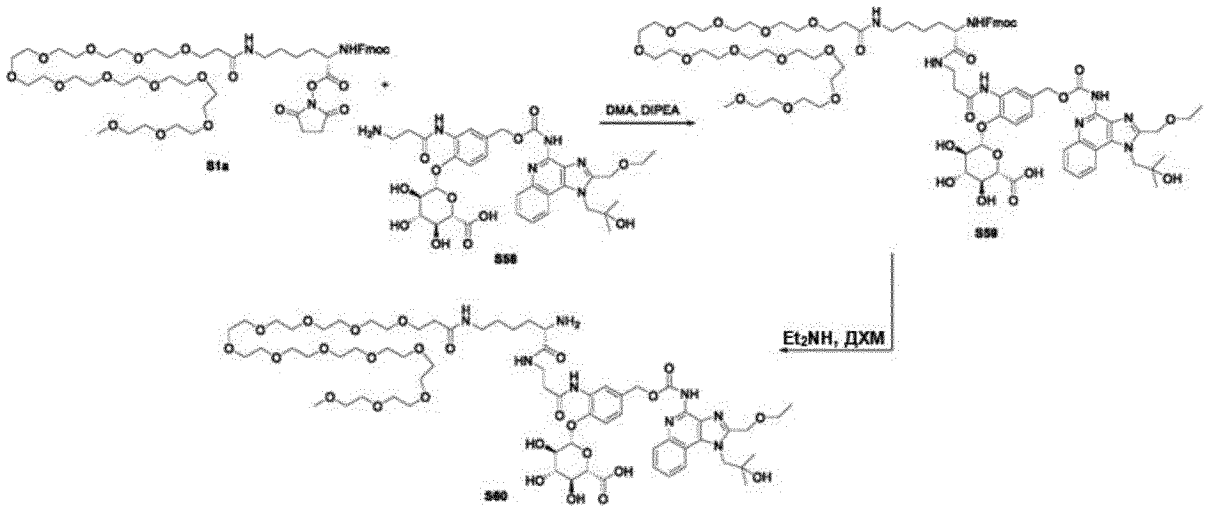
[506] Синтез (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-аминопропанамидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (S58). Промежуточное соединение S58 синтезировали, как показано на схеме 47. Промежуточное соединение S57 (473 мг, 0,474 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением Et_2NH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Через 4 ч растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ТГФ (9 мл) при 0 °C и добавляли водный раствор LiOH (0,2 M, 10,9 мл, 2,172 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 90 мин. Через 30 мин добавляли HOAc (0,124 мл, 2,172 ммоль), чтобы нейтрализовать реакционную смесь. Растворители удаляли в вакууме, а неочищенный продукт разводили водой/ДМСО и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S58 (292 мг, 0,308 ммоль, 70,9%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=727,29 (теоретическое); 727,24 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,31 мин (Способ C).

СХЕМА 47



[507] Синтез (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (S60). Промежуточное соединение S60 синтезировали в соответствии со схемой 48. Промежуточные соединения S58 (180 мг, 0,184 ммоль) и S20 (247,2 мг, 0,239 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (0,127 мл, 0,734 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Через 20 мин неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S59 (209 мг, 0,127 ммоль, 69,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1647,77 (теоретическое); 1648,32 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,49 мин (Способ C). Промежуточное соединение S59 растворяли в смеси ДХМ/Et_2NH и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего ЖХМС анализ показал полное превращение исходного материала. Растворители удаляли в вакууме, а неочищенный продукт растворяли в ДМСО/воде и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S60 (139,4 мг, 0,097 ммоль, 77,1%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1425,71 (теоретическое); 1425,77 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,13 мин (Способ C).

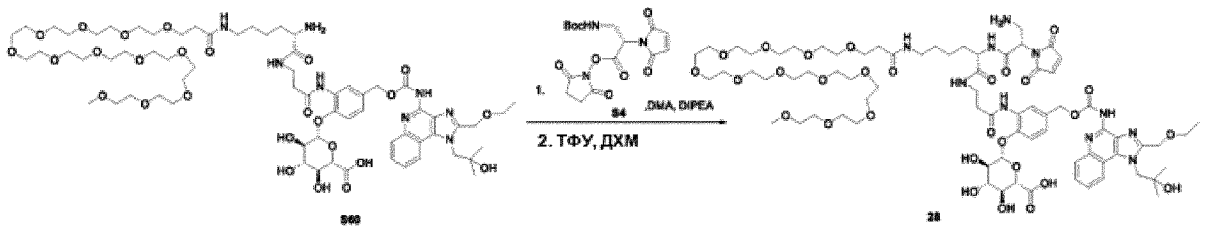
СХЕМА 48



[508] Синтез (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-44-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (28). Соединение 28 синтезировали, как показано на схеме 49. Промежуточные соединения S60 (47,2 мг, 0,031 ммоль) и S4 (15,2 мг, 0,04 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,3 мл) и ДИПЭА (0,016 мл, 0,092 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 час растворитель удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ДХМ/ТФУ (10:1 (об./об.), 0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем растворитель удаляли, а неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 28 (26,2 мг, 0,015 ммоль, 50,1%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1591,74 (теоретическое); 1592,05 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,16 мин (Способ C).

СХЕМА 49

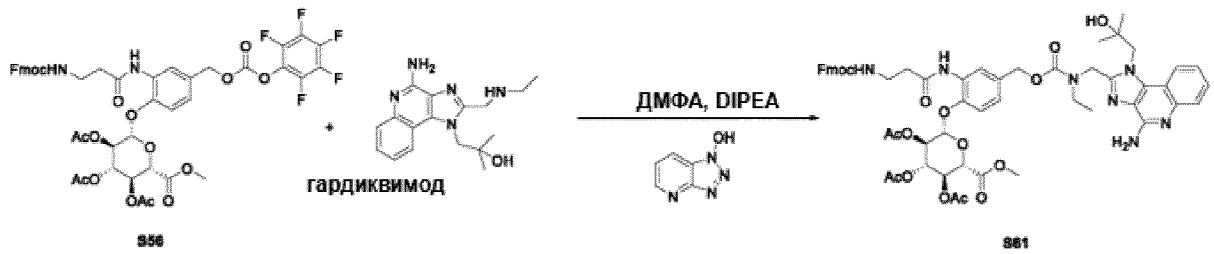


ПРИМЕР 23

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

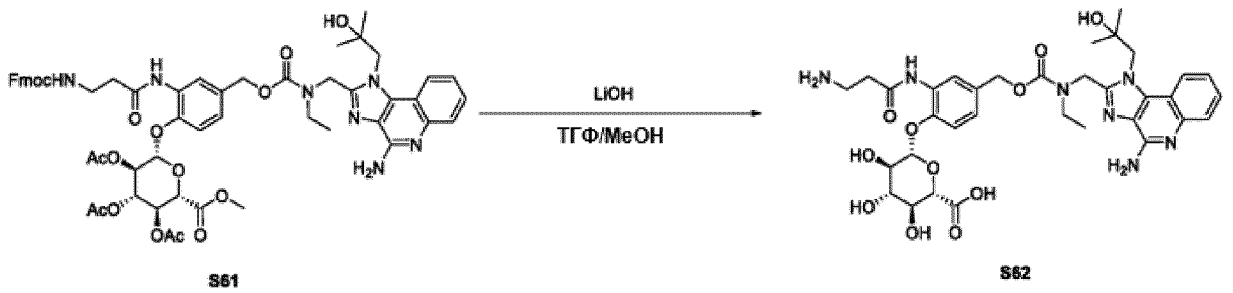
[509] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением C2 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с отсутствием функционализации C7, а именно (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(4-(((((4-амино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамоил)окси)метил)-2-(3-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (29).Синтез (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((((4-амино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (S61). На схеме 50 приведена схема синтеза для промежуточного соединения S61. Гардиквимод (Sigma-Aldrich, 10,0 мг, 0,032 ммоль) и S56 (34,99 мг, 0,038 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,3 мл), с последующим добавлением пиридина (0,06 мл) и HOAt (2,0 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего ЖХМС показала полное превращение исходного материала. Неочищенную реакционную смесь разводили и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S61 (20,2 мг, 0,019 ммоль, 58,2%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1088,42 (теоретическое); 1088,67 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,56 мин (Способ D).

СХЕМА 50



[510] Синтез (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(4-(((((4-амино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамоил)окси)метил)-2-(3-аминопропанамидо)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (S62). На схеме 51 приведена схема синтеза для создания промежуточного соединения S62. Промежуточное соединение S61 (20,2 мг, 0,019 ммоль) растворяли в 1,0 мл 1:1 (об./об.) смеси ТГФ/MeOH, а полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин, с последующим добавлением водного LiOH (0,2 M, 0,928 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 4 ч. Через 4 ч реакционную смесь нейтрализовали HOAc (5 мкл), разводили водой/ДМСО и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения S62 (16 мг, 0,019 ммоль, 100%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=726,30 (теоретическое); 726,49 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=0,62 мин (Способ D).

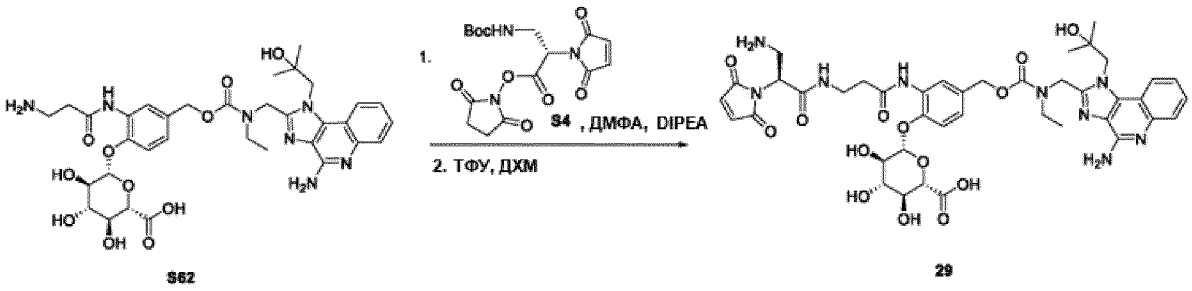
СХЕМА 51



[511] Синтез (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(4-(((((4-амино-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамоил)окси)метил)-2-(3-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (29). Соединение 29 синтезировали, как показано на схеме 52. Промежуточные соединения S62 (16,0 мг, 0,019 ммоль) и S4 (7,99 мг, 0,021 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (0,2 мл) и ДИПЭА (0,01 мл, 0,057 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Через 15 мин неочищенную реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой (2 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением Boc-защищенного соединения 29 (9,0 мг, 0,009 ммоль, 47,6%) в виде соли ТФУ, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=992,39 (теоретическое); 992,62

(наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,01 мин (Способ D). Неочищенное Boc-защищенное соединение 29 (9,0 мг, 0,009 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ДМСО и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 29 (4,6 мг, 0,005 ммоль, 50,4%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=892,34 (теоретическое); 892,55 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=0,68 мин (Способ D).

СХЕМА 52



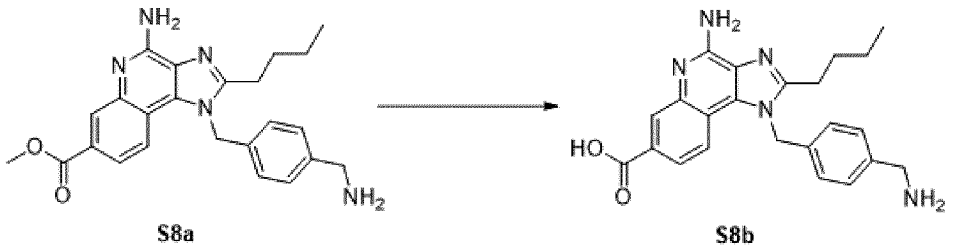
ПРИМЕР 24

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[512] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 4-амино-2-бутил-1-(4-(21-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-3,19-диоксо-6,9,12,15-тетраокса-2,18-диазагеникозил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (30).

[513] Синтез 4-амино-1-(4-(аминометил)бензил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (S8b). Синтез промежуточного соединения S8b показан на схеме 53. Промежуточное соединение S8a (8,3 мг, 0,02 ммоль) растворяли в ТГФ (0,4 мл) с последующим добавлением 0,5 M LiOH (0,2 мл, 0,1 ммоль), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего реакцию гасили AcOH (6 мкл), а растворители удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением S8b (7,5 мг, 0,012 ммоль, 59,7%) в виде 2X соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=404,21 (теоретическое); 404,26 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,12 мин (Способ D).

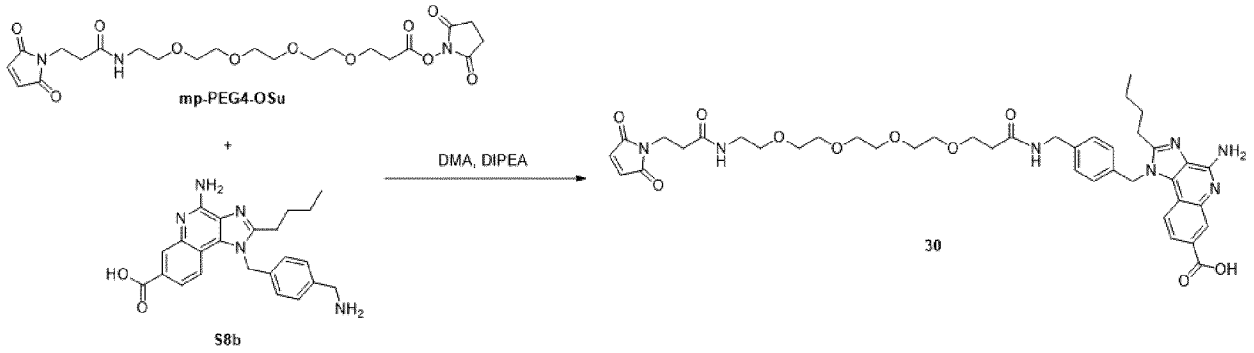
СХЕМА 53



[514] Синтез 4-амино-2-бутил-1-(4-(21-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-

3,19-диоксо-6,9,12,15-тетраокса-2,18-диазагеникозил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (30). Соединение 30 синтезировали, как показано на схеме 54. 2,5-диоксопирролидин-1-ил 1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-3-оксо-7,10,13,16-тетраокса-4-азанонадекан-19-оат (mp-PEG4-OSu, Broadpharm, 1,31 мг, 0,003 ммоль) и S8b растворяли в ДМА (0,3 мл) с последующим добавлением ДИПЭА (1,85 мкл, 0,011 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин неочищенную реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой (2 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения 30 (1,0 мг, 0,001 ммоль, 58,7%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=802,37 (теоретическое); 802,41 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,56 мин (Способ C).

СХЕМА 54

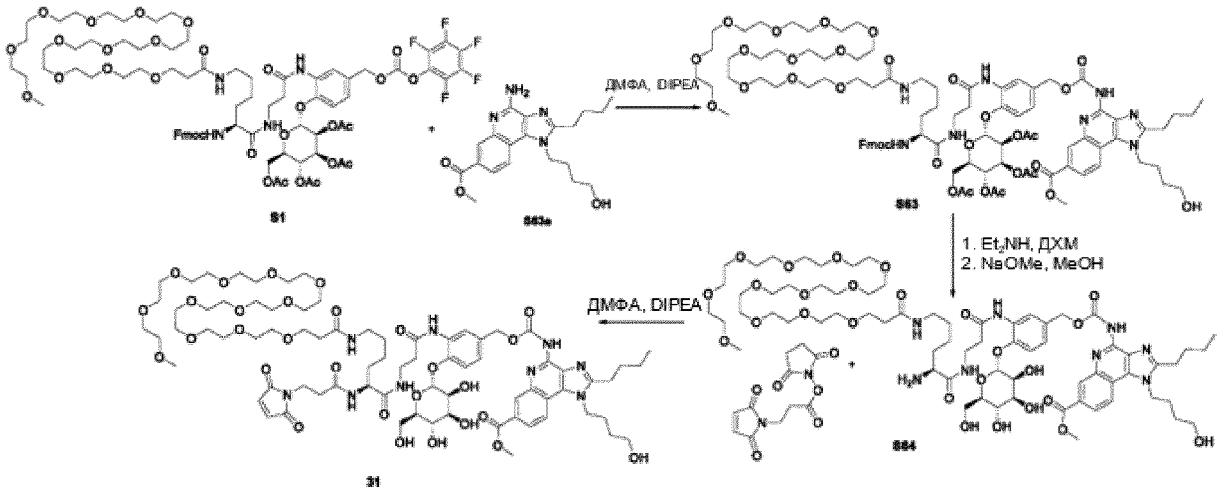


ПРИМЕР 25

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[515] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 метиловым эфиром, а именно метил 2-бутил-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-гидроксибутил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилата (31). Как показано на схеме 55, синтез соединения 31 был аналогичным синтезу соединения 1.

СХЕМА 55



[516] Соединение **S63a** получали в соответствии с процедурами, описанными в Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017).

[517] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-бутил-1-(4-гидроксибутил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (**S63**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1857,86 (теоретическое); 1857,97 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,02 мин (Способ C).

[518] Метил 4-((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-гидроксибутил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (**S64**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1467,75 (теоретическое); 1468,94 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,27 мин (Способ C).

[519] Метил 2-бутил-4-((((3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-гидроксибутил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоксилат (**31**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1618,78 (теоретическое); 1619,60 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,33 мин (Способ C).

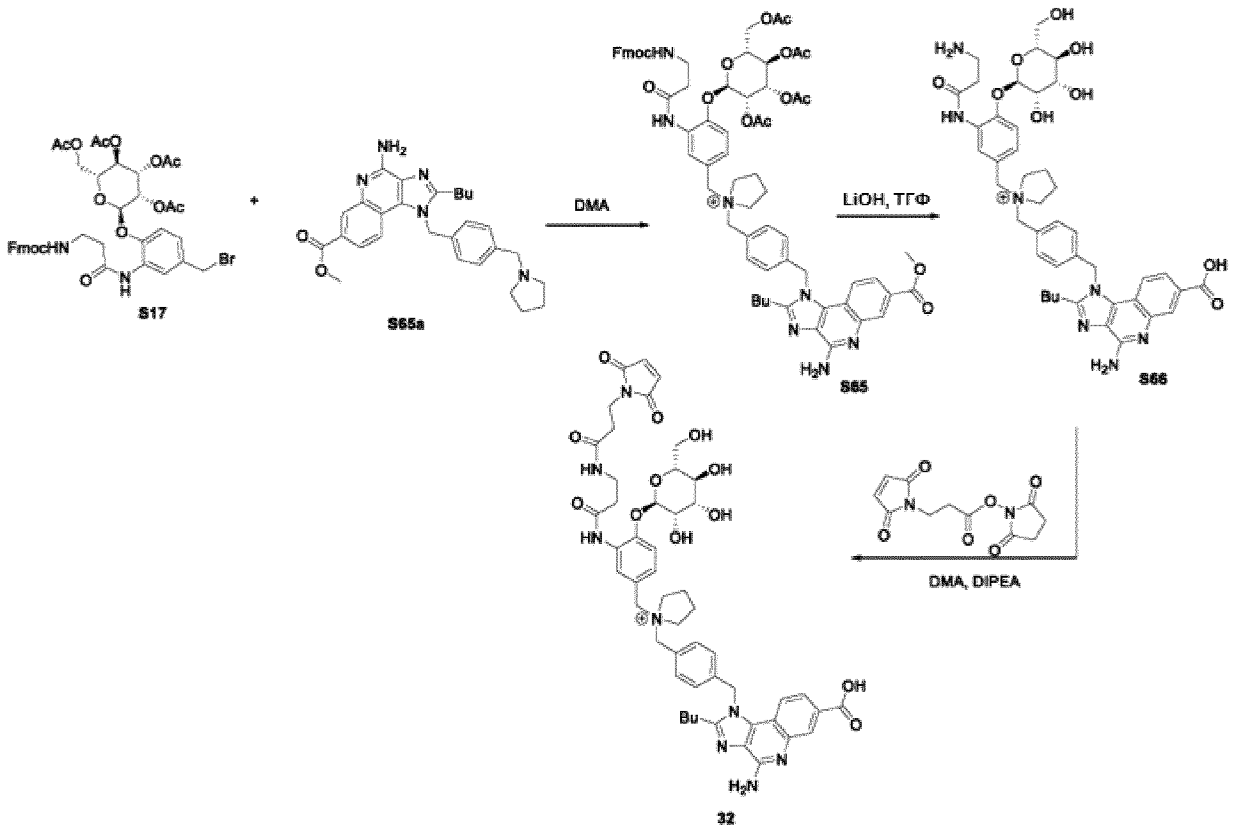
ПРИМЕР 26

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[520] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-

c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)пирролидин-1-ия (32). Как показано на схеме 56, синтез соединения 32 был аналогичным синтезу соединения 14.

СХЕМА 56



[521] Соединение S65a получали в соответствии с процедурами, описанными в Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017).

[522] 1-(3-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)пирролидин-1-ий (S65) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1216,52 (теоретическое); 1216,38 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

[523] 1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)пирролидин-1-ий (S66) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=812,40 (теоретическое); 812,40 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,16 мин (Способ D).

1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)пирролидин-1-ий (32) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества.

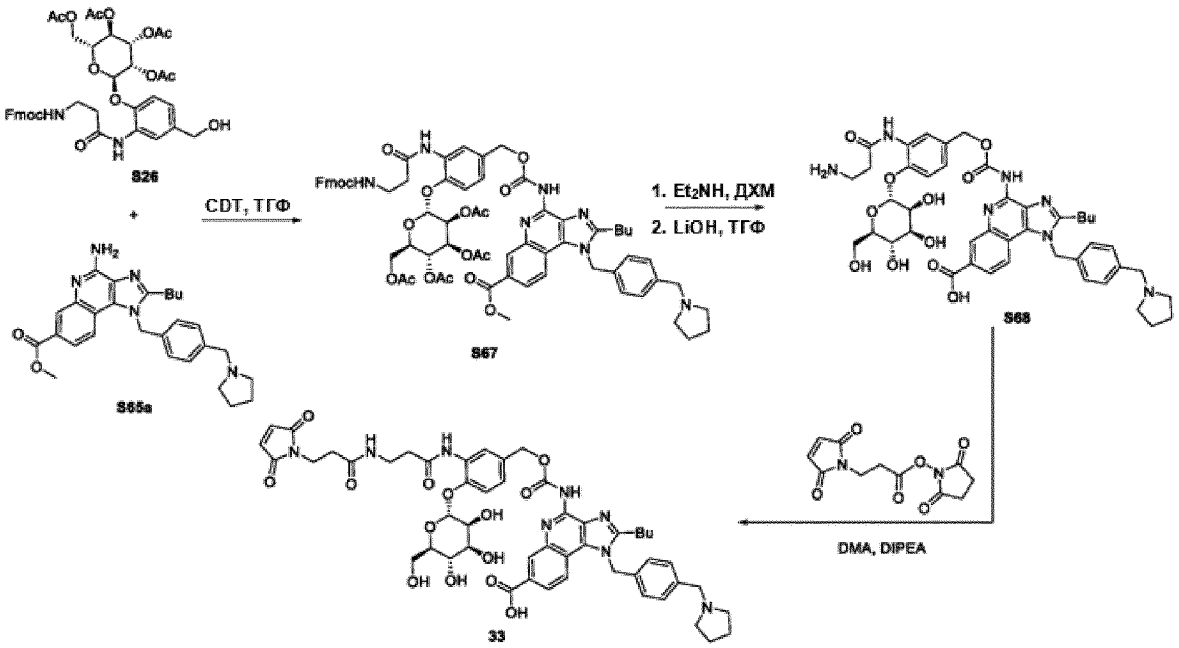
ЖХМС: m/z $[M]^+$=963,43 (теоретическое); 963,47 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,29 мин (Способ D).

ПРИМЕР 27

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[524] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 2-бутил-4-((((3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**33**). Как показано на **схеме 57**, синтез соединения **33** был аналогичным синтезу соединения **15**.

СХЕМА 57



[525] (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((((2-бутил-7-(метоксикарбонил)-1-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (**S67**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1260,51 (теоретическое); 1260,59 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,09 мин (Способ D).

[526] 4-((((3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-бутил-1-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S68**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+Na]^+$=878,38 (теоретическое); 878,38 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,25 мин (Способ D).

[527] 2-бутил-4-((((3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-

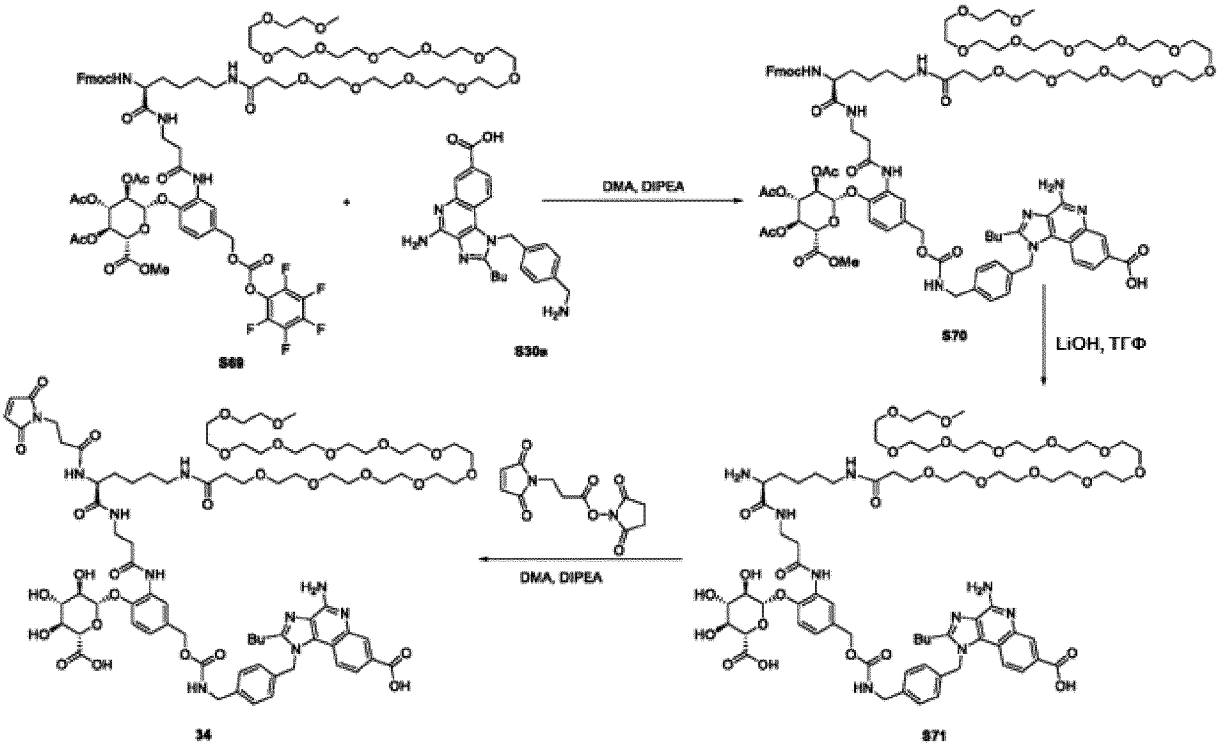
ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**33**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1007,41 (теоретическое); 1007,42 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,38 мин (Способ D).

ПРИМЕР 28

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[528] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно 4-амино-2-бутил-1-(4-(((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновой кислоты (**34**). Как показано на **схеме 58**, синтез соединения **34** был аналогичным синтезу соединения **3**.

СХЕМА 58



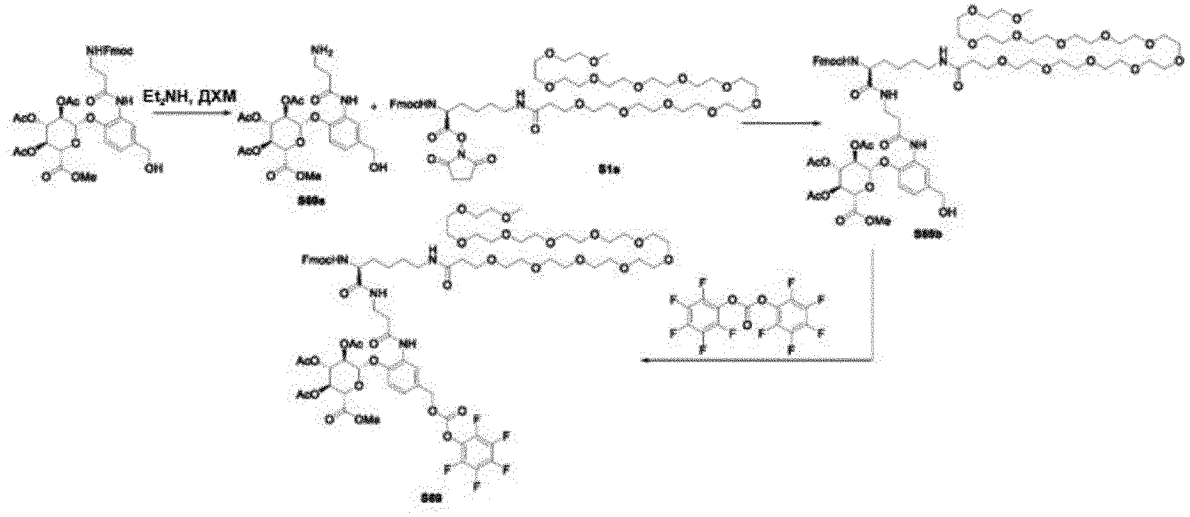
ПРИМЕР 29

Синтез ПЭГилированного линкера

[529] В этом примере описан синтез ПЭГилированного линкера, способного к двойному связыванию с имидазохинолиновыми соединениями и белками, а именно (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((перфторфенокси)карбонил)окси)метил)фенокси)-6-

(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (**S69**). Этот синтез приведен на схеме **59**.

СХЕМА 59



[530] Соединение **S69** получали, используя процедуры, аналогичные используемым в синтезе **S1**.

[531] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-аминопропанамидо)-4-(гидроксиметил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (NH_2-Gluc-PAB-OH) (**S69a**): в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=527,19 (теоретическое); 527,32 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,58 мин (Способ C).

[532] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(гидроксиметил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (NH_2-Fmoc-LysPEG12-Gluc-OH) (**S69b**): в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1447,68 (теоретическое); 1447,44 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,85 мин (Способ C).

[533] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((перфторфенокси)карбонил)окси)метил)фенокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетат (**S69**) в виде бесцветной клейкой жидкости. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1657,65 (теоретическое); 1657,91 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,21 мин (Способ C).

[534] 1-(4-(((((3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-триацетокси-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-4-амино-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S70**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1877,85 (теоретическое); 1877,27 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,80 мин (Способ C).

[535] 4-амино-1-(4-(((((3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-2-бутил-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**S71**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1514,73 (теоретическое); 1515,51 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,21 мин (Способ C).

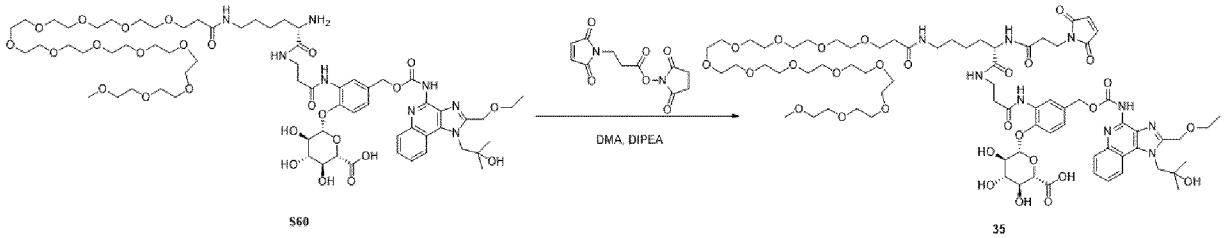
[536] 4-амино-2-бутил-1-(4-(((((4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-карбокси-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)бензил)окси)карбонил)амино)метил)бензил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-7-карбоновая кислота (**34**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1665,76 (теоретическое); 1666,27 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,34 мин (Способ C).

ПРИМЕР 30

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[537] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-((((2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (**35**). Как показано на **схеме 60**, соединение **35** создавали из промежуточного соединения **S60**. Вкратце, промежуточное соединение **S60** (12,5 мг, 0,009 ммоль) и mp-OSu (2,80 мг, 0,011 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (1,83 мкл, 0,011 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 90 мин. Через 90 мин реакционную смесь гасили HOAc (5 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **33** (9,1 мг, 0,006 ммоль, 65,8%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1576,73 (теоретическое); 1577,11 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,25 мин (Способ C).

СХЕМА 60

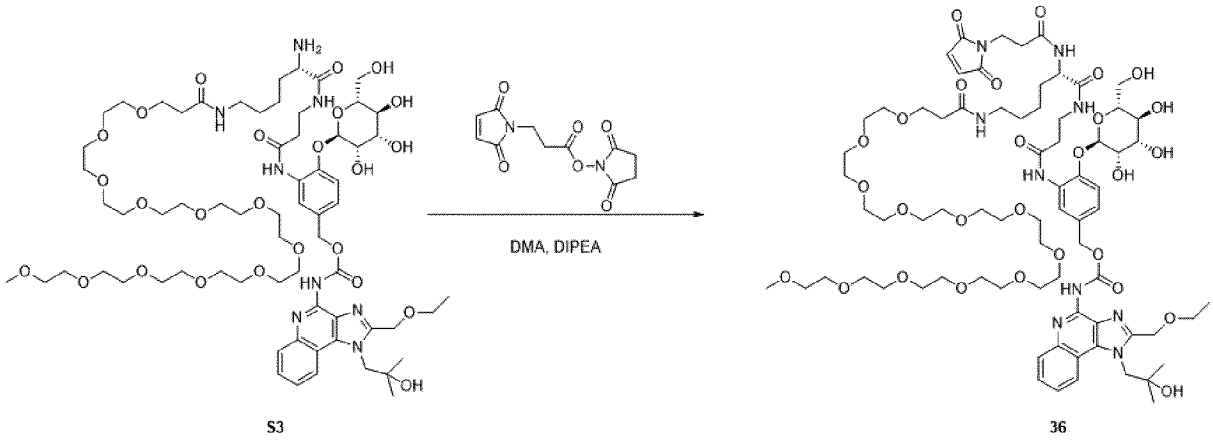


ПРИМЕР 31

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[538] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с C4 амином имидазохинолинового агониста TLR7/8 с отсутствием функционализации C7, а именно 3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил (2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамата (**36**). Как показано на **схеме 61**, синтез соединения **36** был аналогичным синтезу соединения **35**.

СХЕМА 61



S3 36

[539] Синтез 3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил (2-(этоксиметил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамата (**36**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1562,75 (теоретическое); 1562,75 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,23 мин (Способ C).

ПРИМЕР 32

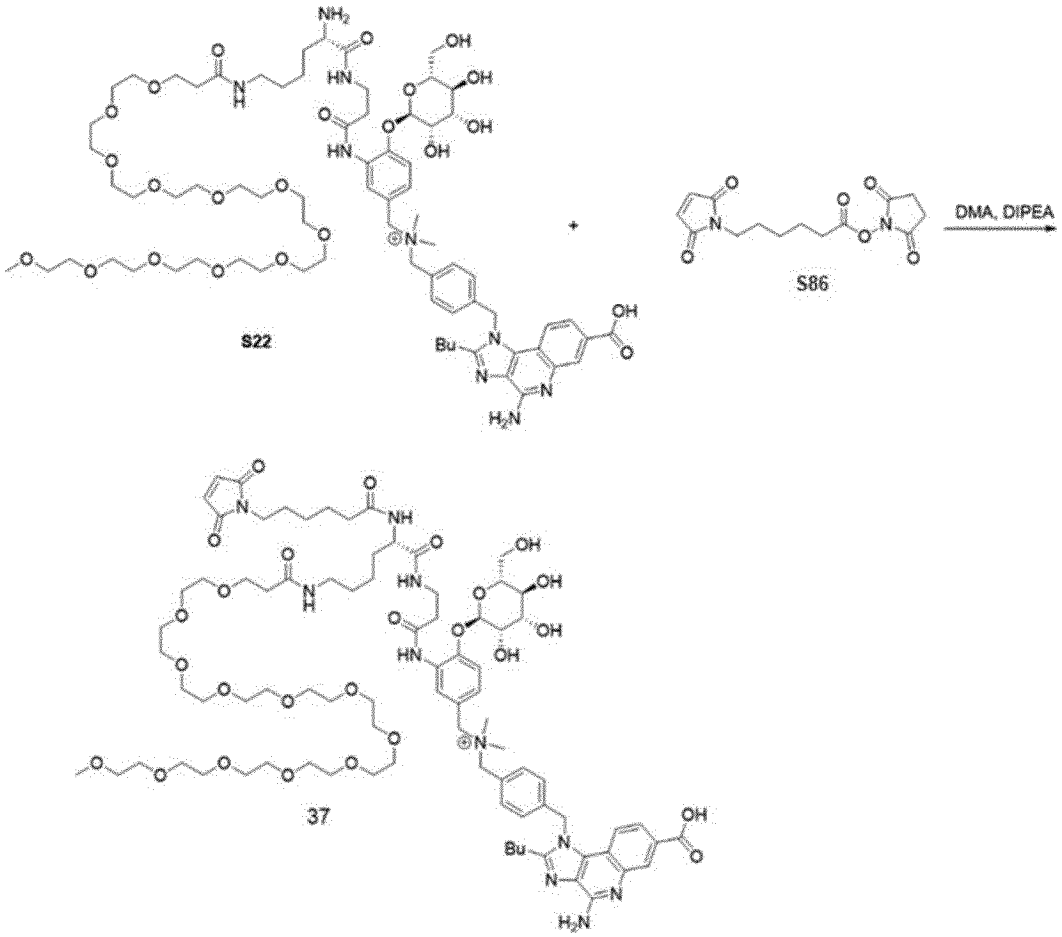
Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[540] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно N-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**37**).

[541] Соединение **37** синтезировали в соответствии со **схемой 62**. Промежуточное соединение **22** (10,3 мг, 0,0064 ммоль) и **S86** (mc-OSu, AmBeed, 2,97 мг, 0,0097 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,4 мл) и ДИПЭА (4,50 мкл, 0,026 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Через 3 ч реакционную смесь гасили HOAc (5 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали

посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением **37** (6,7 мг, 0,004 ммоль, 62,0%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1678,89 (теоретическое); 1679,13 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,69 мин (Способ D).

СХЕМА 62



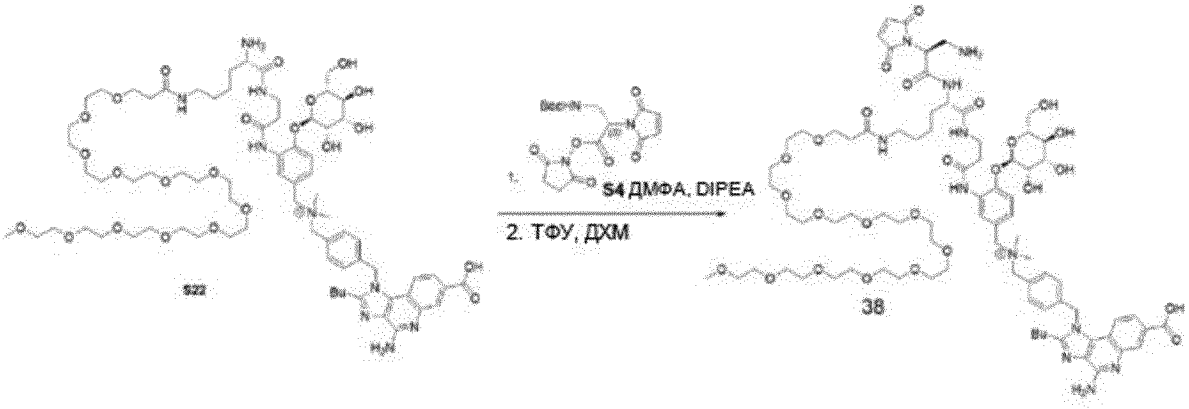
ПРИМЕР 33

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

[542] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой, а именно N-(3-((S)-44-((S)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((4-амино-2-бутил-7-карбокси-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия **(38).** Синтез соединения **38** проводили в соответствии со **схемой 63**. Промежуточные соединения **S22** (16,0 мг, 0,01 ммоль) и **S4** (5,72 мг, 0,015 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,4 мл) и ДИПЭА (0,009 мл, 0,05 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 ч растворитель удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ДХМ/ТФУ (5:1 (об./об.), 0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем растворитель удаляли, а неочищенную реакционную смесь

разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ А) с получением соединения **38** (16,5 мг, 0,006 ммоль, 61,1%) в виде соли ТФУ. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1651,85 (теоретическое); 1652,10 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,40 мин (Способ D).

СХЕМА 63



ПРИМЕР 34

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

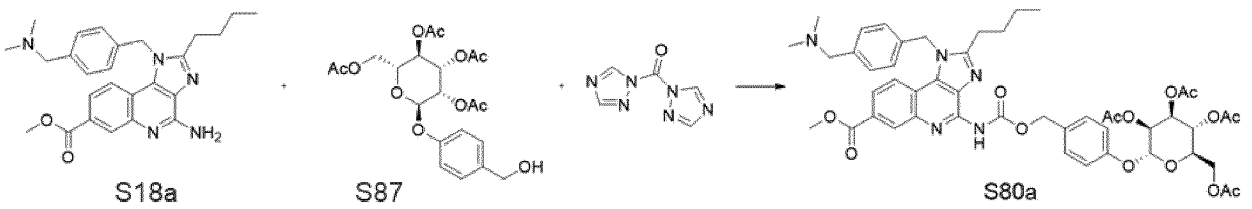
[543] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой и гидролизуемой группой, связанной с C4 амином, а именно N-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**40**).

[544] Соединение **S87** получали в соответствии с процедурами, описанными в Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 5345 -5348.

[545] Синтез (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-((((2-бутил-1-(4-((диметиламино)метил)бензил)-7-(метоксикарбонил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-ил)карбамоил)окси)метил)фенокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триила триацетата (**S80a**) показан на схеме **64**. Соединение **S18a** (105 мг, 0,236 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (2,5 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,1'-карбонил-до-(1,2,4-триазол) (CDT, 54,1 мг, 0,330 ммоль), а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин в реакционную смесь добавляли соединение **S87** (267,7 мг, 0,589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Через 45 мин растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь очищали посредством нормально-фазовой ВЭЖХ (способ B, EtOAc/гексан в качестве элюентов) с получением необходимого продукта **S80a** (192,1 мг, 0,208 ммоль, 88,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=926,38 (теоретическое); 926,37

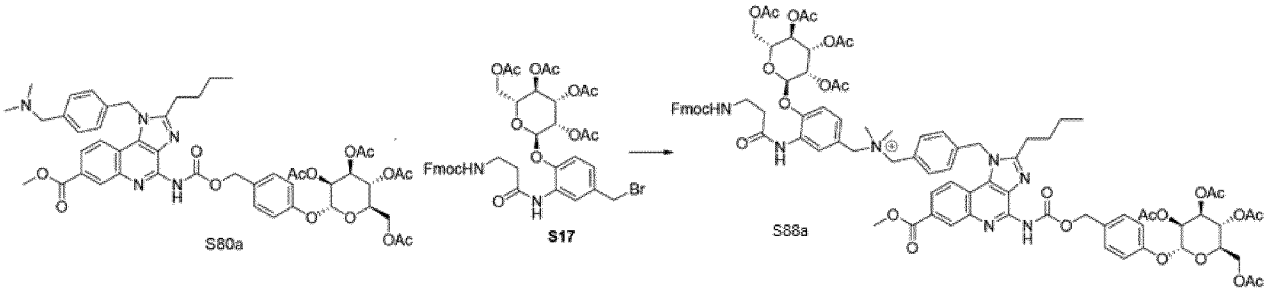
(наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,88 мин (Способ D).

СХЕМА 64



[546] Синтез N-(3-(3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((2-бутил-7-(метоксикарбонил)-4-((((4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S88a) показан на схеме 65. Соединение S17 (252,8 мг, 0,306 ммоль) и S80a (189,0 мг, 0,204 ммоль) растворяли в ДМА (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 90 мин, а ход реакции отслеживали с помощью ЖХМС. Через 90 мин реакционную смесь разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением S83a (285,1 мг, 0,171 ммоль, 83,6%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1670,63 (теоретическое); 1670,63 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=2,34 мин (Способ D).

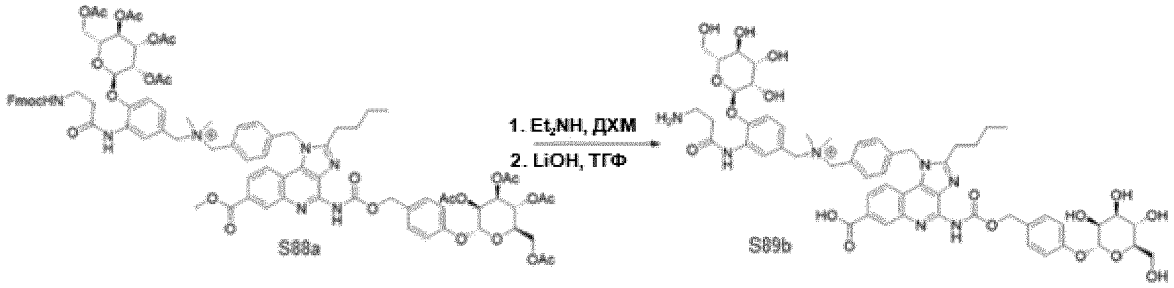
СХЕМА 65



[547] Синтез N-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**S89b**) показан на **схеме 66**. Промежуточное соединение **S88a** (85,0 мг, 0,051 ммоль) растворяли в дихлорметане (ДХМ, 3,0 мл) при комнатной температуре (КТ) с последующим добавлением диметиламина (Et_2NH, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Через 45 мин растворители удаляли в вакууме, а неочищенную реакционную смесь перерастворяли в ТГФ (1,0 мл) при 0 °C и добавляли раствор гидроксида лития (LiOH) (0,5 М в MeOH, 1,0 мл, 0,509 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 90 мин, после чего добавляли ледяную уксусную кислоты (AcOH, 60,0 мкл, 1,02 ммоль), чтобы нейтрализовать реакционную смесь. Реакционную смесь разводили водой/ДМСО и очищали посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением промежуточного соединения **S89b**

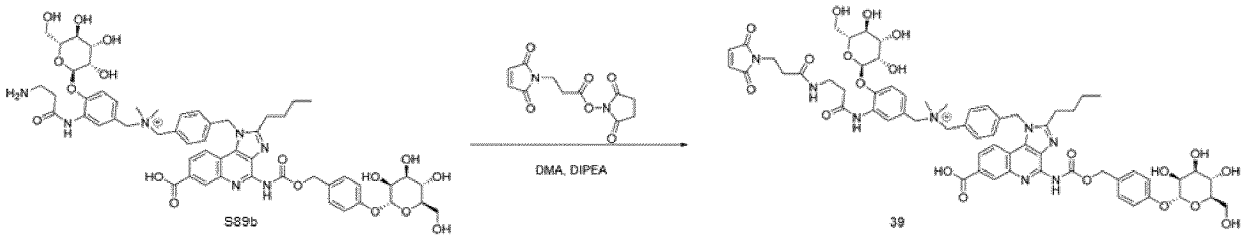
(39,7 мг, 0,036 ммоль, 71,0%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1098,47 (теоретическое); 1098,41 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,28 мин (Способ D).

СХЕМА 66



[548] Синтез N-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-(3-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**39**) показан на **схеме 67**. Промежуточное соединение **S89b** (40,1 мг, 0,033 ммоль) и mp-OSu (13,2 мг, 0,050 ммоль) растворяли в безводном ДМА (1,0 мл) и ДИПЭА (21,3 мкл, 0,165 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **39** (20,6 мг, 0,017 ммоль, 49,8%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M]^+$=1249,49 (теоретическое); 1249,51 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,41 мин (Способ D).

СХЕМА 67



ПРИМЕР 35

Синтез конъюгата лекарственный препарат - линкер

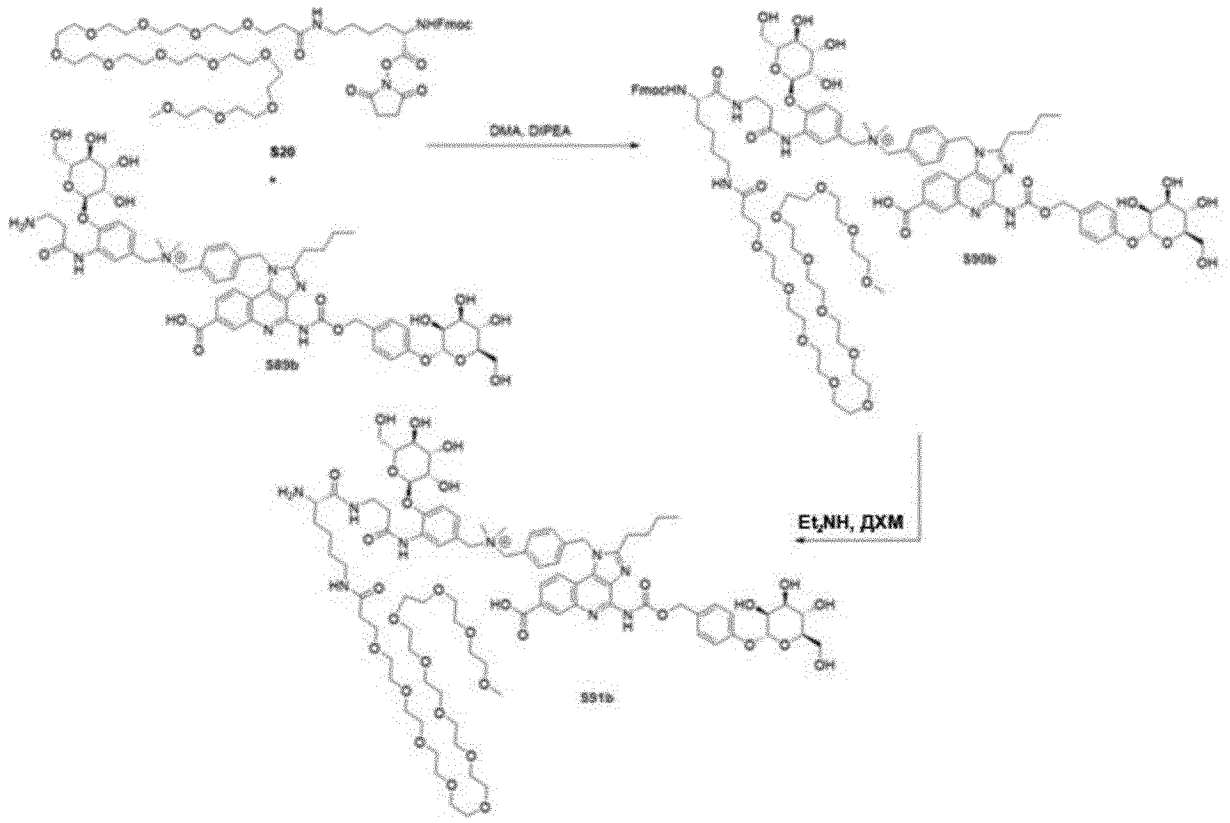
[549] В этом примере описан синтез комплекса, содержащего линкер, связанный с положением N1 имидазохинолинового агониста TLR7/8 с функционализацией C7 карбоновой кислотой и гидролизуемой группой, связанной с C4 амином, а именно N-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-

имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (40).

Синтез N-(3-((S)-44-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S90b). Соединение S86b получали, используя процедуры, аналогичные используемым в синтезе S60. (**S90b**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=2019,96 (теоретическое); 2019,90. (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,70 мин (Способ D).

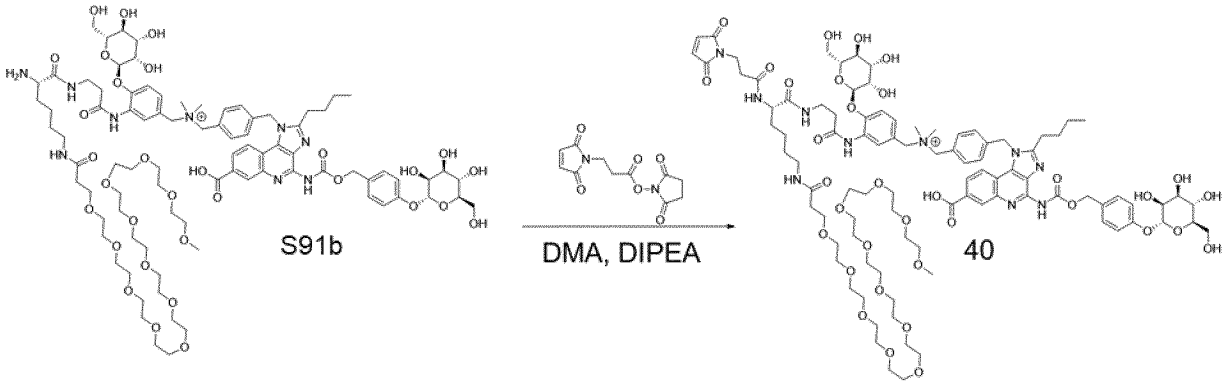
Синтез N-(3-((S)-44-амино-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-1-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилметанаминия (S91b) показан на схеме 68. (**S91b**) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1797,89 (теоретическое); 1797,85. (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,47 мин (Способ D).

СХЕМА 68



[550] Синтез N-(4-((2-бутил-7-карбокси-4-((((4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)окси)карбонил)амино)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)метил)бензил)-1-(3-((S)-44-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-38,45-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаокса-39,46-диазанонатетраконтан-49-амидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-N,N-диметилметанаминия (**40**) показан на **схеме 69**. Промежуточное соединение **S91b** (28,2 мг, 0,016 ммоль) и mp-OSu (6,26 мг, 0,024 ммоль) растворяли в безводном ДМА (0,5 мл) и ДИПЭА (21,9 мкл, 0,126 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили HOAc (10 мкл), разводили ДМСО/водой и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (способ A) с получением соединения **40** (21,4 мг, 0,017 ммоль, 70,0%) в виде соли ТФУ, белого твердого вещества. ЖХМС: m/z $[M+H]^+$=1948,92 (теоретическое); 1948,83 (наблюдаемое). Время удержания по ВЭЖХ=1,51 мин (Способ D).

СХЕМА 69



ПРИМЕР 36

Синтез ряда имидазохинолиновых комплексов

[551] Соединения **S72a**, **S73a**, **S74a**, **S75a**, **S76a**, **S77a** и **S78a** получали аналогично процедурам, описанным в публикации США № 2017/0217960; Larson, et al. ACS Med.Chem. Lett. Vol. 8, No. 11, 1148-1152 (2017); и Schiaffo, et al., J. Med. Chem. Vol. 57, No. 2, 339-347 (2014), которые в полном объеме включены посредством ссылки.

ПРИМЕР 37

Биологическая активность агонистов TLR и конъюгатов антитело - лекарственный препарат

[552] В этом примере описана дозозависимая активация иммунных клеток низкомолекулярными агонистами TLR7/8. Первичные человеческие МКПК выделяли из периферической крови доноров-людей и подвергали обработке возрастающими концентрациями агонистов, разведенных в ФСБ. Клеточные культуральные супернатанты собирали через 24 ч после обработки и анализировали в отношении индукции цитокинов с помощью мультиплексного ELISA (Luminex).

[553] На **Фиг. 1** приведены обобщенные данные по дозозависимой индукции

интерферона гамма (IFNg, верхняя левая панель), интерлейкина 1 бета (IL1β, верхняя правая панель), макрофагального воспалительного белка 1 бета (MIP1β, нижняя левая панель) и фактора некроза опухолей альфа (TNFα, нижняя правая панель) в первичных человеческих МКПК резиквимодом (4-имидазохинолиновое соединение с отсутствием функционализации C7) и рядом 4-имидазохинолиновых соединений с функционализацией C7, а именно **S5a**, **S73a**, **S74a**, **S8a**, **S63a**, **S11a** и **S14a**. По сравнению с коммерчески доступным соединением резиквимодом несколько соединений демонстрировали сходную действенность. Следует отметить, что соединение **S8a** демонстрировало наибольшую действенность в отношении индукции цитокинов **(Фиг. 1)**, вызывая ответы цитокинов при концентрациях около 0,1 мкМ.

[554] **На Фиг. 2** приведены обобщенные данные по дозозависимой индукции цитокинов дополнительными агонистами TLR на основе сложного метилового эфира 4-имидазохинолина. Индукцию ответов интерферона альфа (IFNA, верхняя левая панель), IL1β (верхняя правая панель), моноцитарного хемотактического белка 3 (MCP3, нижняя левая панель) и TNFα (нижняя правая панель) в первичных человеческих МКПК измеряли как функцию концентрации агониста, чтобы оценить действенность и эффективность в отношении активации этих иммунных клеток. В этой серии анализов использовали резиквимод и соединения **S8a**, **S75a**, **S14a**, **S76a**, **S77a**, **S78a**, **S14a** и **S5a**. Агонисты **S18a** и **S8a** демонстрировали одну из наибольшей способности активировать эти клетки, проявляя активность при концентрациях около 0,1 мкМ и показывая, что замещение фенилметанамина может быть важным для активации TLR имидазохинолиновыми агонистами.

[555] Чтобы сравнить эффекты карбоксилирования и карбоксиметилирования C7 в имидазохинолиновых антагонистах TLR, сравнивали ответы цитокинов МКПК для нескольких молекул каждого типа. На **Фиг. 3** приведены обобщенные данные по индукции IFNa (верхняя левая панель), IL1β (верхняя правая панель), MIP1β (нижняя левая панель) и TNFα (нижняя правая панель) в МКПК несколькими агонистами TLR на основе сложного метилового эфира имидазохинолина (**S5a, S8a, S11a**) и их карбоксильными аналогами (**S5b, S8b, S11b**), которые были модифицированы так, чтобы содержать карбоновую кислоту вместо сложного метилового эфира в положении C7. Когда эти производные карбоновой кислоты (**S5b**, **S11b** и **S8b**) исследовали в отношении их способности стимулировать выработку цитокинов из человеческих клеток периферической крови, наблюдали удивительный фенотип. Каждое соединение с карбоновой кислотой демонстрировало заметно меньшую действенность, чем его соответствующее исходное соединение со сложным метиловым эфиром, в отношении всех оцениваемых цитокинов. Эти результаты позволяют предположить, что в некоторых случаях C7 карбоновые кислоты обуславливают меньшую активность, чем C7 сложные метиловые эфиры, делая их менее активными, чем низкомолекулярные врожденные иммунные агонисты.

[556] Разница в индукции цитокинов C7-карбоксилированными и

карбоксиметилированными антагонистами дополнительно подчеркнута на **Фиг. 4-5**. На **Фиг. 4** показаны ответы MIP1β (левая панель) и TNFα (правая панель), обусловленные резиквимодом и соединениями **S8a**, **S5a**, **S11a S8b** и **S11b**. **S8a** и **S11a** вызывали сходные ответы MIP1β с резиквимодом, тогда как **S8b** и **S11b** демонстрировали меньшую активность, чем их аналоги на основе сложного метилового эфира. На **Фиг. 5** приведено сравнение ответов субъединицы бета интерлейкина 12 (IL12p40, левая панель) и IL1β (правая панель), обусловленных C7-карбоксиметилированным соединением **S18a** и его C7-карбоксилированным аналогом **S18b**. Производное карбоновой кислоты **S18a** вызывало меньшие ответы обоих цитокинов, по сравнению с его аналогом на основе сложного метилового эфира **S18b**.

[557] Одной из возможных причин сниженной активности агонистов TLR7/8 на основе производных карбоновых кислот (по сравнению с соответствующими соединениями на основе сложного метилового эфира) может быть меньшее проникновение, при этом было предположено, что конъюгация этих молекул с антителами для улучшения клеточного поглощения может сделать эти соединения более активными. Клетки стимулировали различными конъюгатами агонист TLR7/8 - антитело в разных концентрациях, а полученные супернатанты собирали и анализировали, используя мультиплексный аналитический набор (Luminex).

[558] Иммунные клетки обрабатывали 5 мкг/мл иммунно-нацеленного антитела, соединений агонистов TLR и антитела, конъюгированного с разными соединениями агонистов TLR (чтобы, таким образом, получить ADC со средним соотношением лекарственный препарат: антитело около 8). На **Фиг. 6** приведены обобщенные данные по ответам MIP1β (левая панель) и TNFα (правая панель), обусловленным необработанными иммунными клетками, агонистом TLR, связанным с ненацеленным антителом («ненацеленное»), и соединениями агонистов TLR, конъюгированными с иммунно-нацеленными антителами («нацеленное соед.» 1-7). Нацеленное соединение 1 соответствует резиквимоду, связанному с иммуностимулирующим антителом посредством расщепляемого линкера. Нацеленные соединения 2, 4, 5 и 7 соответствуют C7-карбоксиметилированным имидазохинолиновым соединениям, связанным с иммуностимулирующими антителами посредством расщепляемых линкеров. Нацеленные соединения 3 и 6 соответствуют C7-карбоксилированным имидазохинолиновым соединениям, связанным с иммуностимулирующими антителами посредством расщепляемых линкеров. На **Фиг. 7** приведены дозозависимые ответы IL12p40 (левая панель) и IL1β (правая панель), обусловленные ненацеленными (т. е. связанными с изотипическим антителом) и иммунно-нацеленными конъюгированными с антителом соединениями, при этом «соед. 9» соответствует C7-карбоксилированному имидазохинолиновому соединению, а «соед. 10» соответствует C7-карбоксиметилированному аналогу. На **Фиг. 8** приведены дозозависимые ответы интерлейкина 6 (IL6, левая панель) и TNFα (правая панель), обусловленные ADC, содержащими нацеленные на иммунные клетки антитела, связанные с C7-

карбоксилированными (соед. 3, 8, 9) или С7-карбоксиметилированными (соед. 4, 7, 10) имидазохинолиновыми соединениями.

[559] В отличие от С7-карбоксилированных имидазохинолиновых соединений, которые были неспособны активировать иммунные клетки (**Фиг. 4** и **5**), ADC, содержащие эти соединения (**S8b**, **S11b** и **S18b**) были такими же, если не более действенными в отношении активации иммунных клеток, что и их аналоги на основе сложного метилового эфира (**Фиг. 6, 7 и 8**). Например, на **Фиг. 8**, С7-карбоксилированные соединения (указанные пунктирными линиями) обуславливали намного более сильные ответы, чем их С7-карбоксиметилированные аналоги (сплошные линии). Важно, что ненацеленные конъюгированные молекулы не демонстрировали способность вызывать активацию, что позволяет предположить, что конъюгаты обладают иммуноспецифичностью. Эти результаты позволяют предположить, что С7-карбоксилированные соединения могут обладать сильной TLR7-агонистической активностью, но характеризоваться низким поглощением, поэтому конъюгация с нацеливающим антителом может быть вариантом доставки этих непроницаемых агонистов для обеспечения иммуностимулирующей активности.

[560] Чтобы определить возможность того, что любая разница в активности может быть результатом агрегации как последующего результата изменения заряда, проводили ЭХ-анализ. ADC, содержащие **S18a** (сложный метиловый эфир) или **S18b** (карбоновая кислота), инкубировали в человеческой или мышиной плазме и оценивали в отношении образования высокомолекулярных фрагментов (ВМ) с течением времени. Хотя конъюгаты не образовывали большее количество агрегатов с течением времени, чем оголенное моноклональное антитело (mAB) (**Фиг. 9**), не было существенной разницы в степени агрегации между ADC, содержащими сложный метиловый эфир и карбоновую кислоту. Следовательно, разница в активности вероятно не связана с физическими изменениями молекул конъюгатов антитело - лекарственный препарат.

ПРИМЕР 38

In vivo активность конъюгатов антитело - лекарственный препарат с агонистами TLR7/8

[561] В этом примере описана in vivo оценка противоопухолевой активности ADC с агонистами TLR7/8. Использовали in vivo сингенную систему для оценки способности ADC, содержащих агонисты TLR 7/8 в качестве нагрузки, индуцировать иммунные ответы и обуславливать противоопухолевый иммунный ответ с использованием мышиной модели подкожной гетеротропной карциномы толстой кишки (системы CT26). Самкам мышей Balb/c подкожно имплантировали 1×10^5 клеток CT26 в бок в день 0. Когда размер опухолей достигал 100 мм^3 (измеряемый по формуле: объем (мм^3)=0,5 * длина * ширина^2, где длина является наибольшим размером), мышей рандомизировали в группы обработки по 6 мышей на группу. Затем животных внутрибрюшинно обрабатывали указанным вариантом обработки каждые 7 дней, всего 3 дозами. Исходные концентрации ADC разводили до соответствующей концентрации и вводили животным в объеме 100 мкл.

Длину и ширину опухолей и массу мышей измеряли в течение исследования, а объем опухолей рассчитывали по формуле выше. Животных наблюдали, пока размер опухолей не достигал ~ 1000 мм^3, после чего животных умерщвляли.

[562] **На Фиг. 10** приведены обобщенные данные по размеру опухолей (верхняя панель) и проценту выживаемости в 5 группах обработки. Как показано, животных обрабатывали ADC, содержащими агонист TLR7/8 **S5a** (соед. 4), при этом наблюдали некоторое замедление роста опухолей и улучшенную выживаемость с выживанием 1/6 мышей на момент окончания исследования. Этот эффект был усилен для нацеленных ADC по сравнению с ненацеленным контрольным конъюгатом. Когда в качестве нагрузки на тех же антителах использовали соответствующее производное кислоты (**S5b**, соед. 3), наблюдали сильно повышенную противоопухолевую эффективность с заметным замедлением роста опухолей и выживаемостью до 50% животных на момент окончания исследования (**Фиг. 10**).

[563] Чтобы подтвердить эти результаты и оценить, индуцируют ли ADC, содержащие кислотные производные разных агонистов TLR7/8, сходное повышение противоопухолевой активности, проводили другой эксперимент с сингенной системой CT26, аналогичный описанному на **Фиг. 10**, результаты которого обобщены на **Фиг. 11**. На этой фигуре на верхней панели обобщены данные по объему опухолей, тогда как на нижней панели приведен процент выживаемости среди 6 групп обработки. Снова было понятно, что ADC, содержащие производное сложного метилового эфира агониста TLR 7/8 (соединение S14a, соед. 7), обеспечивало некоторое замедление роста опухолей по сравнению с необработанной группой, хотя в конечном итоге ни одно животное не выжило. Однако конъюгация кислотного производного S14b (соед. 8), присоединенного к нацеленному антителу, сильно повышала замедление роста опухолей и выживаемость мышей, несущих эти опухоли (**Фиг. 11**). Снова, эти данные свидетельствуют в пользу заключения, что модификация положения C7 карбоновой кислотой повышает действенность и противоопухолевую эффективность TLR7/8 ADC.

[564] Активность нескольких конъюгированных молекул TLR7/8 в формах как со сложным метиловым эфиром, так и с карбоновой кислотой, также оценивали в другой модели рака толстой кишки, MC38. Результаты этого анализа обобщены на **Фиг. 12**, где на верхней панели обобщены данные по объему опухолей, а на нижней панели приведен процент выживаемости среди 9 групп обработки. Для ADC, содержащих **S8a** (соед. 4, сложный метиловый эфир) и **S8b** (соед. 3, карбоновая кислота), в этой опухолевой модели наблюдали небольшое повышение выживаемости для кислотного производного (**Фиг. 12**, ♦ по сравнению с шестиугольником). Однако повышение противоопухолевой активности версии ADC с карбоновой кислотой было намного более выраженным в этой модели для агониста TLR7/8 **S18a** (сложный метиловый эфир) или **S18b** (карбоновая кислота). Здесь видны явное замедление роста опухолей и улучшенная общая выживаемость в случае ADC, содержащего **S18b**, по сравнению с ADC, содержащим **S18a** (**Фиг. 12**, ▼по сравнению с * или звездочкой).

[565] Активность этого наиболее активного конъюгата (ADC, содержащего S18b) дополнительно оценивали в модели опухоли толстой кишки CT26; где также наблюдали сильное замедление роста опухолей и улучшенную долгосрочную общую выживаемость. На **Фиг. 13** приведены обобщенные данные по результатам этого анализа, при этом на верхней панели приведен объем опухолей, а на нижней панели приведен процент выживаемости для необработанных, обработанных нацеленным ADC с соед. 9 и обработанных ненацеленным ADC с соед. 9 мышей.

[566] Разницу в противоопухолевой активности конъюгатов **S18a** и **S18b** также оценивали в модели рака почки Renca. В этой модели мышей, несущих опухоли Renca, обрабатывали q7dx3, когда опухоли достигали ~ 100 мм^3, как указано, и отслеживали средний по группе рост опухолей (**Фиг. 14**, вверху) и выживаемость (**Фиг. 14**, внизу) с течением времени. Снова, было очень четко продемонстрировано, что конъюгированный **S18a** (C7-карбоксиметилированное имидазохинолиновое соединение) обеспечивал некоторые улучшения в отношении роста опухолей, но не реальное улучшение в отношении выживаемости. При этом ADC, содержащий **S18b** (C7-карбоксилированное имидазохинолиновое соединение), демонстрировал очень хорошее замедление роста опухолей и преимущество улучшенной общей выживаемости (**Фиг. 14**).

ПРИМЕР 39

Эффекты конъюгации C4 и N1 на активность имидазохинолинового соединения

[567] Хотя в некоторых исследованиях, описанных в данном документе, использовали конъюгаты, в которых связь лекарственного агониста TLR7/8 с линкером находилась в положении N1 имидазохинолинового остова, нагрузку также можно конъюгировать с линкером в C4 аминогруппе в качестве альтернативного сайта связывания. Чтобы сравнить активность имидазохинолиновых соединений, полученных из одинаковых лекарственного препарата и линкера, но связанных в этих разных положениях, имидазохинолиновые соединения с N1- или C4-связанными линкерами конъюгировали с иммунно-нацеленным антителом. Эти ADC вводили не несущим опухоли мышам и оценивали системную иммунную активацию посредством индукции плазменных цитокинов. ADC с S18b, связанным в положении N1 или C4, внутрибрюшинно вводили не несущим опухоли мышам Balb/c при 2 мг/кг. Кровь брали через 3/6/24 ч после введения дозы и анализировали плазму в отношении индукции цитокинов с помощью множественного анализа цитокинов.

[568] **На Фиг. 15** приведены ответы MIP1b (верхняя панель) и TNFα (нижняя панель), обусловленные N1- (соед. 9) и C4- (соед. 11) связанными соединениями, конъюгированными с нацеленными антителами, а также для неконъюгированного агониста TLR. Для большинства оцениваемых цитокинов (MCP1, IP10, MIP1a, MIP1b, RANTES) изменение сайта связывания лекарственного препарата с линкером с N1 на C4 сильно снижало системную индукцию цитокинов в среднем в 4,8 раза (Фиг. 15). Что интересно, для этих конъюгатов не наблюдали изменения уровней IL6 или TNFα (Фиг. 15,

внизу). Результаты этого исследования позволяют предположить, что сайт связывания линкера с лекарственными препаратами TLR7/8 на основе карбоновой кислоты может сильно влиять на их действенность и системную индукцию цитокинов.

[569] Это исследование повторили, снова на не несущих опухоли животных, с ненацеленными ADC, содержащими агонисты TLR7/8 с линкерами, присоединенными в положениях N1 или C4 (соединения 9 и 11, соответственно). На Фиг. 16 приведены ответы MIP1b (верхняя панель) и TNFα (нижняя панель), обусловленные N1- (соед. 9) и C4- (соед. 11) связанными соединениями, конъюгированными с ненацеленными антителами, а также для неконъюгированного агониста TLR. Как показано на Фиг. 16, в этом дополнительном исследовании наблюдали очень сходное снижение системного уровня цитокинов при связывании в положении C4 по сравнению с положением N1 имидазохинолинового остова, по причине чего наблюдали очень сниженные системные уровни цитокинов и неспецифическое поглощение ненацеленного mAB с нагрузкой TLR7/8 при конъюгации в положении C4.

[570] Что интересно, в этом эксперименте наблюдали явную пользу C4-связанных конъюгатов для всех исследуемых цитокинов (проиллюстрированных здесь MIP1β и TNFα) в отличие от предыдущего эксперимента, когда для большинства цитокинов была продемонстрирована польза, но не для IL6 и TNFa. Это может быть связано с разными антителами, используемыми в двух исследованиях, при этом в исследовании, описанном на Фиг. 15, использовали нацеленное mAB, а в исследовании, описанном на Фиг. 16, использовали несвязывающее контрольное антитело.

[571] Помимо анализа этого ответа у не несущих опухоли животных просто на системную иммунную активацию, C4/N1-связанные конъюгаты TLR7/8 лекарственный препарат - антитело также вводили несущим опухоли CT26 животным, чтобы определить, как сайт связывания влияет на ответ цитокинов и противоопухолевый ответ. Результаты показаны на Фиг. 17, где приведены ответы MIP1b (верхняя панель) и TNFα (нижняя панель), обусловленные N1- (соед. 9) и C4- (соед. 11) связанными соединениями, конъюгированными с нацеленными и ненацеленными антителами, а также для необработанных клеток. Снова было продемонстрировано, что для большинства оцениваемых цитокинов наблюдалась сниженная системная активация, когда лекарственная нагрузка TLR7/8 с карбоновой кислотой была связана в положении C4. Это наблюдали для нацеленных и ненацеленных контрольных конъюгатов. Как отмечено выше, эта польза от C4-связи была большей для всех цитокинов для контрольного конъюгата, но менее универсальной для конъюгата нацеленного антитела, где N1 и C4 были эквивалентными для TNFα, но демонстрировали преимущество для MIP1β.

[572] Помимо оценки индукции цитокинов исследуемых субъектов также наблюдали в отношении роста опухолей и выживаемости с течением времени. Данные по этим анализам обобщены на Фиг. 18, где приведены объем опухолей (верхняя панель) и выживаемость (нижняя панель) как функции от количества дней после имплантации опухолей. Хотя N1-связанные конъюгаты контрольного MAb обеспечивали значительные

преимущества в отношении снижения роста опухолей и выживаемости с течением времени (даже лучше, чем конъюгаты нацеленных MAb), C4-связанный конъюгат контрольного MAb не обеспечивал такие же преимущества. Эти данные свидетельствуют в пользу предположения, что нагрузка TLR7/8, связанная в положении N1 с ненацеленным mAB, обуславливает неспецифические поглощение и активность, которые можно значительно уменьшить путем изменения сайта связывания на C4. В отличие от этого, как C4-связанные, так и N1-связанные конъюгаты антитела нацеленного MAb демонстрировали аналогичную противоопухолевую активность, что позволяет предположить, что положение связывания не оказывает значительного влияния на противоопухолевую активность нацеленных конъюгатов. Эти данные позволяют предположить, что изменение сайта связывания этих конъюгатов TLR7/8 с антителом с N1 на C4 может сильно снижать неспецифическую/нецелевую активность и системную индукцию цитокинов, не влияя при этом на противоопухолевые ответы для нацеленных конъюгатов.

[573] Сравнение противоопухолевой активности и неспецифической индукции цитокинов между конъюгатами с N1 или C4 связью повторили в диспаратной опухолевой модели. Renca представляет собой сингенную модель карциномы почки с отличным микроокружением от CT26 (Mosely, S. et al. Cancer Immunol. Res., 2017, 5:29-14) и часто является резистентной к вариантам лечения, эффективным для CT26; и, таким образом, может иметь отличный ответ на лечение.

[574] **На Фиг. 19** приведены обобщенные данные по ответам цитокинов, индуцированным C4- и N1-конъюгатами нацеленных и ненацеленных антител, при этом на верхней панели приведены уровни MIP1β, а на нижней панели приведены уровни TNFα в разные моменты времени после введения дозы. У несущих Renca животных наблюдали сходную системную индукцию цитокинов в ответ на обработку как C4-, так и N1-связанными конъюгатами нацеленного MAb и ненацеленного MAb, как наблюдали в модели CT26 (Фиг. 17). Аналогично модели CT26, конъюгаты (как нацеленных, так и ненацеленных моноклональных антител (MAb)) с C4 связью вызывали меньшую системную индукцию цитокинов, чем с N1 связью.

[575] При этом, в отличие от модели CT26, где отсутствовала значительная разница в эффективности между C4- и N1-связанными конъюгатами соединения S18b с нацеленным MAb (Фиг. 18), в модели Renca наблюдалось четкое повышение противоопухолевой эффективности, когда S18b был связан в положении N1. Как показано на Фиг. 20, где приведены объем опухолей (верхняя панель) и уровень выживаемости (нижняя панель) после имплантации опухолей (x-оси в единицах дней), N1-связанный изотип демонстрировал превосходящую неспецифическую противоопухолевую активность в модели CT26, в модели Renca наблюдалась хорошая иммунологическая специфичность как N1-, так и C4-связанных конъюгатов. В этой модели оказалось, что N1-связанный конъюгат демонстрировал превосходящую противоопухолевую активность, сопровождаемую более высокими системными уровнями цитокинов.

[576] Чтобы убедиться в том, что разница в активности между N1- и C4-связанными конъюгатами, наблюдаемая в модели Renca, была связана с вариабельной действенностью, проводили эксперимент с диапазоном доз. N1- и C4-связанные нацеленные (ADC) и ненацеленные конъюгаты вводили в широком диапазоне доз (от 0,001 до 10 мкг/мл) в экзогенно полученные человеческие иммунные клетки. Клетки стимулировали различными агонистами TLR/7/8 в разных концентрациях. Супернатанты собирали и анализировали, используя мультиплексный аналитический набор (Luminex).

[577] **На Фиг. 21** показаны ответы MIP1b (верхняя панель) и TNFα (нижняя панель), вызванные нацеленными и ненацеленными имидазохинолин-конъюгированными ADC с C4- или N1-связями. Наблюдали активацию иммунных клеток, о чем свидетельствует индукция цитокинов, для всего диапазона доз. В этом эксперименте было отмечено отсутствие активности любого из ненацеленных конъюгатов, но оба нацеленных конъюгата были активными в отношении индукции активации иммунных клеток. Однако было отмечено, что C4-связанный конъюгат с нацеленным антителом в некоторой степени утратил действенность с ~ 4x снижением EC50.

[578] Чтобы дополнительно понять, транслируется ли эта разница, наблюдаемая в клеточной культуре, на in vivo модели, несущих Renca животных обрабатывали 2 мг/кг дозой конъюгатов, полученных с соединением 9, или возрастающими дозами конъюгата с C4-связанной нагрузкой (соединение 11) и нацеленным MAb. Результаты этих анализов показаны на Фиг. 22, на которой приведены объем опухолей (вверху) и уровни выживаемости (внизу) для ненацеленных (слева) и нацеленных (справа) ADC. Повышение концентрации C4-связанного ADC обеспечивало возможность повторения противоопухолевой активности, наблюдаемой с N1-связанным конъюгатом, а повышение дозы C4-связанного конъюгата, необходимое для восстановления аналогичной активности, предполагает приблизительно 4x снижение действенности C4-связанного конъюгата. Снова, в этой опухолевой модели наблюдалась очень слабая активность конъюгатов, полученных с ненацеленным контролем, что предполагает в данном случае хорошую иммунологическую специфичность, которую не наблюдали в модели CT26 (Фиг. 22, слева).

[579] Помимо оценки противоопухолевой активности, оценивали способность индуцировать системную выработку цитокинов конъюгатами имидазохинолин - антитело при разных дозах. На Фиг. 23 показаны ответы MIP1b (верхняя панель) и TNFα (нижняя панель), индуцированные различными дозами нацеленных и ненацеленных антител, конъюгированных с N1- и C4-связанными имидазохинолиновыми соединениями. Снова, при той же дозе 2 мг/кг, C4-связанный конъюгат демонстрировал заметно меньшую индукцию цитокинов при конъюгации с нацеленным MAb по сравнению с соответствующим N1-связанным конъюгатом. При этом, когда дозу C4-связанного конъюгата повышали в четыре раза до 8 мг/кг, системные уровни цитокинов в ответ на этот иммуностимулирующий конъюгат лекарственного препарата были аналогичными наблюдаемым при 2 мг/кг N1-связанного конъюгата (Фиг. 22, круги и треугольники). При

этом интересно, что для ненацеленного контрольного антитела даже при 8 мг/кг наблюдали более низкие системные уровни цитокинов для C4, чем для конъюгата N1. Эти данные позволяют предположить, что хотя изменение связывания с N1 на C4 приводит к 4x снижению действенности, наблюдаемому как в in vitro модели (Фиг. 21), так и в in vivo модели (Фиг. 22), когда эти конъюгаты нацелены на иммунные клетки, неспецифическая активность, наблюдаемая для N1-связанного конъюгата, все еще больше, чем наблюдаемая для C4-связанного конъюгата. Это дополнительно позволяет предположить потенциально лучшую безопасность для C4-связанного конъюгата.

ПРИМЕР 40

Оценка TLR7 и TLR8 селективности низкомолекулярных агонистов TLR7/8

[580] В этом примере описана селективность в отношении толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и толл-подобного рецептора 8 (TLR8) имидазохинолиновых агонистов. Оценку TLR7 и TLR8 селективности для свободных агонистов TLR7/8 проводили, используя клетки HEK Blue hTLR7 и hTLR8 в широком диапазоне доз соединений. На **Фиг. 24** приведена активность человеческого толл-подобного рецептора 7 (hTLR7, панель A) и человеческого толл-подобного рецептора 8 (hTLR8, панель B) для резиквимода («R848»), **S5a**, **S8a**, **S18a**, **S72a**, **S75a**, **S76a**, **S77a** и **S78a**. Активность определяли на основании рассчитанной EC50 (в мкМ) в каждой клеточной линии, а данные обобщены в **ТАБЛИЦЕ 4** ниже, где в колонках приведены мишени, а в строках приведены соединения. Соединения отличались как по действенности для каждой клеточной линии, таки и по их смещению в отношении TLR7 в сравнении с TLR8.

ТАБЛИЦА 4

	hTLR7	**hTLR8**	**TLR7/TLR8**
Резиквимод	1,59	11,38	0,14
S5a	0,59	5,08	0,12
S8a	1,32	6,19	0,21
S14a	2,53	8,84	0,28
S18a	0,44	10,27	0,04
S76a	3,44	Н/Д	Н/Д
S77a	2,82	Н/Д	Н/Д
S78a	3,78	Н/Д	Н/Д

[581] Чтобы оценить селективность агонистов in vivo, свободную молекулу и конъюгированный препарат вводили мышам C57BL/6, несущим подкожные опухоли MC38, которые имеют нефункциональный TLR8 и у которых активность против агонистов зависит только от TLR7, и животным с нокаутом TLR7, которые не имеют ни один из рецепторов. На **Фиг. 25** обобщены данные по объему опухолей как функции от времени после имплантации опухолей для мышей C57BL/6 (вверху слева) и мышей C57BL/6 с нокаутом TLR7 (вверху справа), а также ответы IL6 в обеих группах (внизу).

Активность, измеренная по системной индукции цитокинов (**Фиг. 25**, внизу), продемонстрировала, что сильная индукция IL6, наблюдаемая со свободным агонистом, отсутствовала у мышей с нокаутом TLR7. Аналогичное отсутствие системной индукции цитокинов также наблюдали в ответ на ADC, хотя и в меньшей степени, демонстрируя, что ответы нацеленных лекарственных конъюгатов являются также TLR7- и TLR8-специфическими. Это отсутствие ответа на свободный агонист TLR7/8 и конъюгированный лекарственный препарат транслируется в отсутствие противоопухолевой активности у TLR7-/- мышей по сравнению с мышами дикого типа (**Фиг. 25**, вверху слева и вверху справа).

ПРИМЕР 41

Эффекты сайта и типа лекарственный препарат - линкер на эффективность противоопухолевого лечения

[582] Мышей Balb/c, несущих опухоли Renca, обрабатывали ненацеленной или нацеленной нагрузкой **S18a**, связанной в разных линкерных сайтах, с ПЭГ-группой или без нее в линкере (соединения **9**, **11**, **14** и **15**). На **Фиг. 26** приведены объемы опухолей как функция от количества дней после имплантации опухолей для мышей, обработанных различными нацеленными (слева) и ненацеленными (справа) ADC. Как было продемонстрировано ранее, ненацеленные конъюгаты демонстрировали слабую или отсутствующую активность. Нацеленная нагрузка демонстрировала большую действенность при связывании в положении N1 (соединения **9** и **14**) и при связывании с ПЭГ-группой, как описано в данном документе (соединение **9**).

[583] Мышей Balb/c, несущих опухоли Renca, обрабатывали нацеленной нагрузкой **S18a**, связанной в сайте N1 (соединение **9**) или сайте C4 посредством разных линкеров. На **Фиг. 27** приведены обобщенные данные по объему опухолей как функции от количества дней после имплантации опухолей для различных групп обработки. Хотя сайт связывания N1 демонстрировали превосходящую действенность, все C4-связанные молекулы демонстрировали сходную противоопухолевую активность.

ПРИМЕР 42

Противоопухолевая активность нацеленных на иммунные и опухолевые клетки агонистов TLR7/8

[584] В этом примере описаны агонисты TLR7 и TLR8 (TLR7/8), нацеленные как на опухолевые, так и на иммунные клетки. Чтобы определить разницу в нацеливании только на внутриопухолевые иммунные клетки по сравнению с иммунными и опухолевыми клетками, агонист TLR7/8 конъюгировали с нацеленным на иммунные или на опухолевые и иммунные клетки антителом. Сингенные опухоли молочной железы 4T1 оставляли необработанными или обрабатывали, начиная с 100 $мм^3$, оголенным нацеленным на опухолевые и иммунные клетки антителом, нацеленным на опухолевые и иммунные клетки IDC-агонистом TLR7/8, когнатным изотипическим ненацеленным IDC или IDC-агонистом TLR7/8 против внутриопухолевых иммунных клеток. Опухоли отслеживали с течением времени в отношении роста.

[585] Размеры опухолей в день 23 после имплантации опухолей в каждой группе приведен на **Фиг. 28**. Большинство обработанных антителом животных погибло вследствие опухолевой нагрузки и/или обработки (вероятно, в результате наличия человеческого остова IgG1 и образуемых антител к препарату; Oncoimmunology. 2016 Feb; 5(2): e1075114.) ко дню 23. Животные, обработанные ADC-версией этого mAb, чувствовали себя намного лучше, демонстрируя сильное уменьшение размера опухолей и замедление роста опухолей. Этот результат был лучше наблюдаемого с ненацеленным изотипическим контролем и сходным с иммунно-нацеленным IDC. Эти данные демонстрируют, что конъюгированные агонисты TLR7/8 могут обладать активностью при доставке к иммунной мишени или опухолевой/иммунной мишени.

ПРИМЕР 43

Активация человеческих иммунных клеток агонистами TLR7/8

[586] Несколько низкомолекулярных агонистов TLR7/8 оценивали в отношении их способности активировать человеческие иммунные клетки дозозависимым образом. Первичные человеческие МКПК выделяли из периферической цельной крови доноров-людей и подвергали обработке возрастающими концентрациями агонистов, разведенных в ФСБ. Через 24 ч после обработки собирали клеточные культуральные супернатанты и анализировали в отношении индукции цитокинов с помощью мультиплексного ELISA (Luminex).

[587] На **Фиг. 29** приведены ответы IL6 (вверху слева), IL1b (вверху справа), MIP1b (внизу слева) и TNFα (внизу справа) в МПКУ, обусловленные соединениями **8a**, **S85a** и **S83a**. Соединение **S83a**, которое напоминает соединение **S18a**, но имеет этильную связь с диметильным атомом азота вне бензильного положения в положении N1, демонстрирует немного повышенную действенность в отношении активации человеческих МКПК при оценке нескольких цитокинов. Это позволяет предположить, что оно имеет повышенную действенность TLR7 и TLR8. Соединение **S85a**, которое также является сходным с соединением **S18a**, но имеет циклогексильную группу, при этом демонстрировало немного меньшую действенность в терминах полумаксимальной эффективной концентрации, а также сниженный максимальный уровень индуцированных цитокинов, что обуславливает в целом сниженную способность активировать человеческие МКПК.

[588] На **Фиг. 30** приведены обобщенные данные по активации человеческих иммунных клеток дополнительными малыми молекулами (соединения **S18a, S65a, S81a, S82a, S83a** и **S84a**), оцениваемыми в анализе человеческих МКПК, где на верхней левой панели приведены ответы IL6, на верхней правой панели приведены ответы TNFα, на нижней левой панели приведены ответы MCP1 и на нижней правой панели приведены ответы IP10. Соединения демонстрировали широкий диапазон действенности и активности. Соединение **S83a**, которое несет N,N-диэтильную группу, обычно демонстрировало наибольшие максимальный уровень цитокинов и действенность в отношении индукции цитокинов среди всех исследуемых соединений. Другими двумя

наиболее действенными соединениями среди оцениваемого диапазона цитокинов были **S18a** и **S65a**. Соединение **S65a** демонстрировало повышенную действенность в отношении индукции MCP1 и IP10 по сравнению с соединениями **S18a**, что позволяет предположить, что циклоалкильная группа вне концевого атома азота повышает действенность TLR7. Остальные соединения все демонстрировали сниженные уровни активности, при этом соединение **S81a** имело большую активность, чем соединение **S82a**, а соединение **S82b** имело большую активность, чем соединение **S84a**. Соединение **S81a** индуцировало такой же максимальный уровень IL6, MCP1 и IP10, что и другие соединения, но не было способно обеспечить такой же максимальный уровень IL10 (не показано), IL1b (не показано) или TNFa. Вместе с сильной, очень действенной способностью обуславливать индукцию MCP1 и IP10, это позволяет предположить, что соединение **S81a** имеет профиль связывания, смещенный в сторону TLR7 по сравнению с TLR8.

ПРИМЕР 44

Специфичность имидазохинолинового соединения в отношении TLR7/8

[589] Чтобы оценить, являются ли низкомолекулярные и конъюгированные агонисты специфическими в отношении толл-подобных рецепторов 7 и/или 8, различные малые молекулы и ADC исследовали на животных с нокаутом рецептора TLR7. Поскольку TLR8 обычно является нефункциональным у мышей, у TLR7-/- мышей наблюдается полная утрата способности отвечать на соединения, которые действуют посредством этих рецепторов. Чтобы оценить, являются ли соединения TLR7/8-специфическими, опухоли MC38 имплантировали мышам C57Bl/6 дикого типа или когнатным TLR7-/- мышам. Когда опухоли достигали ~ 50 мм3, мышей обрабатывали q7dx3 носителем (ФСБ), 1 мг/кг свободной малой молекулы **S18a**, изотипического/ненацеленного ADC с соед. 9 или нацеленной на иммунные клетки версии IDC на основе соед. 9.

[590] Обобщенные данные по росту опухолей с течением времени приведены на **Фиг. 31**, где на верхней левой панели обобщены данные по росту опухолей у мышей C57Bl/6, на нижней левой панели обобщены данные по росту опухолей у TLR7-/- мышей, на правой панели обобщены данные по объему опухолей в день 36 для всех мышей. У мышей B6 дикого типа наблюдалось хорошее замедление роста опухолей MC38 низкомолекулярным агонистом TLR7/8 и замедление и излечение у обработанных нацеленным ADC животных, при этом с ненацеленным контрольным ADC наблюдались только минимальные ответы. При этом у животных, у которых отсутствовал TLR7 и которые имели нефункциональный TLR8, не наблюдалось никаких противоопухолевых ответов в ответ на любую обработку. Цитокины из плазмы этих животных также оценивали после введения дозы, при этом было продемонстрировано отсутствие свидетельств индукции какого-либо ответа цитокинов. Эти результаты четко демонстрируют, что эти агонисты и связанные молекулы действуют исключительно за счет задействования рецепторов TLR7 и TLR8 для инициации противоопухолевого иммунитета.

[591] Чтобы определить противоопухолевую активность конъюгата агониста TLR7/8 с дополнительными нацеленными антителами, также оценивали противоопухолевую активность в почечной сингенной модели Renca, которая экзогенно экспрессирует опухолевый антиген. Для этого эксперимента линкер **соед. 9** конъюгировали с антителом, нацеленным на экзогенно экспрессируемый опухолевый антиген, на Fc-нулевом остове mIgG2a или остове дикого типа. Животных обрабатывали Q7dx3 этими вариантами терапии, когда их опухоли достигали 100 мм^3, и отслеживали рост опухолей с течением времени.

[592] Чтобы определить, как изменение нагрузки влияет на эффективность IDC на основе агонистов TLR7/8, иммунно-нацеленные IDC, содержащие связанный с **соед. 9** или **соед. 14** агонист, конъюгировали при соотношении лекарственного препарата и антитела (DAR) 2, 4 или 10. Эти конъюгаты вводили в различных дозах Q7dx3 мышам, несущим опухоли Renca, которые имели размер ~100 мм3, и отслеживали размер опухолей с течением времени.

[593] На **Фиг. 32** обобщены результаты этих анализов. Следует отметить, что все варианты обработки обуславливали очень сходную противоопухолевую активность и статистически не отличались друг от друга. Это интересно, поскольку ни один из IDC, по-видимому, не снижал активность, несмотря на доставку меньшего количества лекарственного препарата (приведенного в нмоль/кг дозах), демонстрируя высокую действенность этих вариантов обработки. Кроме того, DAR2 IDC при наименьшей исследуемой дозе, которая была в 4х ниже дозы, используемой с более высокими дозами молекул с большим DAR, демонстрировал такую же активность; эти данные, возможно, говорят о том, что менее нагруженные IDC могут демонстрировать большую действенность.

ПРИМЕР 45

Эффективность лечения рака EphA2-нацеленным агонистом TLR

[594] В этом примере описано лечение рака EphA2-нацеленными агонистами TLR. EphA2 представляет собой мышиный опухолевый антиген, который, как было обнаружено, сверхэкспрессируется в нескольких линиях клеток карциномы мышей, включая клетки CT26, MCA205, 4T1 и Renca (Rios-Doria, J. et al. Cancer research 2017; 77:2686-2698.), и на который могут быть нацелены мышиные перекрестно-реактивные антитела. Мышам Balb/c имплантировали клетки опухоли Renca, и когда клетки достигали 100 мм^3, их обрабатывали Q7dx3 2,4 мг/кг указанного IDC ненацеленного изотипа или нацеленным на EphA2 mAb.

[595] **На Фиг. 33** проиллюстрированы объемы опухолей Renca у необработанных, обработанных нацеленным на опухоль (EphA2) агонистом TLR7/8 и ненацеленным агонистом TLR7/8 мышей. Когда рост опухолей Renca отслеживали с течением времени после обработки EphA2-нацеленным TLR7/8 IDC, наблюдалось заметное замедление роста опухолей. Кроме того, обработка нацеленным на опухоль TLR приводила к 50% случаев устойчивого полного излечения опухолей у обработанных мышей. Следует

отметить, что противоопухолевую активность не наблюдали у животных, обработанных ненацеленным изотипическим контрольным TLR7/8 IDC, демонстрируя специфичность обработки в этой опухолевой модели.

[596] Чтобы определить, доставлял ли EphA2 агонист TLR7/8 для обеспечения противоопухолевой активности в модели Renca, мышей несущих опухоли Renca, обрабатывали альтернативным соединением TLR7/8 лекарственный препарат - линкер 11, которое является сходным с агонистом TLR7/8, используемым на Фиг. 33, но связан с антителом в положении C4. Результаты этого анализа обобщены на Фиг. 34, на которой приведены объемы опухолей у необработанных, обработанных ненацеленным агонистом TLR7/8 («изотип») и обработанных нацеленным на опухоль (EphA2) агонистом TLR7/8 мышей. Этот вариант лекарственный препарат - линкер в целом демонстрирует ~4x снижение действенности. Несмотря на это, при введении в аналогичной дозе 2 мг/кг он был все еще способен обеспечивать противоопухолевую активность со значительным замедлением роста опухолей, отмеченным для нескольких животных, при доставке посредством EphA2.

[597] Чтобы определить, будет ли этот нацеленный на опухоль TLR7/8 IDC иметь активность в других опухолевых моделях, мышей Balb/c, имеющих опухоли карциномы толстой кишки CT26, обрабатывали комплексами нацеленного на опухоль (EphA2) агониста TLR7/8 и ненацеленного агониста TLR7/8. Результаты этого анализа приведены на Фиг. 35. EphA2-нацеленный TLR7/8 IDC проявлял значительную противоопухолевую активность и замедление роста, при этом 83% животных достигали устойчивого полного излечения опухолей. В этой модели ненацеленный изотипический контрольный TLR7/8 IDC также приводил к некоторому замедлению роста опухолей, хотя оно было меньшим по сравнению с нацеленной молекулой и не обеспечивало какую-либо активность излечения.

[598] Как показано на Фиг. 36, эту мышиную модель также подвергали обработке аналогичной дозой менее действенного соединения TLR7/8 лекарственный препарат - линкер 11. Как видно в опухолевой модели Renca, EphA2-нацеленный IDC, содержащий агонист TLR7/8 на основе соединения 11, также был способен обеспечивать значительную противоопухолевую активность в подгруппе животных, при этом 50% животных достигало полного излечения, и все животные испытывали благоприятное действие замедления роста опухолей. И наоборот, конъюгированный с ненацеленным изотипическим антителом агонист TLR7/8 демонстрировал сильно сниженную противоопухолевую активность, при этом только одно из восьми животных демонстрировало какой-либо ответ на лечение. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что нацеливание на опухоль агонистов TLR7/8 с различными соединениями лекарственный препарат - линкер может обеспечивать специфическую действенную противоопухолевую активность в ряде опухолевых моделей.

[599] Также оценивали активность в дополнительной EphA2-экспрессирующей модели карциномы молочной железы 4T1. Результаты этого анализа приведены на Фиг.

37, при этом данные по объему опухолей обобщены для необработанных, обработанных оголенным EphA2-нацеленным антителом и обработанных конъюгатом агониста TLR7/8 и EphA2-нацеленного антилела мышей. В этой модели животных обрабатывали 3 мг/кг дозой одного антитела к EphA2 (для определения, может ли одно mAb обеспечивать активность в этой модели) или нацеленного TLR7/8 IDC. С одним антителом не наблюдали замедления роста опухолей или активности, что позволяет предположить, что обработка этим антителом не обеспечивает какую-либо наблюдаемую противоопухолевую активность. При этом использование EphA2-нацеленного TLR7/8 IDC приводила к некоторому замедлению роста опухолей. Ответ на нацеленный на опухоль TLR7/8 IDC в этой модели была уменьшен по сравнению с наблюдаемым в CT26 или Renca, вероятно, в соответствии с разными базовыми TME между моделями.

[600] Помимо оценки того, как опухоли отвечают на иммунно-нацеленный или опухоль-нацеленный агонист TLR7/8, доставляемый посредством IDC, оценивали ответы объема опухолей с агонистом, напрямую доставляемым как в опухоль, так и в иммунные клетки. В этом анализе использовали мишень, которая, как известно, экспрессируется в обоих типах клеток во внутриопухолевом микроокружении. В частности, мышам Balb/c имплантировали клетки сингенной карциномы толстой кишки CT26, и когда опухоли достигали 100 мм^3, опухоли либо оставляли без обработки, либо обрабатывали одним антителом, ненацеленным изотипическим антителом, конъюгированным с соединением 11 лекарственный препарат агонист TLR7/8 - линкер или соединением лекарственный препарат - линкер, конъюгированным с нацеленным на опухолевые/иммунные клетки mAb. Животным вводили дозу 2 мг/кг каждые 7 дней, всего 3 дозы, и наблюдали с течением времени в отношении роста опухолей и ответа. Результаты этих анализов обобщены на Фиг. 38. Хотя с IDC не наблюдали случаев излечения, 2/8 обработанных оголенным антителом животных полностью излечились. Медианный объем опухолей на группу демонстрирует преимущество TLR7/8-содержащего IDC по сравнению с оголенным нацеленным на опухолевые/иммунные клетки mAb в терминах замедления роста опухолей.

[601] Содержание каждой из ссылок, цитируемых в настоящем описании, в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

[602] Был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее понятно, что можно осуществлять различные модификации, не выходя за рамки сути и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема нижеприведенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

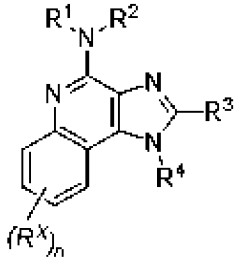
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (A):



(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6

алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; (c) $-S(=O)_2R^C$; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; (f) $-C(=O)SR^C$; (g) $-C(=S)R^C$; (h) $-PO_3R^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (j), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

каждый R^X (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, $-CF_3$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -

NR^AR^B; при этом не более одного R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

2. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

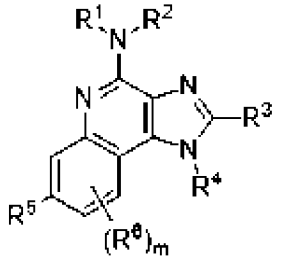
где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка

цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (I):



(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила,

циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; (c) $-S(=O)2R^C$; (d) $-C(=O)NR^DR^E$; (e) $-C(=O)OR^C$; (f) $-C(=O)SR^C$; (g) $-C(=S)R^C$; (h) $-PO_3R^C$; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (j), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только

один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

3. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

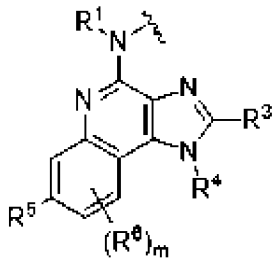
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -

NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

4. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

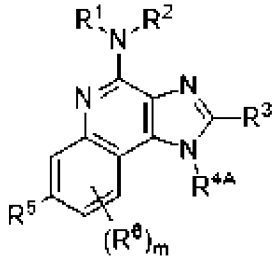
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила,

циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b), C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и

арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

5. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

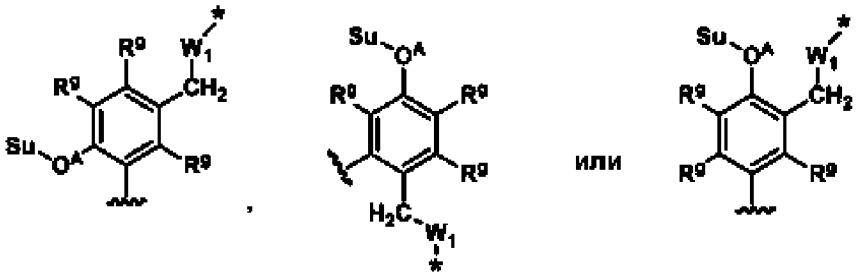
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

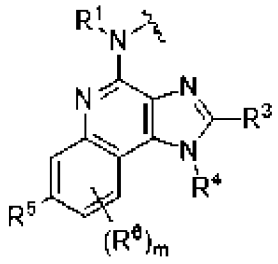
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

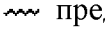
каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного

гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$, (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

6. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

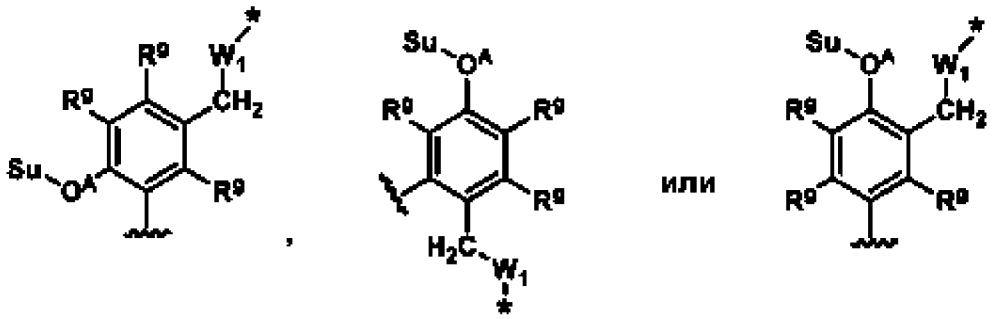
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

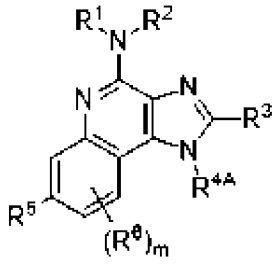
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-

членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b), C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ - $C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

R^1 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

7. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

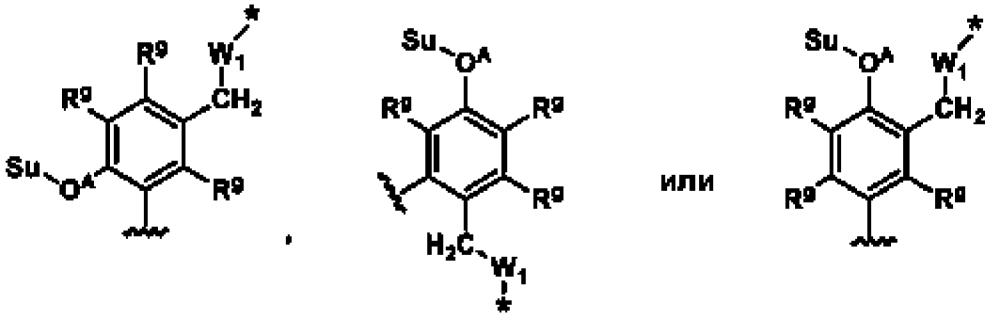
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

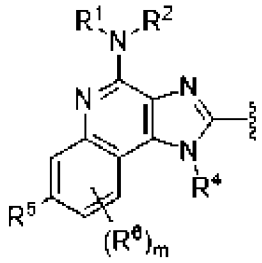
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (IV):



(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$, (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными

галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

8. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

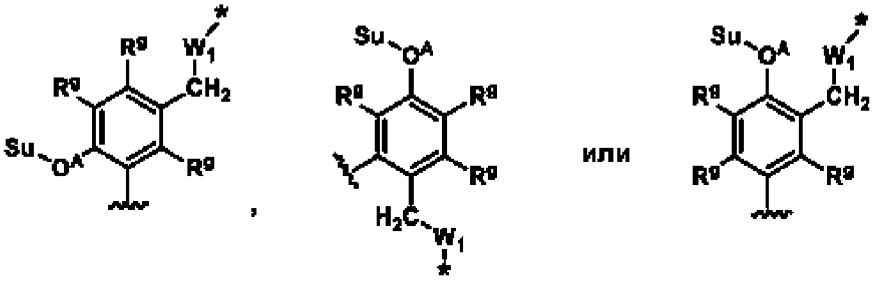
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

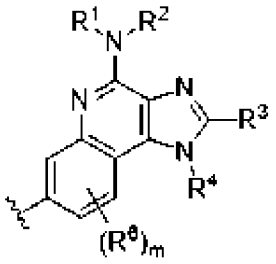
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (V):



(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$, (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; и

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

9. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

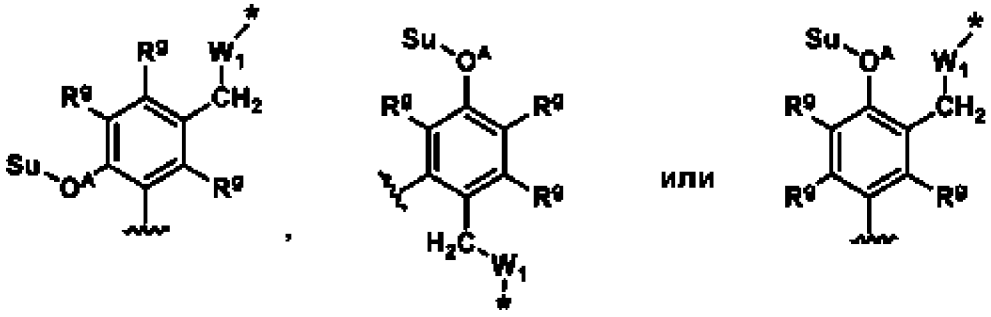
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

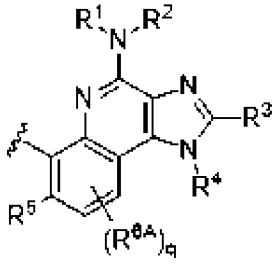
Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся

высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VI):



(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6
~~~

алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) -OR^C, (b) -$S(=O)_2R^C$; (c) -$C(=O)NR^DR^E$; (d) -$C(=O)OR^C$; (e) -$C(=O)SR^C$; (f) -$C(=S)R^C$; (g) -PO_3R^C; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

10. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид, метилкетон или триазол;

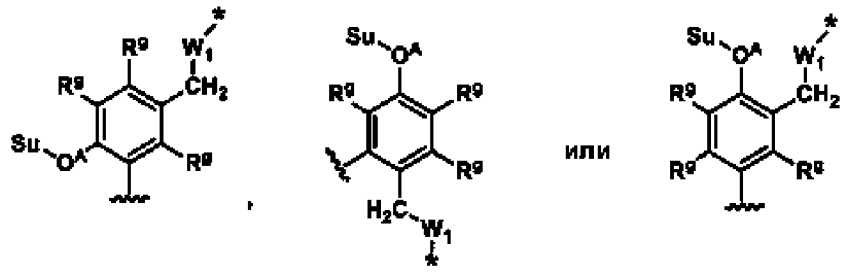
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, -N(C_1-C_6 алкил)$_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

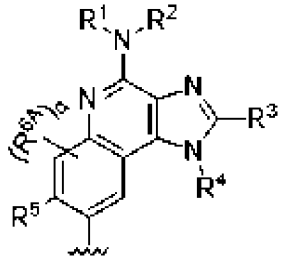
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VII):



(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C1-C6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C1-C6 сульфона, C1-C6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C1-C6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C1-C6 сульфон, C1-C6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6

алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$, (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и $-SO_3R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

11. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид,

метилкетон или триазол;

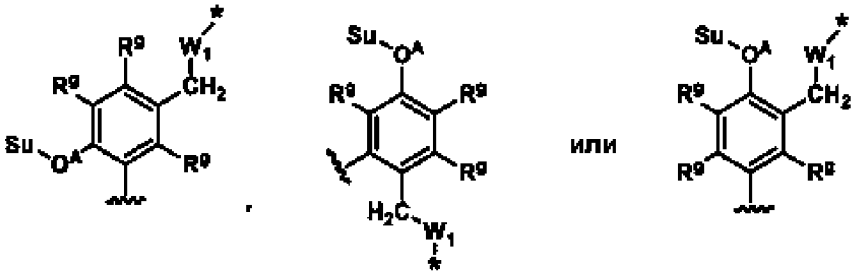
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

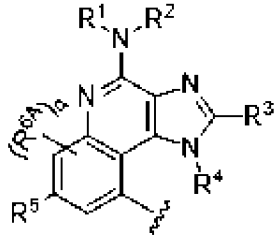
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VIII):



(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6

алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$, (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -

NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -NO_2, -CN, -CF_3 -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

12. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

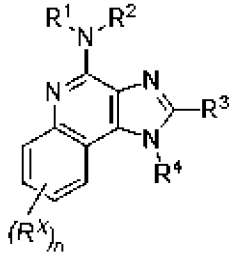
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (A):



(A)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

каждый R^X (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^X представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран

из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^X, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

13. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

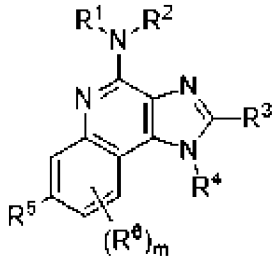
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (I):



(I)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран

из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-S(O_2)R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6

алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L; и

при этом каждый D имеет только одну точку ковалентного присоединения к L.

14. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

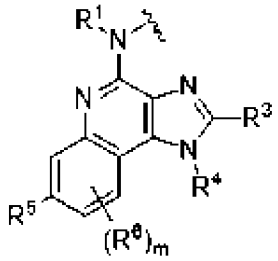
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила,

циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) -OR^C или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

15. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

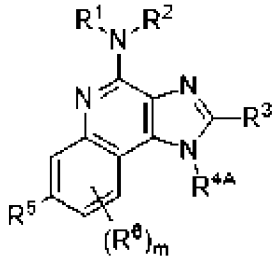
каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-

членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b), C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

16. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

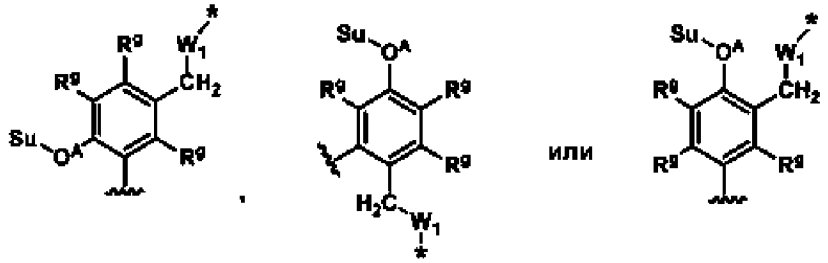
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

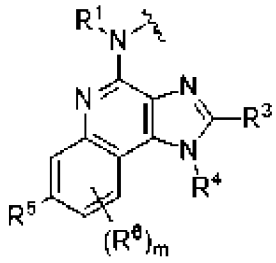
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (II):



(II)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

17. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

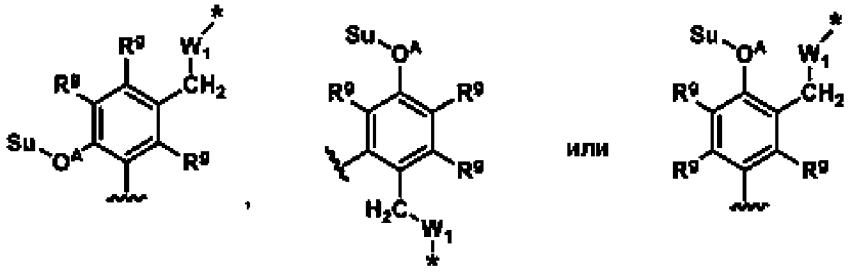
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

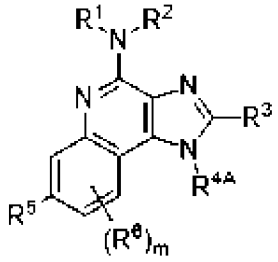
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (III):



(III)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила,

фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^{4A} представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-S(O_2)R^C;

(v) -OC(=O)R^C;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -C(=O)NR^DR^E;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

при этом, когда R^{4A} представляет собой (b), C_1-C_6 алкил или его заместитель дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J и -N(R^I)-S(O_2)R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6

алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

18. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

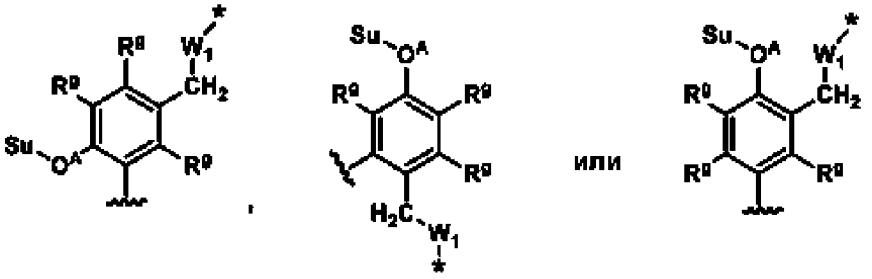
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

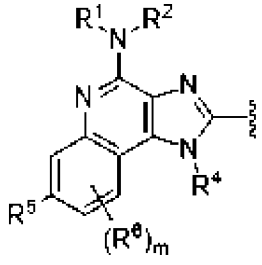
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (IV):



(IV)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

19. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу -M-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

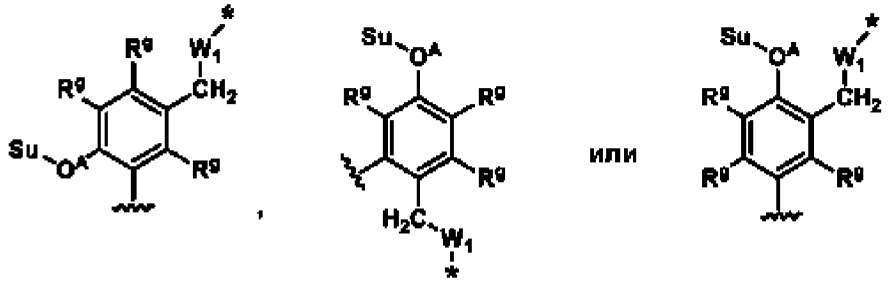
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -$NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)$NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен$)-NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

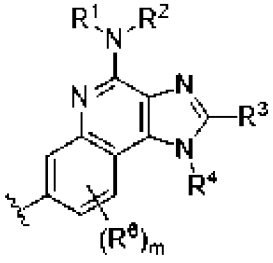
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

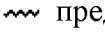
каждый D имеет структуру формулы (V):



(V)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

20. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

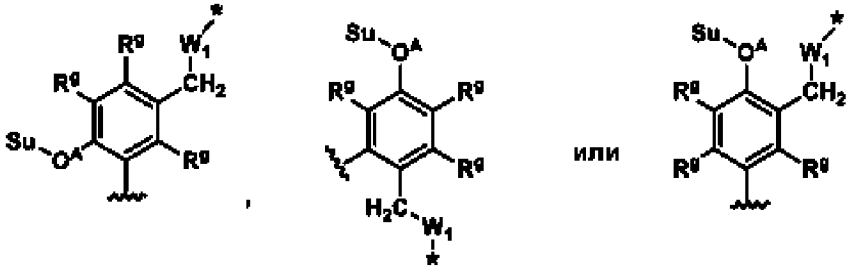
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

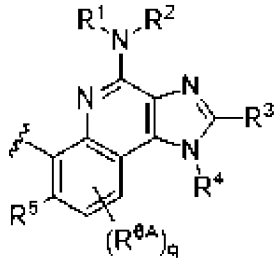
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VI):



(VI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-

членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

21. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

Ab-(L-D)$_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

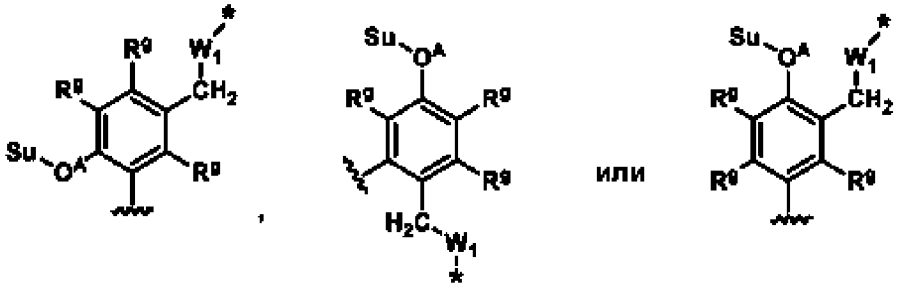
A представляет собой $C_{2\text{-}20}$ алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)$-NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)$-NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^{A}-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^{g} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M;

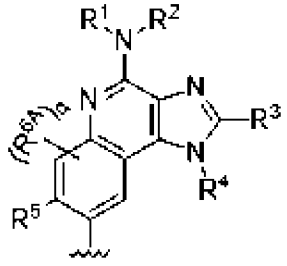
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VII):



(VII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6

алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными

галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$ и $-N(R^I)-S(O_2)R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

22. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

Ab представляет собой антитело;

каждый L представляет собой линкер;

где каждый D конъюгирован с линкером;

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

L имеет формулу $-M-(A)_a-(W)_w-(Y)_y-(X)_x-$, где:

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

M представляет собой сукцинимид, гидролизованный сукцинимид, амид или триазол;

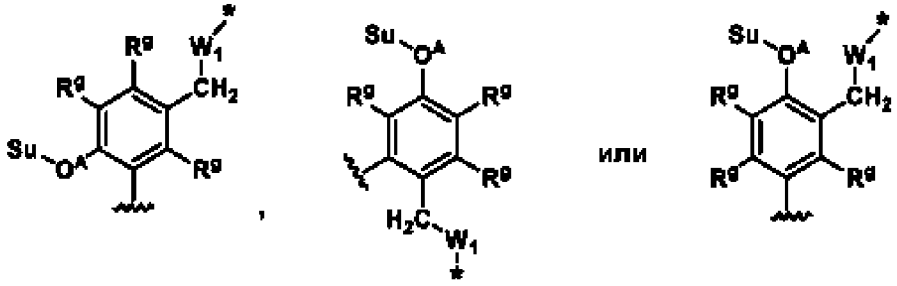
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

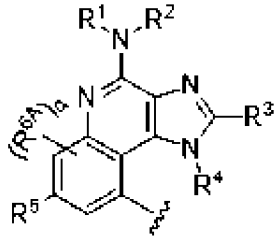
* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72;

каждый D имеет структуру формулы (VIII):



(VIII)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

~~~ представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -
~~~

NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$;

каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс q равен 0, 1 или 2;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; и

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

23. ADC по п. 1 или п. 12, где один R^X представляет собой R^5, а остальные R^X представляют собой R^6; где R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$; и

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -

NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

24. ADC по любому из пп. 1-23, где нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 8.

25. ADC по любому из пп. 1-23, где нижний индекс p представляет собой целое число от 4 до 12.

26. ADC по любому из пп. 1-23, где нижний индекс p представляет собой целое число от 8 до 16.

27. ADC по любому из пп. 1-24, где нижний индекс p равен 2, 4, 6 или 8.

28. ADC по любому из пп. 1-27, где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина.

29. ADC по любому из пп. 1-27, где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством ϵ-аминогруппы остатка лизина или где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина.

30. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^1 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

31. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^2 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

32. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^3 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

33. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

34. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где C_1-C_6 алкил R^4 или его заместитель представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

35. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где заместитель C_1-C_6 алкила R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

36. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^5 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

37. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где один R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

38. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

39. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 38, где R^A представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

40. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 38, где R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

41. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где R^C представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

42. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13 или 23, где один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

43. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 42, где R^D представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

44. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 42, где R^E представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

45. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 42, где R^G представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

46. ADC по любому из пп. 1-2, 12-13, 23 или 42, где R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

47. ADC по п. 2 или п. 13, где R^F представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

48. ADC по п. 2 или п. 13, где один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

49. ADC по любому из пп. 2, 13 или 48, где R^I представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

50. ADC по любому из пп. 2, 13 или 48, где R^J представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

51. ADC по любому из пп. 2, 13 или 48, где R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к линкеру.

52. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-51, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

53. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-52, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

54. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-53, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил является незамещенным.

55. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-54, где R^1 выбран из группы, состоящей из

водорода и C_1-C_6 алкила.

56. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-55, где R^1 представляет собой водород.

57. ADC по любому из пп. 1-29 или 31-56, где R^1 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

58. ADC по любому из пп. 1-11 или 31-51, где R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона; и где каждый C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

59. ADC по любому из пп. 1-11, 31-51 или 58, где R^1 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкокситиокарбонила и C_1-C_6 карбамоила; и где каждый C_1-C_6 алкокситиокарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

60. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-59, где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

61. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-60, где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

62. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-60, где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил являются незамещенными.

63. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-62, где R^2 выбран из

группы, состоящей из водорода и незамещенного C_1-C_6 алкила.

64. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-63, где R^2 представляет собой водород.

65. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-63, где R^2 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

66. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30 или 32-64, где R^1 и R^2 оба представляют собой водород.

67. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6-13, 15, 17-30, 32-56 или 60-63, где R^1 и R^2 оба представляют собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

68. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6, 12-13, 15, 17 или 32-51, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

69. ADC по любому из пп. 1-2, 4, 6, 12-13, 15, 17, 32-51 или 68, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 3-6-членный гетероциклил.

70. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-69, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$.

71. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-70, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл являются незамещенными.

72. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-71, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 алканоилокси; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 алканоилокси являются незамещенными.

73. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-72, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного C_2-C_6 алкенила и незамещенного C_2-C_6 алкинила.

74. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-73, где R^3 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

75. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-74, где R^3 представляет собой н-бутил.

76. ADC по любому из пп. 1-6, 8-17, 19-31 или 33-70, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкокси.

77. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-76, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$.

78. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-77, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -

NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

79. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-78, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

80. ADC по любому из пп. 1-3, 5-14, 16-30 или 34-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -OR^C.

81. ADC по любому из пп. 1-3, 5-14, 16-30 или 34-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -NR^DR^E.

82. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

83. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил -(фенил)C_1-C_6 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

84. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

85. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79, 83 или 84, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

86. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 83-85, где R^4

представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

87. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 83-86, где R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

88. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 83-87, где R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E.

89. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 83-87, где R^4 представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

90. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H.

91. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 90, где R^4 представляет собой -CH_2-фенил, где фенил замещен галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H.

92. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где его C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

93. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 92, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

94. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79, 92 или 93, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

95. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 92-94, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

96. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 92-95, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

97. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 92-96, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E.

98. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 92-96, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

99. ADC по любому из пп. 94-98, где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил.

100. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

101. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 100, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

102. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79, 100 или 101, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-10-членный гетероарил), где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

103. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32, 36-79 или 100-102, где R^4 представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

104. ADC по п. 103, где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил.

105. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-76, где R^4 представляет собой -OR^C.

106. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-14, 16, 18-32 или 36-79, где R^4 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

107. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11 или 23-76, где R^4 представляет собой -$S(=O)_2R^C$; -C(=O)NR^DR^E; -C(=O)OR^C, -C(=O)SR^C, -C(=S)R^C или -PO_3R^C.

108. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-76 или 107, где R^4 представляет собой -C(=O)NR^DR^E или -C(=O)OR^C.

109. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-32 или 36-108, где ни один из R^1 и R^4 не замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

110. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-32 или 36-108, где один из R^1 и R^4 замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

111. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-32, 36-108 или 110, где R^1 замещен

солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

112. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-32, 36-108, 110 или 111, где солюбилизирующая группа (S_b) представляет собой C_5-C_9 моносахарид.

113. ADC по любому из пп. 1-3, 5, 7-11, 23-32, 36-108 или 110-112, где солюбилизирующая группа (S_b) представляет собой C_5-C_6 моносахарид.

114. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17 или 52-78, где R^{4A} представляет собой точку ковалентного присоединения к L.

115. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17 или 52-78, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$.

116. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17 или 52-76 или 115, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

117. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17 или 52-76, 115 или 116, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

118. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -NR^DR^E.

119. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$.

120. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил -(фенил)C_1-C_6 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

121. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 120, где R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

122. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117, 120 или 121, где R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(фенил)C_1-C_2 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(фенил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

123. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 120-122, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E или -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$.

124. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 120-123, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[$N(C_1$-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$.

125. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 120-124, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E.

126. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 120-124, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(фенил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

127. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H.

128. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой -CH_2-фенил, где фенил замещен галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H.

129. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76 или 115-117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где его C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

130. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 129, где R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

131. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117, 129 или 130, где R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкилом, где C_1-C_3 алкил -(5-6-членный гетероарил)C_1-C_3 алкила замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

132. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 129-131, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

133. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 129-132, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

134. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 129-132, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -NR^DR^E.

135. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 115-117 или 129-132, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил)-(C_1-C_2 алкил), где C_1-C_2 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

136. ADC по любому из пп. 131-135, где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил.

137. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 116 или 117, где R^{4A} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

138. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 116, 117 или 137, где R^{4A} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

139. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 116, 117, 137 или 138, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-10-членный гетероарил), где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

140. ADC по любому из пп. 4, 6, 15, 17, 52-76, 116, 117 или 137-139, где R^{4A} представляет собой -CH_2-(5-6-членный гетероарил), где 5-6-членный гетероарил необязательно замещен галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

141. ADC по п. 140, где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил.

142. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5 выбран из группы, состоящей из -$C(=O)OR^F$, -$C(=O)NR^GR^H$, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-$C(=O)R^J$ и -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$.

143. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5 представляет собой -$C(=O)OR^F$.

144. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-143, где R^F выбран из группы, состоящей из трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила.

145. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-144, где R^F выбран из группы, состоящей из трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и незамещенного C_1-C_6 алкила.

146. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-145, где R^F выбран из группы, состоящей из C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила и незамещенного C_1-C_6 алкила.

147. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-146, где R^F представляет собой C_1-C_6 алкил.

148. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-147, где R^F представляет собой метил.

149. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-134, где R^F представляет собой водород.

150. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5

представляет собой -C(=O)NR^GR^H.

151. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5 представляет собой -$S(O_2)NR^GR^H$.

152. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46, 48-141, 150 или 151, где каждый R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-.

153. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46, 48-141 или 150-152, где каждый R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

154. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46, 48-141, 150 или 151, где R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

155. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-142, где R^5 представляет собой -$N(R^I)$-C(=O)R^J.

156. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46, 48-141 или 155, где R^I и R^J независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

157. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5 представляет собой -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$.

158. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 13-18, 20-35, 37-46 или 48-141, где R^5 представляет собой водород.

159. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 23-35, 37-46 или 48-141, где R^5 имеет:

pka не более чем около 7,0,

дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай или

i. и ii.

160. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 23-35, 37-46, 48-141 или 159, где R^5 имеет pka не более чем около 5,0.

161. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 23-35, 37-46, 48-141, 159 или 160, где R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, -NO_2, -CN, -CF_3 и -$S(O_3)$H.

162. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 23-35, 37-46, 48-141 или 159-161, где R^5 представляет собой -C(=O)OH.

163. ADC по любому из пп. 2-7, 9-11, 23-35, 37-46, 48-141 или 157, где R^I и R^K независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

164. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-36 или 38-163, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B.

165. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-36 или 38-163, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано.

166. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-36 или 38-163, где нижний индекс

m равен 0.

167. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-36 или 38-163, где нижний индекс m равен 1.

168. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-22, 24-36 или 38-163, где нижний индекс m равен 2.

169. ADC по любому из пп. 2-8, 10-11, 13-19, 21-22, 24-36 или 38-163, где нижний индекс m равен 3.

170. ADC по любому из пп. 9-11, 20-22, 24-36 или 38-159, где каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B.

171. ADC по любому из пп. 9-11, 20-22, 24-36, 38-159 или 170, где каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано.

172. ADC по любому из пп. 9-11, 20-22, 24-36, 38-159 или 171, где нижний индекс q равен 0.

173. ADC по любому из пп. 9-11, 20-22, 24-36, 38-159 или 171, где нижний индекс q равен 1.

174. ADC по любому из пп. 9-11, 20-22, 24-36, 38-159 или 171, где нижний индекс q равен 2.

175. ADC по любому из пп. 1-37 или 41-174, где каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

176. ADC по любому из пп. 1-37 или 41-175, где каждый R^A и R^B представляет собой водород.

177. ADC по любому из пп. 1-37 или 41-175, где каждый R^A и R^B представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил.

178. ADC по любому из пп. 1-37 или 41-175, где один из R^A и R^B представляет собой водород, а другой из R^A и R^B представляет собой C_1-C_6 алкил.

179. ADC по любому из пп. 1-32, 36, 37 или 41-178, где R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами.

180. ADC по любому из пп. 1-32, 36, 37 или 41-179, где R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила.

181. ADC по любому из пп. 1-32, 36, 37 или 41-180, где R^C выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_{10} алкила.

182. ADC по любому из пп. 1-32, 36, 37 или 41-181, где R^C представляет собой водород.

183. ADC по любому из пп. 1-32, 36, 37 или 41-181, где R^C представляет собой C_1-C_{10} алкил.

184. ADC по любому из пп. 1-41 или 45-183, где каждый R^D и R^E независимо

выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-.

185. ADC по любому из пп. 1-41 или 45-184, где каждый R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила.

186. ADC по любому из пп. 1-41 или 45-183, где R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

187. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-186, где нижний индекс x равен 1.

188. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-187, где X представляет собой C_1-C_6 алкилен.

189. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-188, где X представляет собой C_1-C_3 алкилен.

190. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-187, где X представляет собой 3-6-членный гетероалкилен.

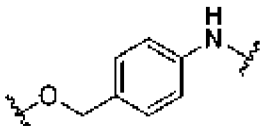
191. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-187 или 190, где X представляет собой 3-4-членный гетероалкилен.

192. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-186, где нижний индекс x равен 0.

193. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-192, где нижний индекс y равен 1.

194. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-193, где Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент.

195. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-191 или 194, где Y представляет собой



.

196. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-191 или 194, где Y представляет собой нерасщепляемый фрагмент.

197. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-196, где Y представляет собой циклогексанкарбоксильную, ундеканоильную, капроильную, гексаноильную, бутаноильную или пропионильную группу.

198. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-191 или 194, где Y представляет собой ПЭГ4 - ПЭГ12.

199. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-198, где нижний индекс y равен 0.

200. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-199, где нижний индекс w равен 1.

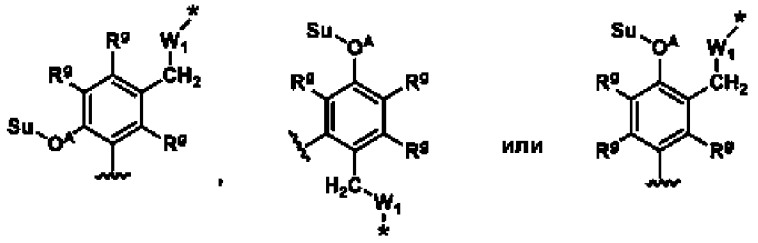
201. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-200, где W составляет 6-12 аминокислот.

202. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-201, где W составляет 6-6 аминокислот.

203. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-202, где каждая аминокислота в W независимо выбрана из группы, состоящей из аланина, глицина, лизина, серина, аспарагиновой кислоты, сложного метилового эфира аспартата, N,N-

диметиллизина, фенилаланина, цитруллина, валина-аланина, валина-цитруллина, фенилаланина-лизина и сложного метилового эфира гомосерина.

204. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-200, где W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

представляет ковалентное присоединение к A или M; и

* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D.

205. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-200 или 204, где W^1 отсутствует.

206. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-200 или 204, где W^1 представляет собой *-C(=O)-O-.

207. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-200 или 204, где W^1 представляет собой *-O-C(=O)-.

208. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-200 или 204-207, где один R^g представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, $-NHC(=O)(C_1$-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$, а остальные R^g представляют собой водород.

209. Соединение по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-200 или 204-207, где каждый R^g представляет собой водород.

210. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-209, где нижний индекс w равен 0.

211. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-210, где нижний индекс a равен 1.

212. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-211, где A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}.

213. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-211, где A представляет собой C_{4-10} алкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{a1}.

214. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-212, где A представляет собой C_{2-20} алкилен, замещенный одним R^{a1}.

215. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-213, где A представляет собой C_{4-10} алкилен, замещенный одним R^{a1}.

216. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-212, где A представляет собой C_{2-20} алкилен.

217. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-211, где A представляет собой C_{4-10}

алкилен.

218. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22 или 24-211, где A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}.

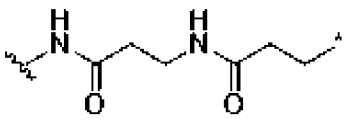
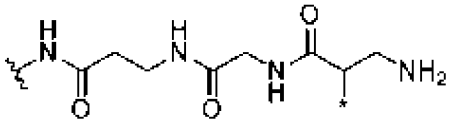
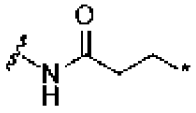
219. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211 или 218, где A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 R^{b1}.

220. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211, 218 или 219, где A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный одним R^{b1}.

221. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211 или 218-220, где A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный одним R^{b1}.

222. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211 или 218, где A представляет собой 2-40-членный гетероалкилен.

223. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211, 218 или 222, где A представляет собой 4-12-членный гетероалкилен.

224. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-211, где A представляет собой  ,  или  , где представляет ковалентное присоединение к W, а * представляет ковалентную связь с M.

225. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-210, где нижний индекс a равен 0.

226. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-225, где L замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72.

227. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-224 или 226, где A замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72.

228. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-225, где L не замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72.

229. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-228, где M представляет собой сукцинимид.

230. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-228, где M представляет собой гидролизованный сукцинимид.

231. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-228, где M представляет собой амид.

232. ADC по любому из пп. 5-11, 16-22, 24-228, где M представляет собой триазол.

233. ADC по любому из пп. 1-232, где антитело представляет собой гуманизированное антитело.

234. ADC по любому из пп. 1-233, где антитело представляет собой моноклональное антитело.

235. ADC по любому из пп. 1-234, где антитело является фукозилированным.

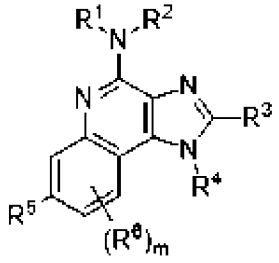
236. ADC по любому из пп. 1-235, где антитело является афукозилированным.

237. Композиция, характеризующаяся распределением ADC по любому из пп. 1-

236 или их фармацевтически приемлемой соли.

238. Композиция по п. 237, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

239. Соединение формулы (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$; (b) $-S(=O)_2R^C$; (c) $-C(=O)NR^DR^E$; (d) $-C(=O)OR^C$; (e) $-C(=O)SR^C$; (f) $-C(=S)R^C$; (g) $-PO_3R^C$; или (h) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6 \text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-

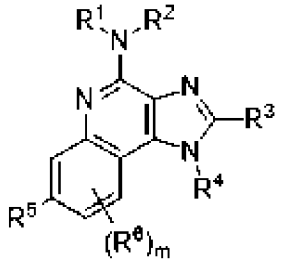
C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

где R^F представляет собой трифторметил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, арил, арил(C_1-C_6 алкил)- или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; R^4 представляет собой -[N(C_1-C_6алкил)R^DR^E]$^+$; -(фенил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$; или -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$; и

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

240. Соединение формулы (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6

алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) $-OR^C$ или (b) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

R^5 представляет собой $-C(=O)OR^F$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

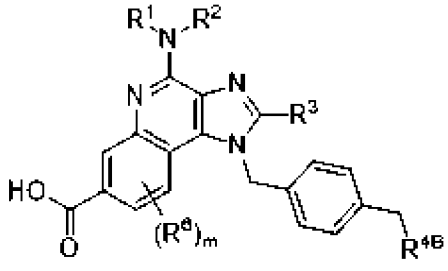
каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

где R^F представляет собой трифторметил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, арил, арил(C_1-C_6 алкил)- или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила; R^4 представляет собой -[N(C_1-C_6алкил)R^DR^E]$^+$; -(фенил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$; или -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкил, где C_1-C_6 алкил замещен -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

241. Соединение по любому из п. 239 или п. 240, где соединение имеет структуру формулы (IX-A):



(IX-A)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио;

R^{4B} выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила, -NR^DR^E и -[N(C_1-

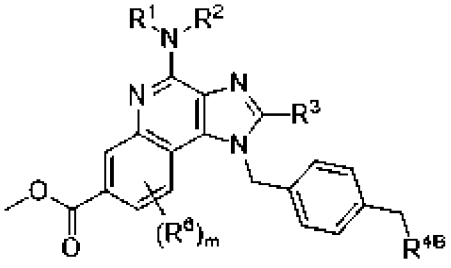
C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

нижний индекс m равен 0 или 1; и

R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

242. Соединение по любому из п. 239 или п. 240, где соединение имеет структуру формулы (IX-B):


(IX-B)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио;

R^{4B} выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила, $-NR^DR^E$ и -[N(C_1-C_6 алкил)$R^DR^E]^+$;

R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

нижний индекс m равен 0 или 1; и

R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

243. Соединение по любому из пп. 239-242, где каждый из R^1 и R^2 представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил.

244. Соединение по любому из пп. 239-243, где R^1 и R^2 оба представляют собой метил.

245. Соединение по любому из пп. 239-242, где один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил.

246. Соединение по любому из пп. 239-245, где один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил.

247. Соединение по любому из пп. 239-242, где R^1 и R^2 оба представляют собой водород.

248. Соединение по любому из пп. 239-242, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

249. Соединение по любому из пп. 239-248, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио.

250. Соединение по любому из пп. 239-249, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкилтио.

251. Соединение по любому из пп. 239-250, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и C_1-C_6 алкокси.

252. Соединение по любому из пп. 239-249, где R^3 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

253. Соединение по любому из пп. 239-249 или 252, где R^3 представляет собой н-бутил.

254. Соединение по любому из пп. 239-252, где R^3 представляет собой водород.

255. Соединение по любому из пп. 239-254, где R^{4B} представляет собой $-NR^DR^E$.

256. Соединение по любому из пп. 239-254, где R^{4B} представляет собой $-[N(C_1\text{-}C_6$ алкил$)R^DR^E]^+$.

257. Соединение по любому из пп. 239-256, где R^D и R^E независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-.

258. Соединение по любому из пп. 239-257, где R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_2-C_6 алкенила.

259. Соединение по любому из пп. 239-258, где каждый из R^D и R^E представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил.

260. Соединение по любому из пп. 239-259, где R^D и R^E оба представляют собой метил.

261. Соединение по любому из пп. 239-258, где один из R^D и R^E представляет собой водород, а другой из R^D и R^E представляет собой C_1-C_6 алкил.

262. Соединение по любому из пп. 239-258 или 261, где один из R^D и R^E представляет собой водород, а другой из R^D и R^E представляет собой метил.

263. Соединение по любому из пп. 239-258, где R^D и R^E оба представляют собой водород.

264. Соединение по любому из пп. 239-257, где R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

265. Соединение по любому из пп. 239-254, где R^{4B} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

266. Соединение по любому из пп. 239-265, где нижний индекс m равен 1.

267. Соединение по любому из пп. 239-266, где R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

268. Соединение по любому из пп. 239-267, где R^6 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро и циано.

269. Соединение по любому из пп. 239-265, где нижний индекс m равен 0.

270. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 239-269 или его фармацевтически приемлемую соль.

271. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ADC по любому из пп. 1-236 или его фармацевтически приемлемой соли; или терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 239-269 или его фармацевтически приемлемой соли.

272. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по пп. 237, 238 или 270.

273. Способ индукции противоопухолевого иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ADC по любому из пп. 1-236 или его фармацевтически приемлемой соли; или терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 239-269 или его фармацевтически приемлемой соли.

274. Способ индукции противоопухолевого иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по пп. 237, 238 или 270.

275. Способ по любому из пп. 271-274, в котором антитело ADC нацелено на поверхностный антиген клетки, и при этом ADC сконструирован с возможностью интернализации в клетке после связывания антитела с поверхностным антигеном.

276. Способ по любому из пп. 271-275, в котором антитело (Ab) ADC нацелено на антиген опухолеассоциированного макрофага.

277. Способ по любому из пп. 271-276, в котором поверхностный антиген

представляет собой EphA2.

278. Способ по п. 276 или п. 277, в котором ADC сконструирован с возможностью интернализации в опухолеассоциированном макрофаге.

279. Способ по любому из пп. 276-278, в котором D в ADC сконструирован с возможностью связываться с рецептором внутри опухолеассоциированного макрофага.

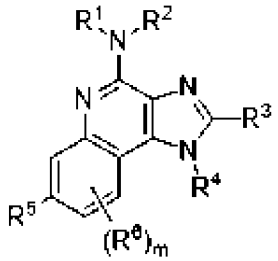
280. Способ по любому из пп. 276-279, в котором D в ADC сконструирован с возможностью связываться с толл-подобным рецептором 7, толл-подобным рецептором 8 или толл-подобным рецептором 7 и толл-подобным рецептором 8.

281. Способ по любому из пп. 276-280, в котором линкер (L) ADC сконструирован с возможностью подвергаться расщеплению после интернализации в опухолеассоциированном макрофаге.

282. Соединение, имеющее формулу L^1-D, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение; и

D имеет структуру формулы (X):



(X)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона, C_1-C_6 тиона, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон, C_1-C_6 тион, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-

членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -NR^AR^B, -C(=O)NR^AR^B, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) -OR^C; (c) -S(=O)2R^C; (d) -C(=O)NR^DR^E; (e) -C(=O)OR^C; (f) -C(=O)SR^C; (g) -C(=S)R^C; (h) -PO_3R^C; или (j) C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -OC(=O)R^C;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -C(=O)NR^DR^E;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -NO_2, -CN, -CF_3 -C(=O)NR^GR^H, -$S(O_2)NR^GR^H$, -$N(R^I)$-C(=O)R^J, -$N(R^I)$-$S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b)

независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L^1;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

каждый случай R^1 и R^4 необязательно замещен солюбилизирующей группой (S_b), выбранной из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида;

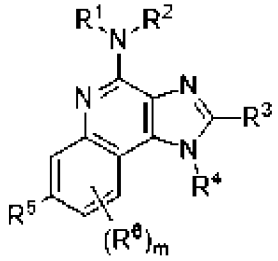
при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^A, R^6, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; и

при этом формула (X) имеет только одну точку ковалентного присоединения к L^1.

283. Соединение, имеющее формулу L^1-D, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой промежуточное линкерное соединение; и

D представляет собой соединение формулы (X):



(X)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^1 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^4 представляет собой (a) точку ковалентного присоединения к L^1; (b) $-OR^C$; или (c) C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) $-OR^C$;

(iii) $-SR^C$;

(iv) $-NH-S(O_2)R^C$;

(v) $-OC(=O)R^C$;

(vi) $-CO_2H$;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) $-C(=O)NR^DR^E$;

(ix) $-NR^DR^E$;

(x) $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$ или $-CO_2H$;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, $-NR^DR^E$, $-[N(C_1\text{-}C_6\text{ алкил})R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, $-NR^DR^E$, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)NR^DR^E$, $-SR^C$, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или $-CO_2H$;

R^5 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)OR^F$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$ $-C(=O)NR^GR^H$, $-S(O_2)NR^GR^H$, $-N(R^I)-C(=O)R^J$, $-N(R^I)-S(O_2)R^K$ и SO_3R^K;

каждый R^6 (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и $-NR^AR^B$; при этом не более одного R^6 представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

при этом, когда R^4 представляет собой (c), C_1-C_6 алкил или его заместитель могут быть дополнительно замещены точкой ковалентного присоединения к L^1;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1, (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^A и R^B представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

R^C (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H (a) представляет собой точку ковалентного присоединения

к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами; при этом только один из R^D, R^E, R^G и R^H представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

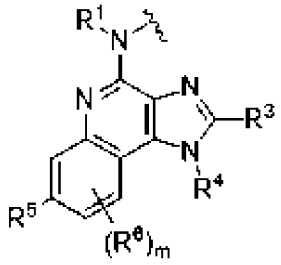
R^F (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкил)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

каждый R^I, R^J и R^K (a) представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; или (b) независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; при этом только один из R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1;

при этом только один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^A, R^6, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J и R^K представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1; и

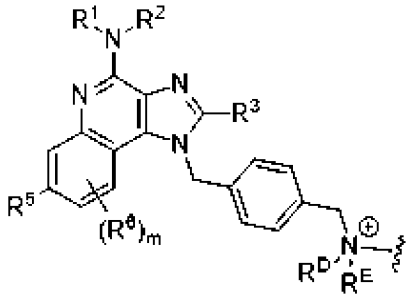
при этом формула (X) имеет только одну точку ковалентного присоединения к L^1.

284. Соединение по п. 282 или п. 283, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль; где: 〰 представляет ковалентное присоединение к L^1.

285. Соединение по п. 284, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль; где: 〰 представляет ковалентное присоединение к L^1.

286. Соединение по любому из пп. 282-285, где R^5 представляет собой -C(=O)OR^F.

287. Соединение по любому из пп. 282-286, где R^F представляет собой C_1-C_6 алкил.

288. Соединение по любому из пп. 282-287, где R^F представляет собой метил.

289. Соединение по любому из пп. 282-286, где R^F представляет собой водород.

290. Соединение по любому из пп. 282-289, где нижний индекс m равен 0.

291. Соединение по любому из пп. 282-290, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

292. Соединение по любому из пп. 282-291, где R^3 представляет собой н-бутил.

293. Соединение по любому из пп. 282-292, где R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

294. Соединение по любому из пп. 282-293, где R^1 представляет собой водород или метил.

295. Соединение по любому из пп. 282-294, где R^1 представляет собой водород.

296. Соединение по любому из пп. 282, 283 или 285-295, где R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

297. Соединение по любому из пп. 282, 283 или 285-296, где R^2 представляет собой водород или метил.

298. Соединение по любому из пп. 282, 283 или 285-297, где R^2 представляет собой водород.

299. Соединение по любому из пп. 282, 283 или 285-298, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(i) 1-3 независимо выбранными галогенами;

(ii) -OR^C;

(iii) -SR^C;

(iv) -NH-$S(O_2)R^C$;

(v) -$OC(=O)R^C$;

(vi) -CO_2H;

(vii) C_1-C_6 алкоксикарбонилом;

(viii) -$C(=O)NR^DR^E$;

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$ или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -$C(=O)NR^DR^E$, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

300. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-299, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -$[N(C_1$-C_6 алкил$)R^DR^E]^+$;

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -

NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами;

(xii) фенилом, замещенным галогеном, гидроксилом, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E или -CO_2H;

(xiii) -(5-10-членный гетероарил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами; или

(xiv) 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, -NR^DR^E, C_1-C_6 алкокси, -C(=O)NR^DR^E, -SR^C, (C_1-C_6)алкоксикарбонилом или -CO_2H.

301. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-300, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный:

(ix) -NR^DR^E;

(x) -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$; или

(xi) -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен 5-10-членным гетероарилом, -NR^DR^E, -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$ или 1-3 независимо выбранными галогенами.

302. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-301, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный: -NR^DR^E.

303. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-301, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

304. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-301, где R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный: -(фенил)C_1-C_6 алкилом, где C_1-C_6 алкил замещен -NR^DR^E или -[N(C_1-C_6 алкил)R^DR^E]$^+$.

305. Соединение по любому из пп. 282-284 или 286-298, где R^4 представляет собой точку ковалентного присоединения к L^1.

306. Соединение по любому из пп. 282-305, где каждый из R^D и R^E независимо представляют собой C_1-C_6 алкил.

307. Соединение по любому из пп. 282-306, где R^D и R^E оба представляют собой. Соединение по любому из пп. 282-308, где R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами.

308. Соединение по любому из пп. 282-305 или 307, где R^D и R^E вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 3-6-членный гетероциклил.

309. Соединение по любому из пп. 282-308, где L^1 имеет формулу M^1-$(A)_a$-$(W)_w$-$(Y)_y$-$(X)_x$-;

нижний индекс a равен 0 или 1;

нижний индекс y равен 0 или 1;

нижний индекс w равен 0 или 1;

нижний индекс x равен 0 или 1;

где сумма нижнего индекса a, нижнего индекса y, нижнего индекса w и нижнего индекса x больше или равна 1;

M^1 представляет собой малеимидо, азидо, C_1-C_6 алкинил, циклоалкинил,

необязательно замещенный 1 или 2 фторами (например, циклооктинил или DIFO), сульфгидрил, сложные сукцинимидиловые эфиры (например, сложные N-гидроксисукцинимидиловые (NHS) или сложные сульфо-NHS эфиры), сложные 4-нитрофениловые эфиры, сложные пентафторфениловые эфиры, сложные тетрафторфениловые эфиры, ангидриды, кислые хлориды, сульфонилхлориды, изоцианаты, изотиоцианаты, альфа-галогенкетоны, альфа-O-сульфонат (например, мезил или тозил) кетоны, алкилгидразины, гидразиды и гидроксиламины;

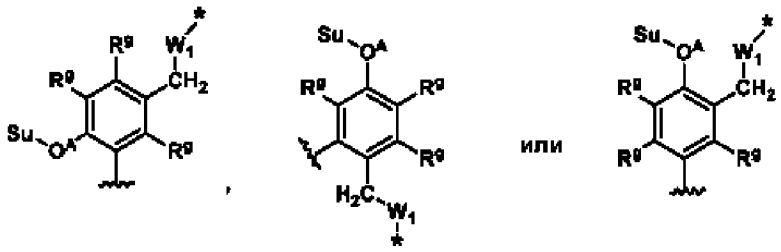
A представляет собой C_{2-20} алкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{a1}; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1};

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, -(C_{1-6} алкилен)-$NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, -C(=O)(C_{1-6} алкил) и -C(=O)O(C_{1-6} алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A-$ представляет атом кислорода или гликозидную связь;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкокси, $-N(C_1$-C_6 алкил$)_2$, -NHC(=O)(C_1-C_6 алкил), -CN, $-CF_3$, ацил, карбоксамидо, C_1-C_6 алкил или $-NO_2$;

W^1 отсутствует, представляет собой *-C(=O)-O- или *-O-C(=O)-;

 представляет ковалентное присоединение к A или M;

* представляет ковалентное присоединение к X, Y или D;

Y представляет собой самоуничтожающийся фрагмент, не самоуничтожающийся высвобождаемый фрагмент или нерасщепляемый фрагмент;

X представляет собой C_1-C_6 алкилен или 3-6-членный гетероалкилен;

L необязательно замещен ПЭГ-звеном от ПЭГ1 до ПЭГ72.

310. Конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), имеющий структуру:

$Ab-(L-D)_p$

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

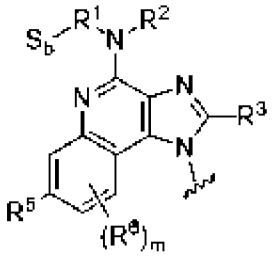
Ab представляет собой антитело;

где каждый D конъюгирован с линкером (L);

где каждый L ковалентно присоединен к Ab посредством атома серы остатка цистеина или ϵ-аминогруппы остатка лизина;

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

каждый D имеет структуру формулы (XI):



(XI)

или ее фармацевтически приемлемой соли;

где:

〰 представляет ковалентное присоединение к L;

R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкокситиокарбонила, C_1-C_6 карбамоила, C_1-C_6 амидина, C_1-C_6 сульфона и C_1-C_6 тиона; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алкокситиокарбонил, C_1-C_6 карбамоил, C_1-C_6 амидин, C_1-C_6 сульфон и C_1-C_6 тион необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$; или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-NR^AR^B$, $-C(=O)NR^AR^B$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла; где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алканоил, C_1-C_6 алкоксикарбонил, C_1-C_6 алканоилокси, C_3-C_6 циклоалкил, фенил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксо, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и $-NR^AR^B$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)OR^F, -NO_2, -CN, -CF_3 -C(=O)NR^GR^H, -S(O_2)NR^GR^H, -N(R^I)-C(=O)R^J, -N(R^I)-S(O_2)R^K и SO_3R^K;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алканоила, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и -NR^AR^B;

нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^A и R^B независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^C выбран из группы, состоящей из водорода, фенила и C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного фенилом или 1-3 независимо выбранными галогенами;

каждый R^D, R^E, R^G и R^H независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкил(C_1-C_6 алкил)-, арила и арил(C_1-C_6 алкил)-; или R^D и R^E или R^G и R^H вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными C_1-C_6 алкилами;

R^F выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, арил(C_1-C_6 алкила)- и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алканоилокси, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_8 циклоалкила;

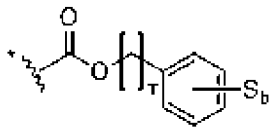
каждый R^I, R^J и R^K независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила; и

S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из фосфорила, сульфурила, нитро, C_5-C_9 моносахарида, C_{10}-C_{18} дисахарида и C_{15}-C_{27} трисахарида.

311. ADC по п. 310, где R^1 представляет собой гидролизуемую группу, выбранную из группы, состоящей из C_1-C_6 алкоксикарбонила и C_1-C_6 карбамоила; где каждый C_1-C_6 алкоксикарбонил и C_1-C_6 карбамоил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, сульфгидрила, циано, оксиранила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио и -NR^AR^B.

312. ADC по п. 310 или п. 311, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкоксикарбонил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила, C_1-C_6 алкокси и -NR^AR^B.

313. ADC по любому из пп. 310-312, где S_b представляет собой солюбилизирующую группу, выбранную из группы, состоящей из C_5-C_9 моносахарида и C_{10}-C_{18} дисахарида.

314. ADC по любому из пп. 310-313, где R^1-S_b представляет собой  , где нижний индекс T равен 1-6.

315. ADC по любому из пп. 310-314, где R^2 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

316. ADC по любому из пп. 310-315, где R^3 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла.

317. ADC по любому из пп. 310-316, где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил.

318. ADC по любому из пп. 310-317, где R^5 имеет pH не более чем около 7,0, дипольный момент по меньшей мере около 2,0 дебай или оба.

319. ADC по любому из пп. 310-318, где R^5 выбран из группы, состоящей из -C(=O)OH, -NO_2, -CN, -CF_3 и -S(O_3)H.

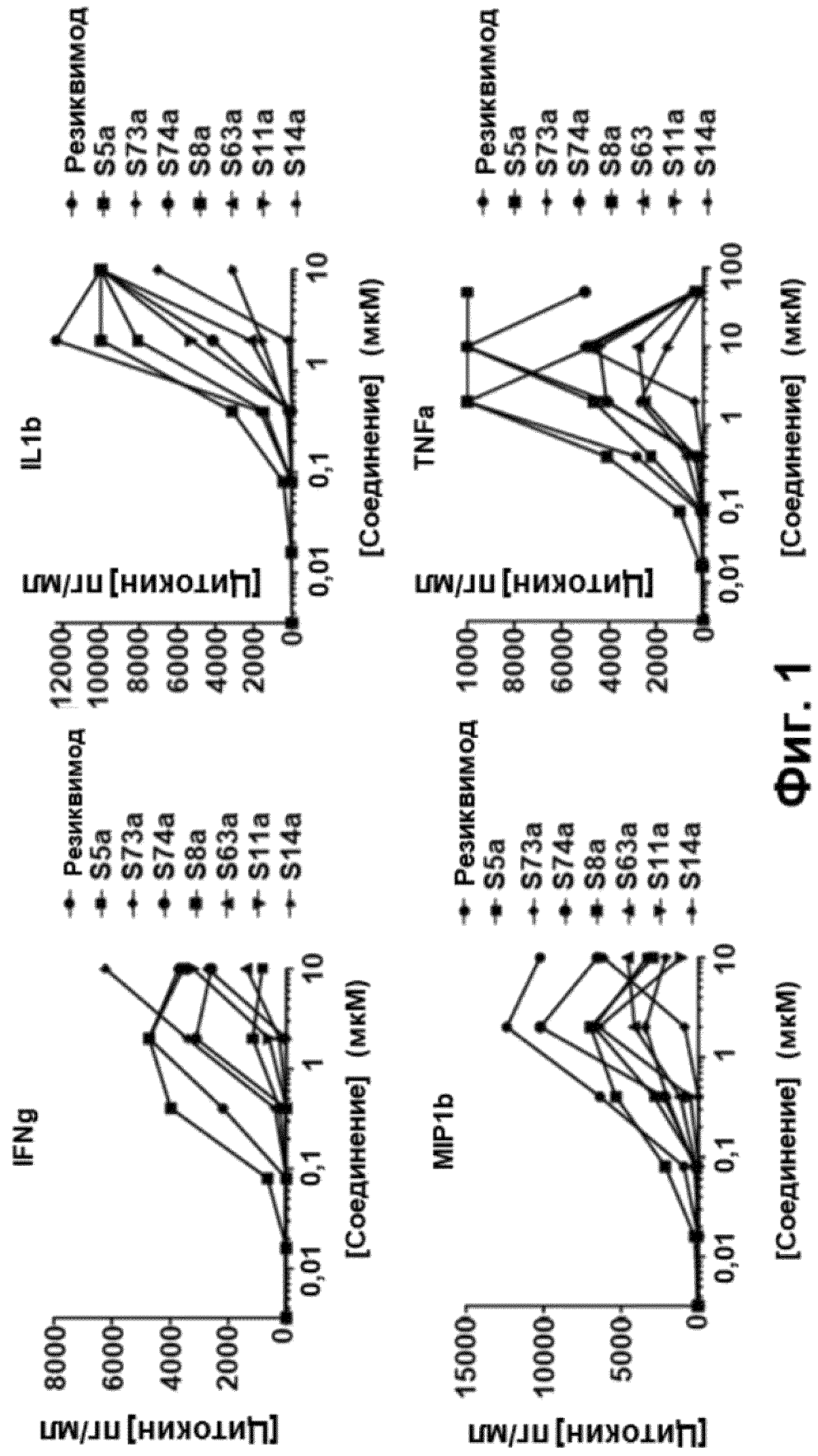
320. ADC по любому из пп. 310-319, где R^5 представляет собой -C(=O)OR^K.

321. ADC по любому из пп. 310-320, где нижний индекс m равен 0.

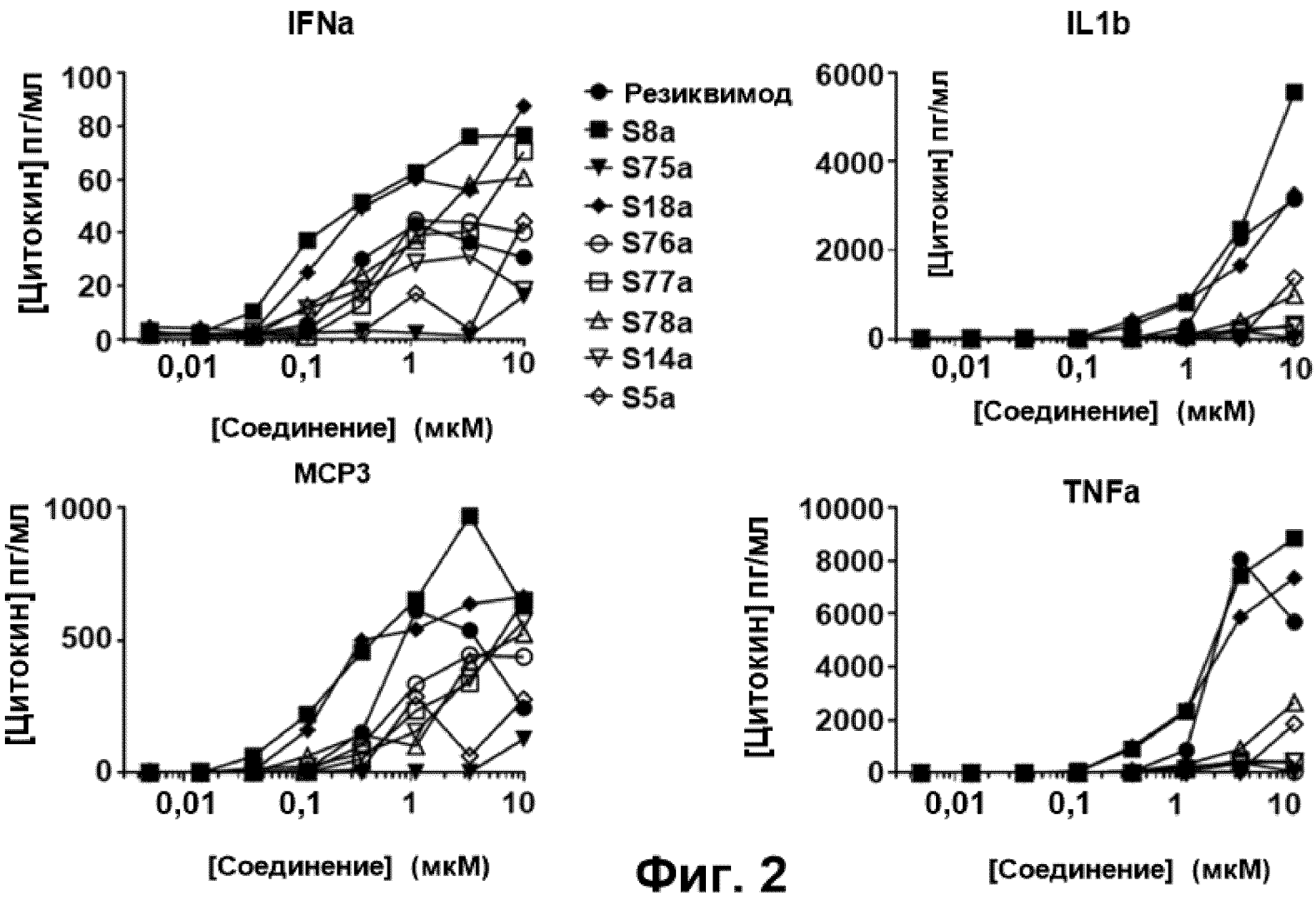
322. ADC по любому из пп. 310-320, где линкер (L) содержит расщепляемую группу.

323. ADC по п. 322, где расщепляемая группа содержит гликозидную связь, пептидную связь, карбамат или четвертичный амин.

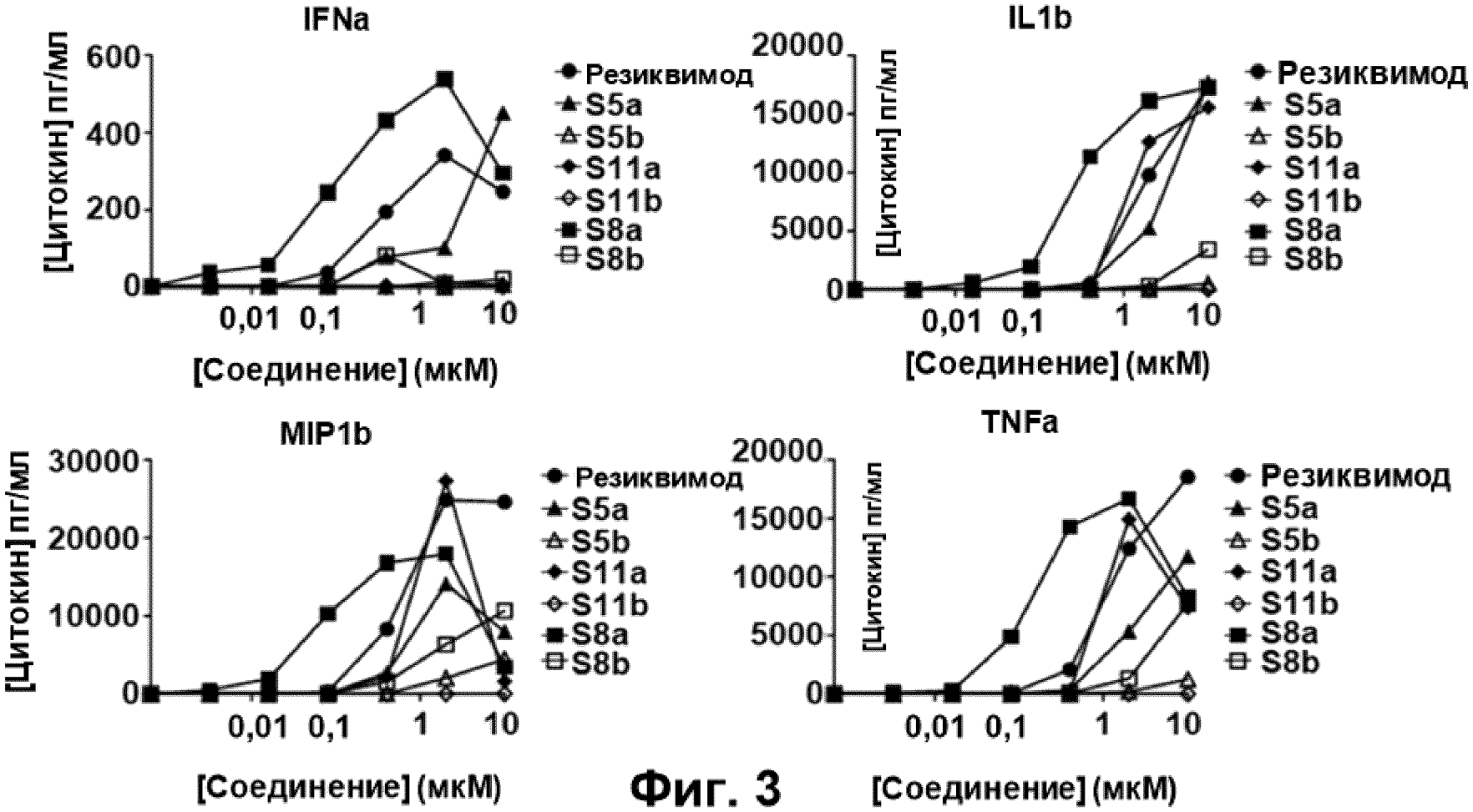
По доверенности


IFNg
IL1b
TNFa
MIP1b
[Цитокин] пг/мл
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5a
S73a
S74a
S8a
S63a
S11a
S14a
S63
0
0,01
0,1
1
10
100
2000
4000
6000
8000
10000
12000
15000

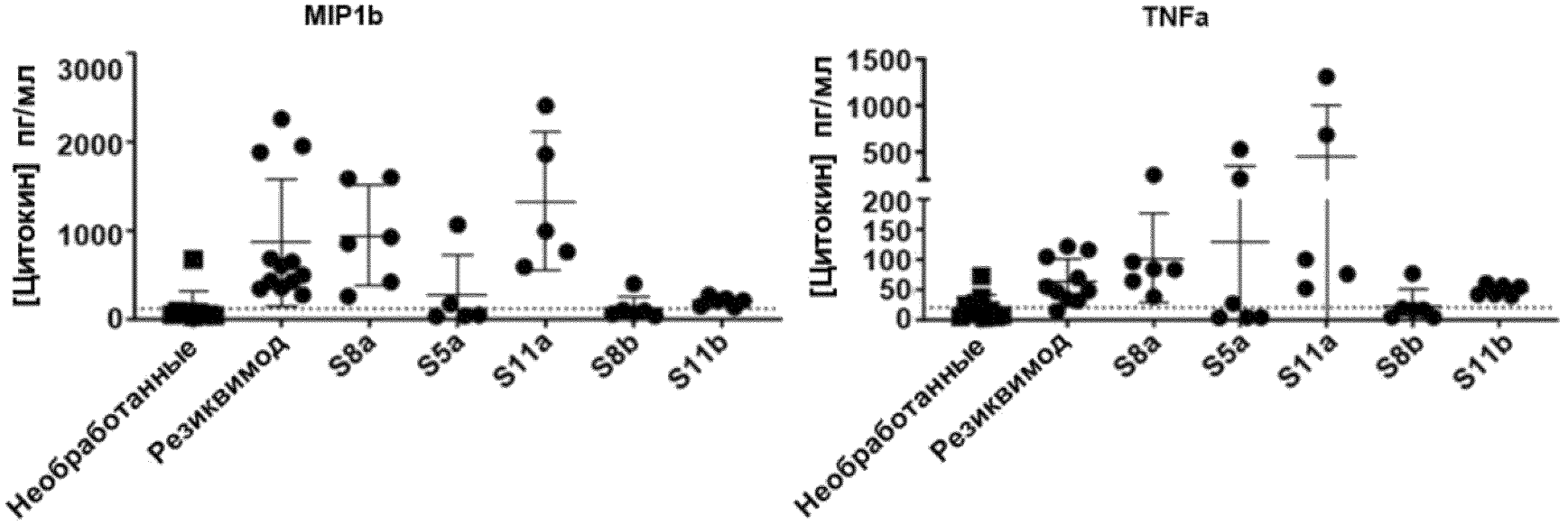
Фиг. 1


IFNa
[Цитокин] пг/мл
100
80
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S8a
S75a
S18a
S76a
S77a
S78a
S14a
S5a
IL1b
6000
4000
2000
MCP3
1000
500
TNFa
10000
8000

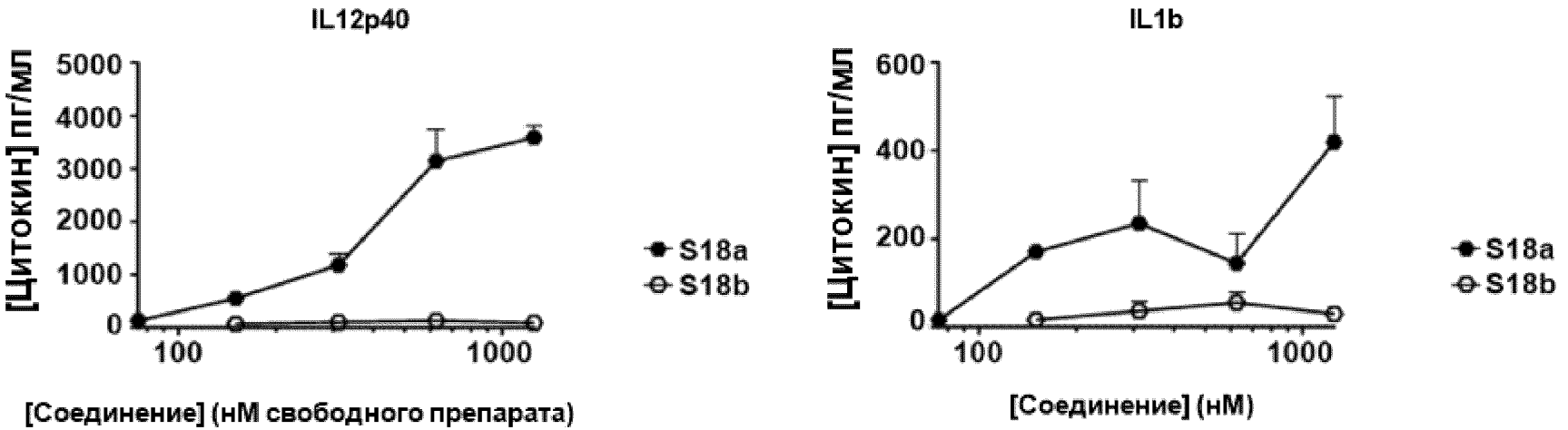
Фиг. 2


IFNa
[Цитокин] пг/мл
600
400
200
0
0,01
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5a
S5b
S11a
S11b
S8a
S8b
IL1b
[Цитокин] пг/мл
20000
15000
10000
5000
0
0,01
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5a
S5b
S11a
S11b
S8a
S8b
MIP1b
[Цитокин] пг/мл
30000
20000
10000
0
0,01
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5a
S5b
S11a
S11b
S8a
S8b
TNFa
[Цитокин] пг/мл
20000
15000
10000
5000
0
0,01
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5a
S5b
S11a
S11b
S8a
S8b

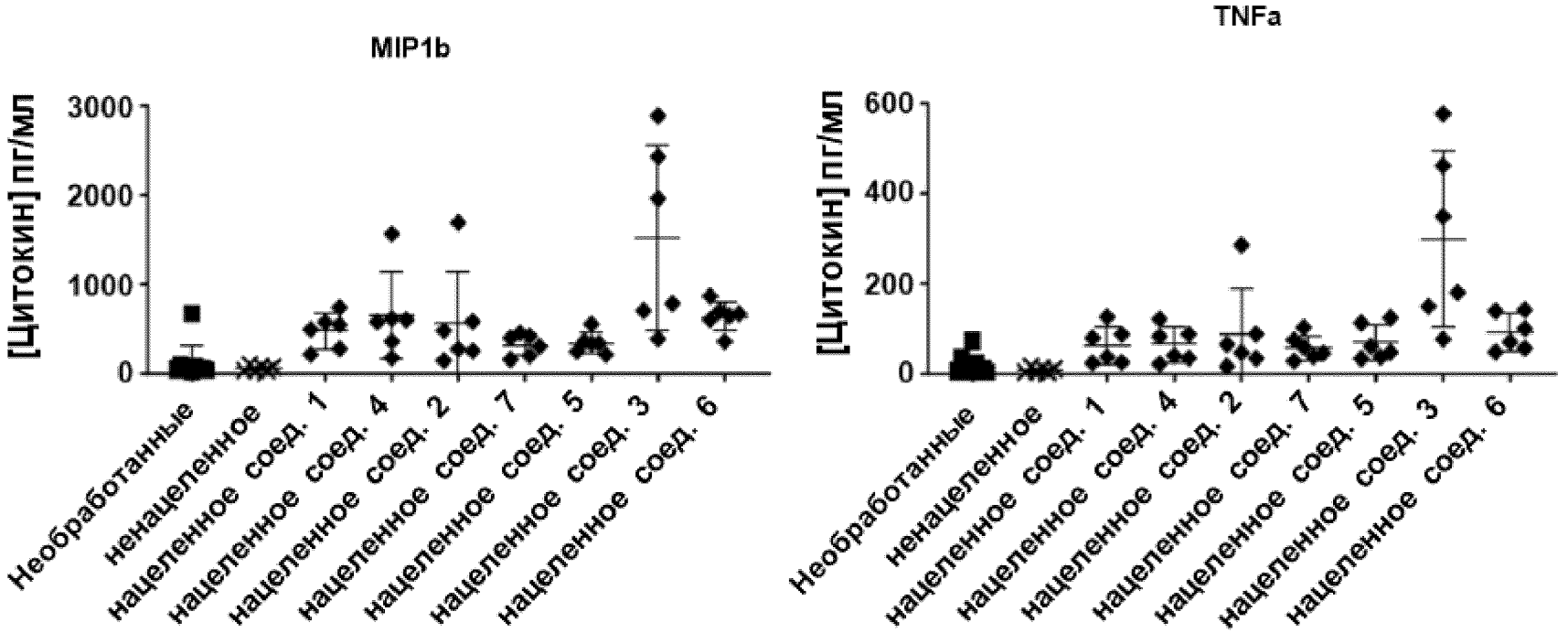
Фиг. 3


MIP1b
[Цитокин] пг/мл
3000
2000
1000
0
Необработанные
Резиквимод
S8a
S5a
S11a
S8b
S11b
TNFa
[Цитокин] пг/мл
1500
1000
500
200
150
100
50
0
Необработанные
Резиквимод
S8a
S5a
S11a
S8b
S11b

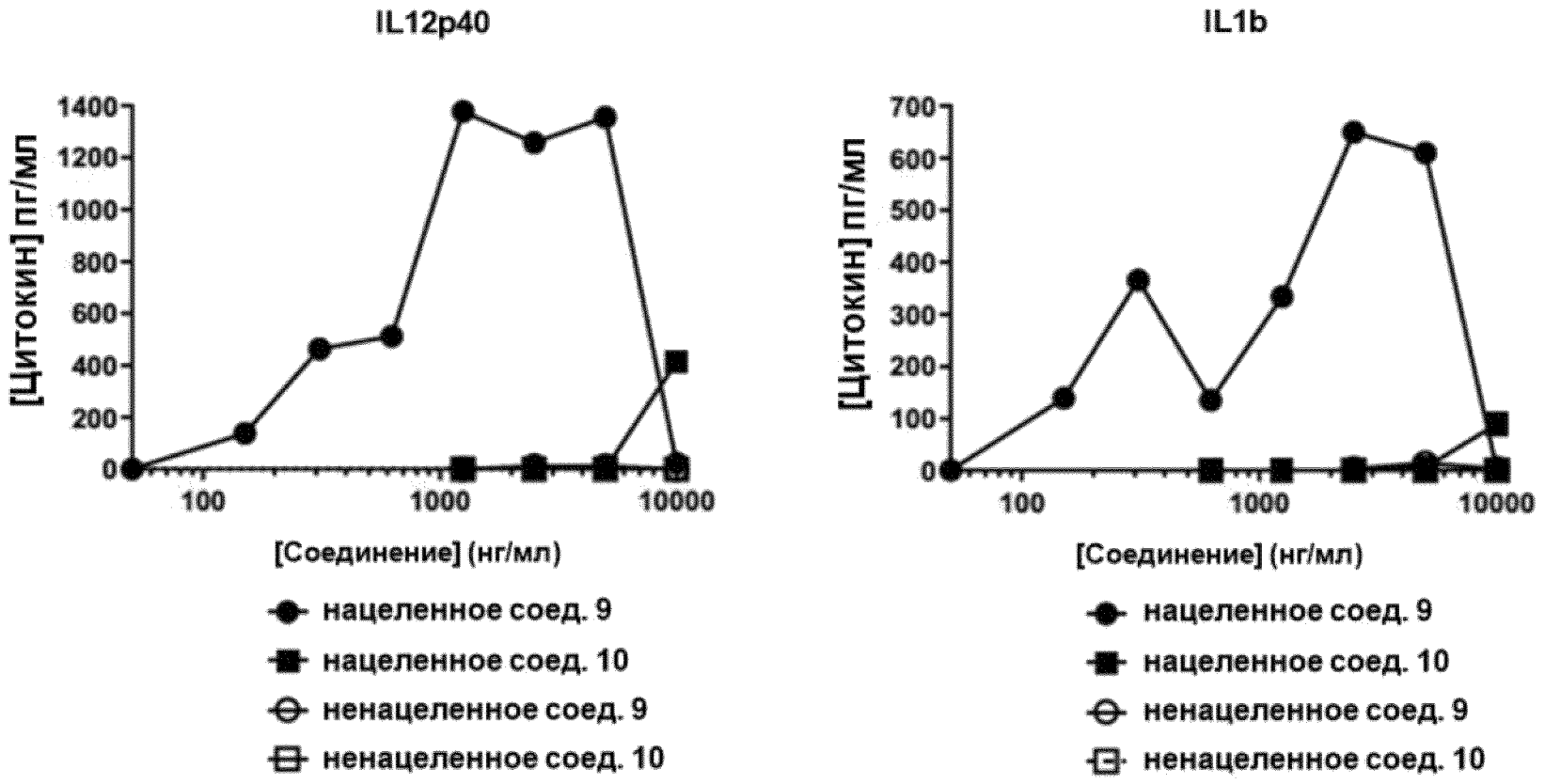
Фиг. 4


IL12p40
[Цитокин] пг/мл
5000
4000
3000
2000
1000
0
100
1000
[Соединение] (нМ свободного препарата)
S18a
S18b
IL1b
[Цитокин] пг/мл
600
400
200
0
100
1000
[Соединение] (нМ)
S18a
S18b

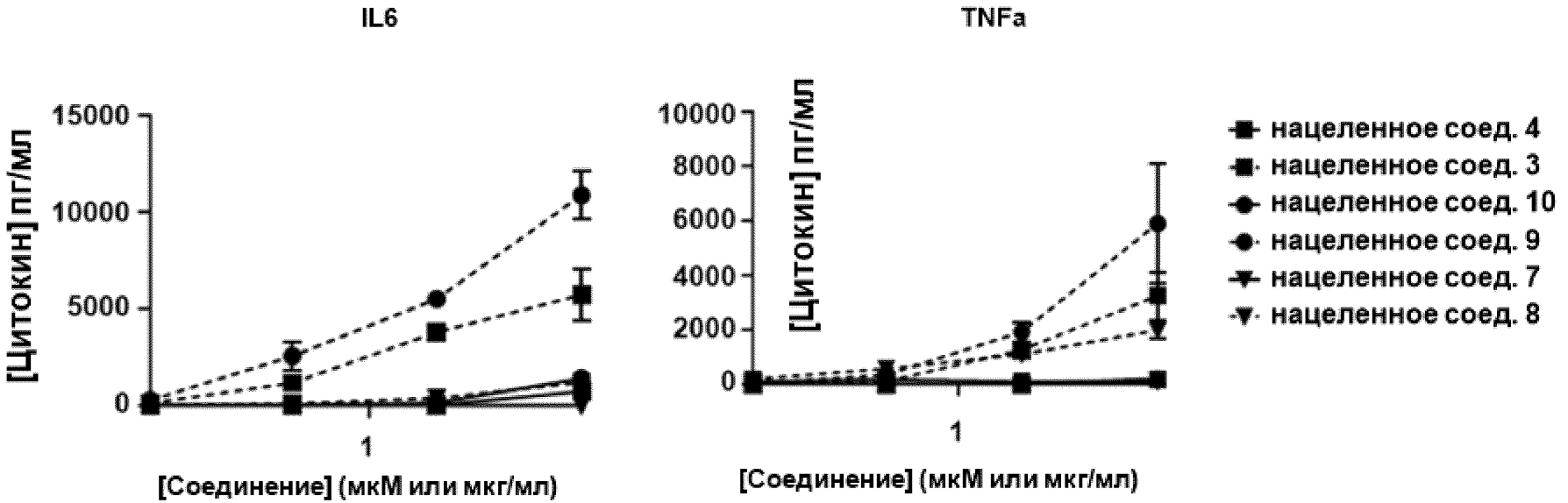
Фиг. 5


MIP1b
[Цитокин] пг/мл
3000
2000
1000
0
Необработанные
ненацеленное
нацеленное соед. 1
нацеленное соед. 4
нацеленное соед. 2
нацеленное соед. 7
нацеленное соед. 5
нацеленное соед. 3
нацеленное соед. 6
TNFa
[Цитокин] пг/мл
600
400
200
0
Необработанные
ненацеленное
нацеленное соед. 1
нацеленное соед. 4
нацеленное соед. 2
нацеленное соед. 7
нацеленное соед. 5
нацеленное соед. 3
нацеленное соед. 6

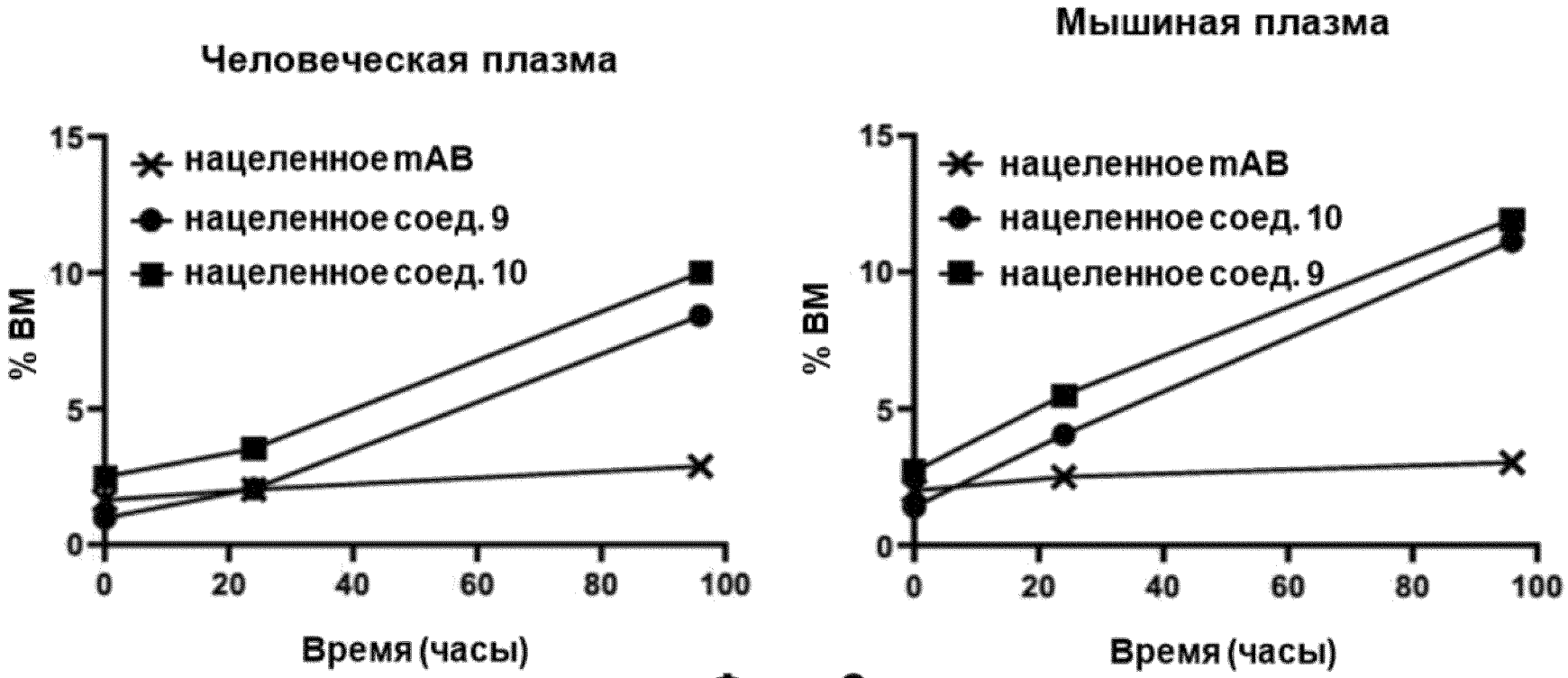
Фиг. 6


IL12p40
[Цитокин] пг/мл
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
100
1000
10000
[Соединение] (нг/мл)
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 10
ненацеленное соед. 9
ненацеленное соед. 10
IL1b
[Цитокин] пг/мл
700
600
500
400
300
200
100
0
100
1000
10000
[Соединение] (нг/мл)
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 10
ненацеленное соед. 9
ненацеленное соед. 10

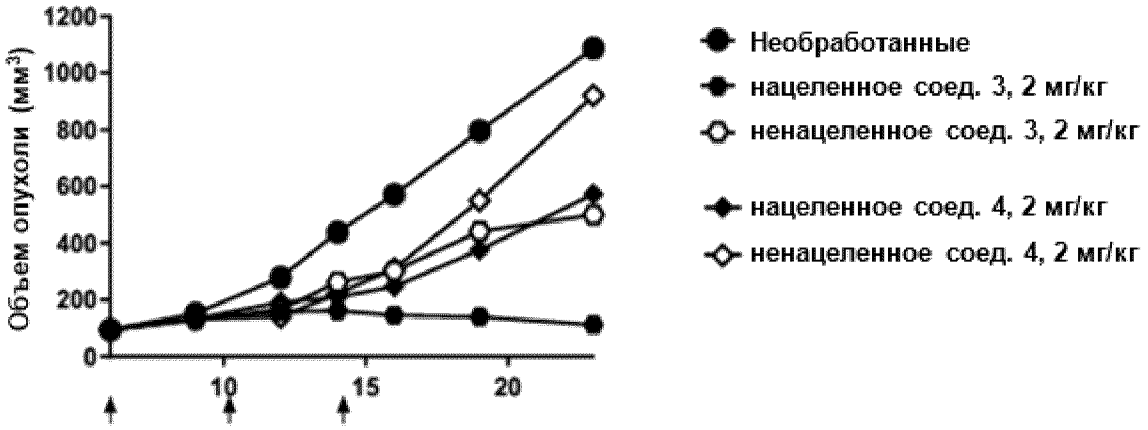
Фиг. 7

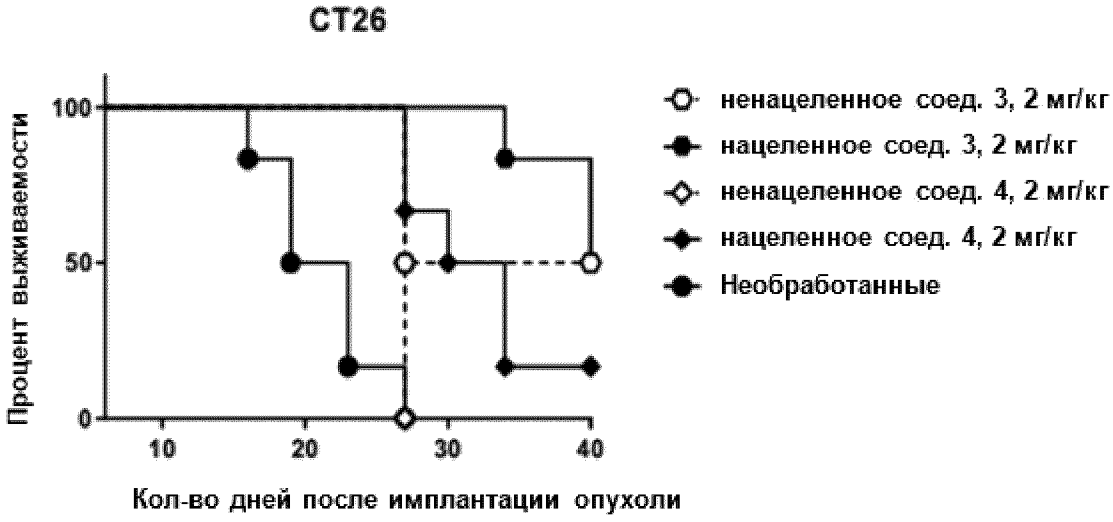

IL6
TNFa
[Цитокин] пг/мл
15000
10000
5000
0
10000
8000
6000
4000
2000
0
1
1
[Соединение] (мкМ или мкг/мл)
[Соединение] (мкМ или мкг/мл)
нацеленное соед. 4
нацеленное соед. 3
нацеленное соед. 10
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 7
нацеленное соед. 8

Фиг. 8

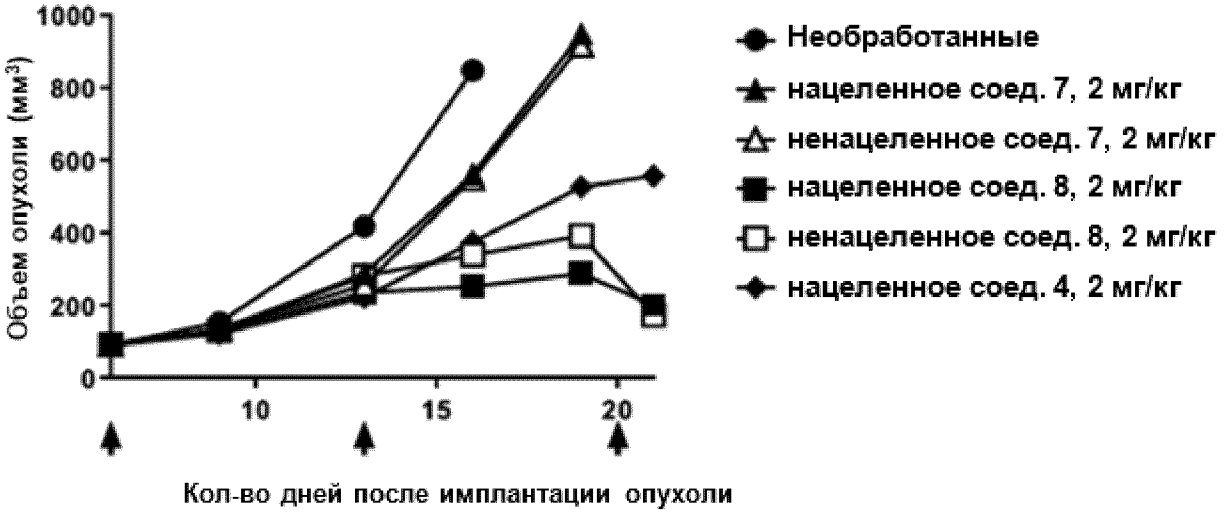

Человеческая плазма
нацеленное mAB
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 10
% ВМ
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
Время (часы)
Мышиная плазма
нацеленное mAB
нацеленное соед. 10
нацеленное соед. 9
% ВМ
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
Время (часы)

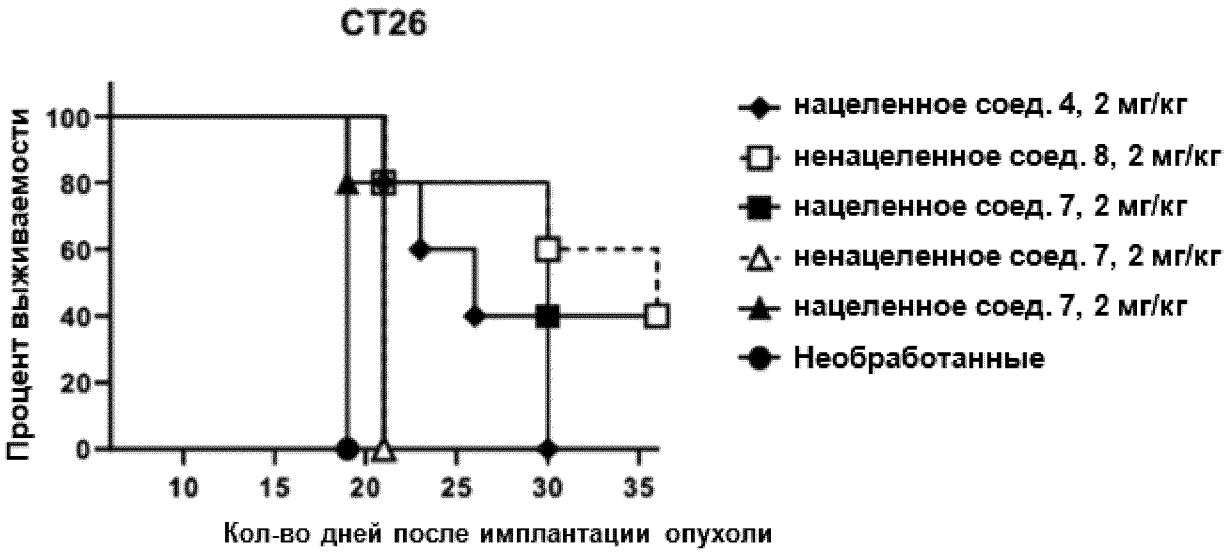
Фиг. 9


1200
1000
800
600
400
200
0
Объем опухоли (мм³)
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 3, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 3, 2 мг/кг
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 4, 2 мг/кг

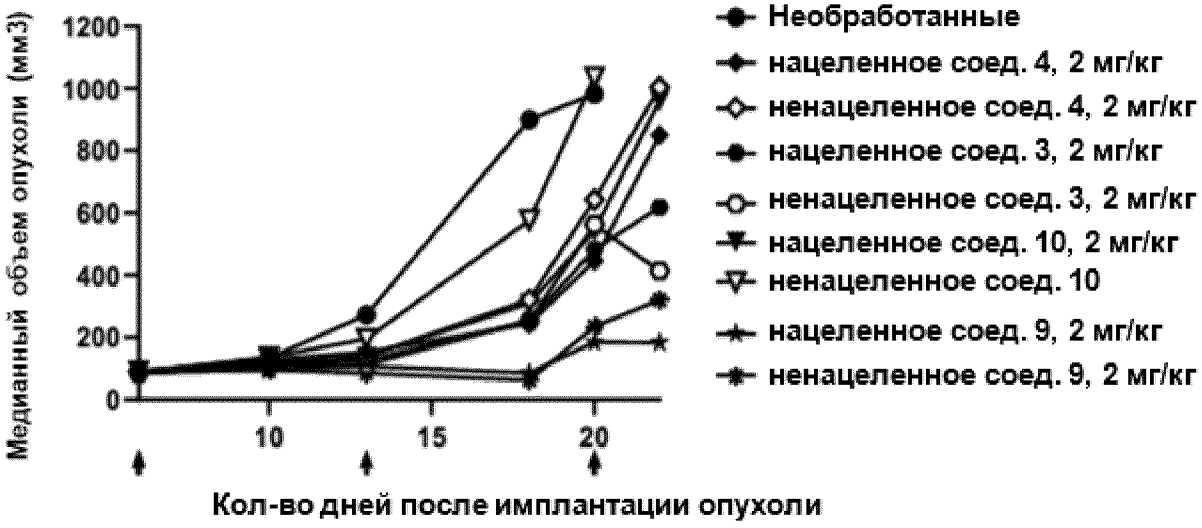

CT26
100
50
0
Процент выживаемости
10
20
30
40
Кол-во дней после имплантации опухоли
ненацеленное соед. 3, 2 мг/кг
нацеленное соед. 3, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 4, 2 мг/кг
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг
Необработанные

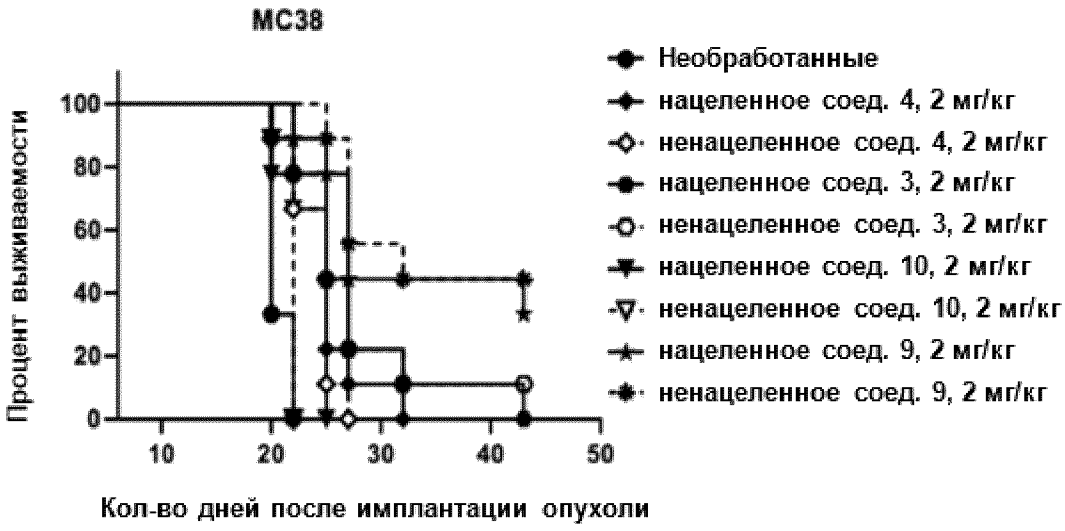
Фиг. 10


1000
800
600
400
200
0
Объем опухоли (мм³)
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 7, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 7, 2 мг/кг
нацеленное соед. 8, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 8, 2 мг/кг
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг


CT26
100
80
60
40
20
0
Процент выживаемости
10
15
20
25
30
35
Кол-во дней после имплантации опухоли
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 8, 2 мг/кг
нацеленное соед. 7, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 7, 2 мг/кг
нацеленное соед. 7, 2 мг/кг
Необработанные

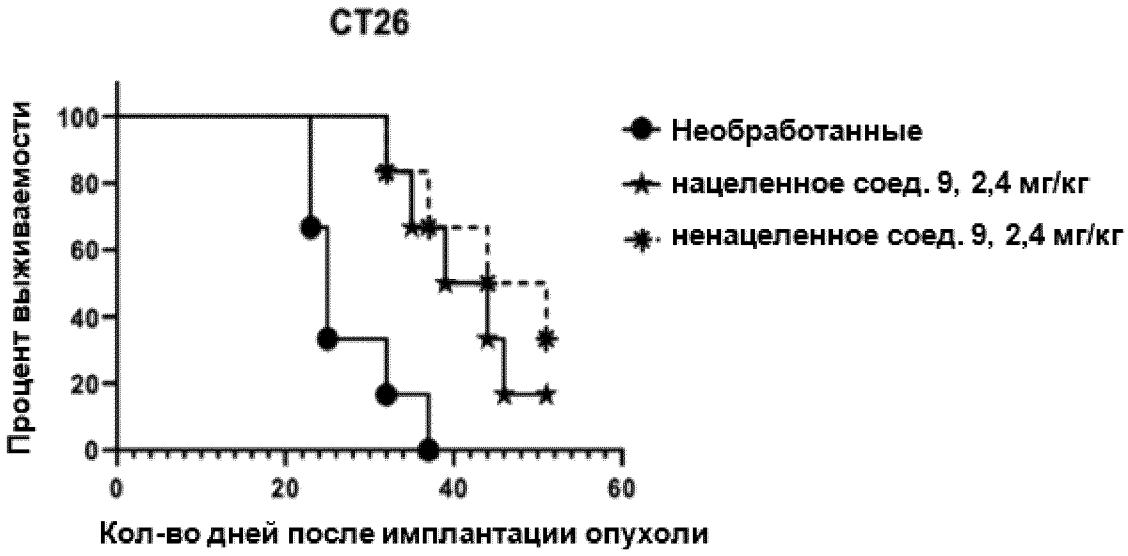
Фиг. 11


Медианный объем опухоли (мм3)
1200
1000
800
600
400
200
0
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 4, 2 мг/кг
нацеленное соед. 3, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 3, 2 мг/кг
нацеленное соед. 10, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 10
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг

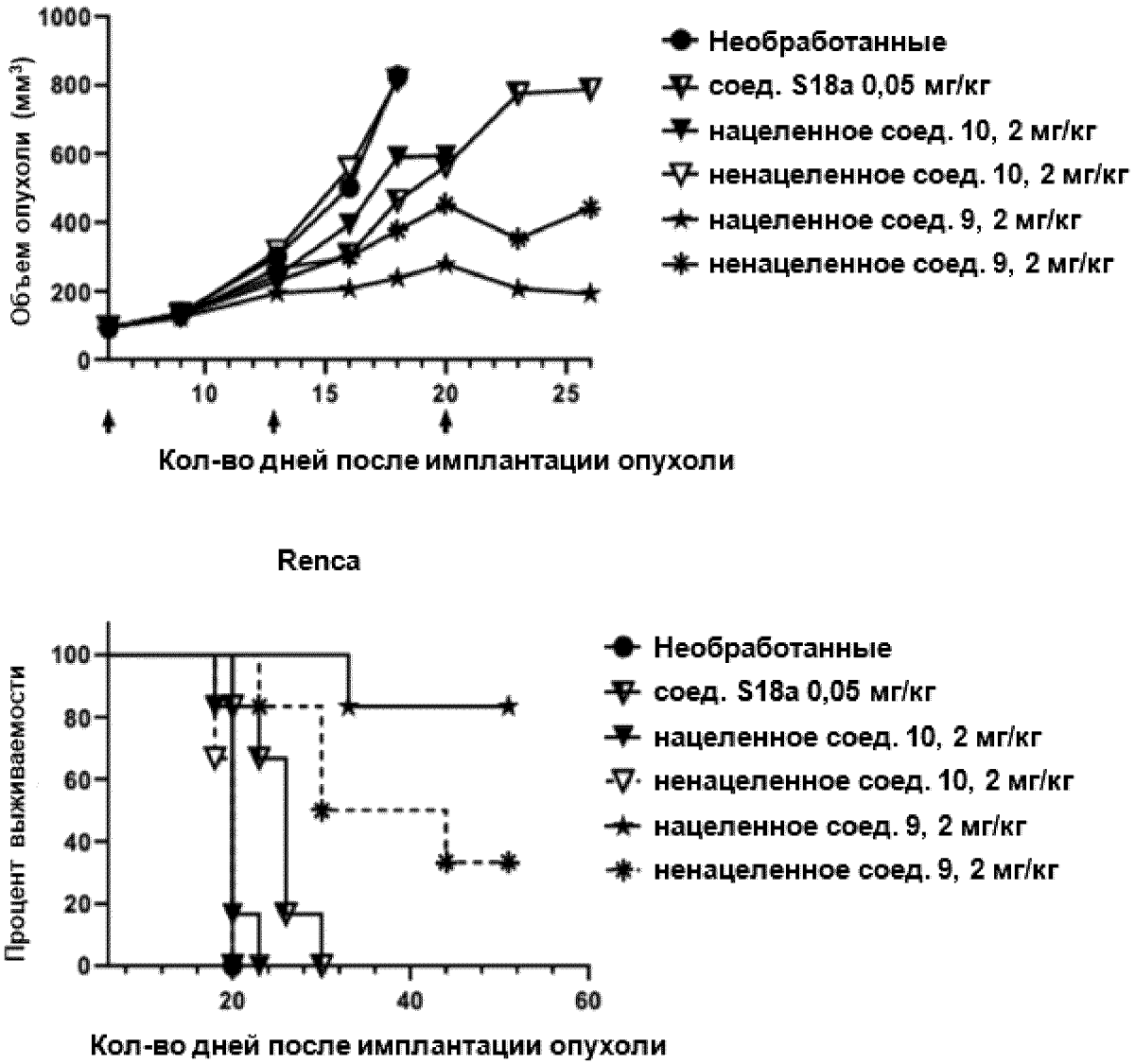

MC38
Процент выживаемости
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 4, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 4, 2 мг/кг
нацеленное соед. 3, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 3, 2 мг/кг
нацеленное соед. 10, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 10, 2 мг/кг
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг

Фиг. 12

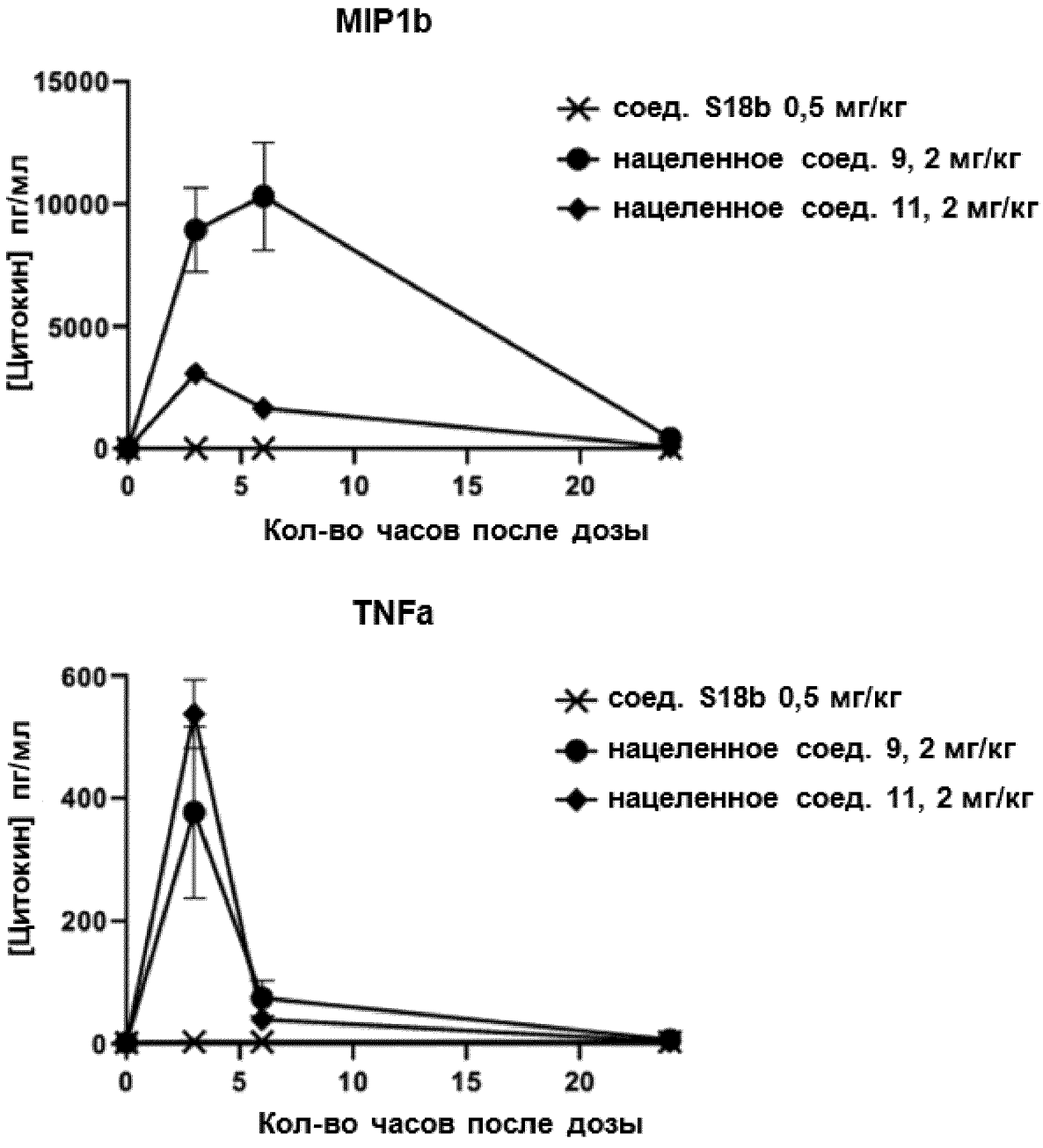
2000
1500
1000
500
0
Объем опухоли (мм³)
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 9, 2,4 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2,4 мг/кг


CT26
100
80
60
40
20
0
Процент выживаемости
0
20
40
60
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
нацеленное соед. 9, 2,4 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2,4 мг/кг

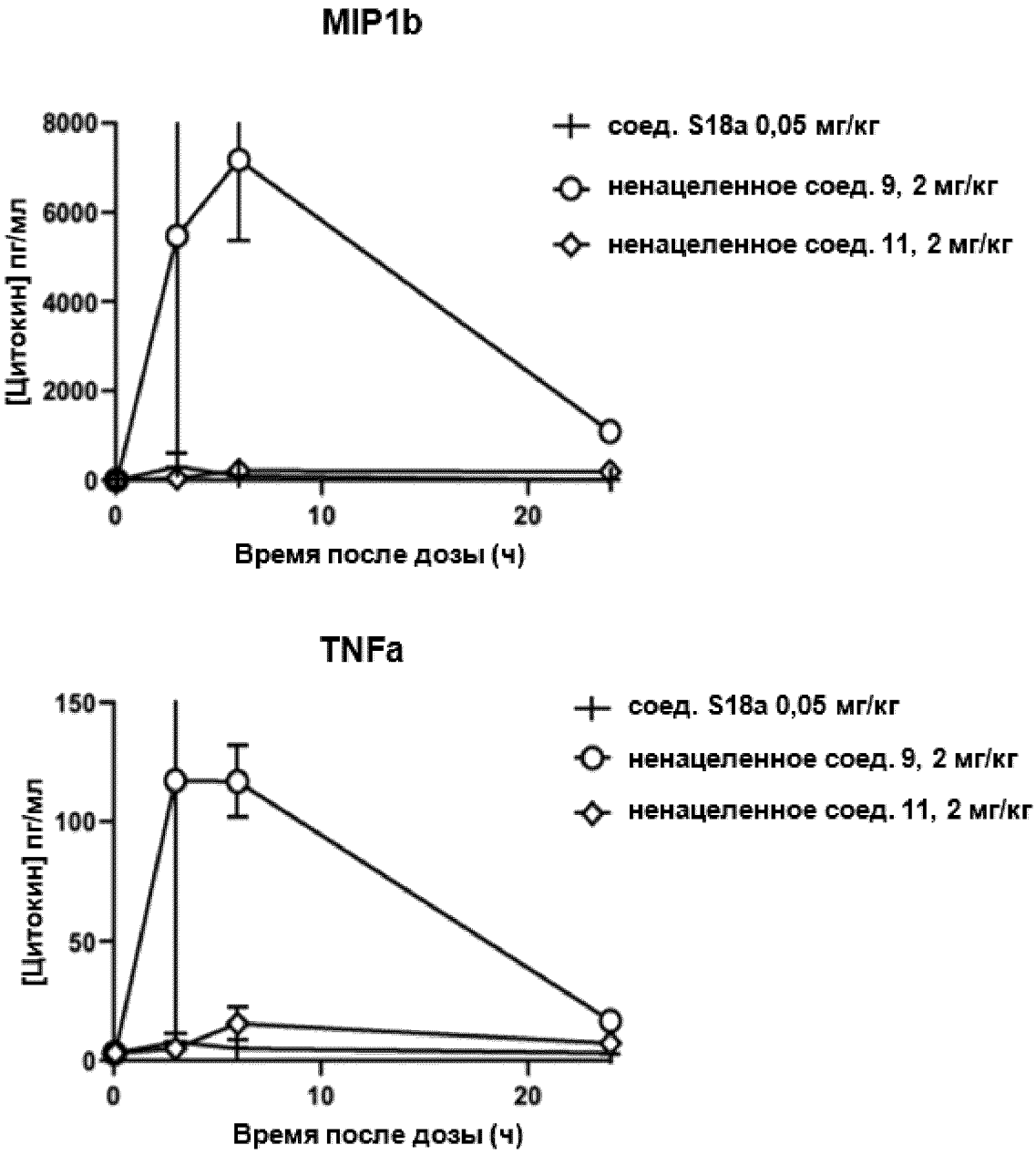
Фиг. 13


Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
10
15
20
25
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
соед. S18a 0,05 мг/кг
нацеленное соед. 10, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 10, 2 мг/кг
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
Renca
Процент выживаемости
100
80
60
40
20
0
20
40
60
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
соед. S18a 0,05 мг/кг
нацеленное соед. 10, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 10, 2 мг/кг
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг

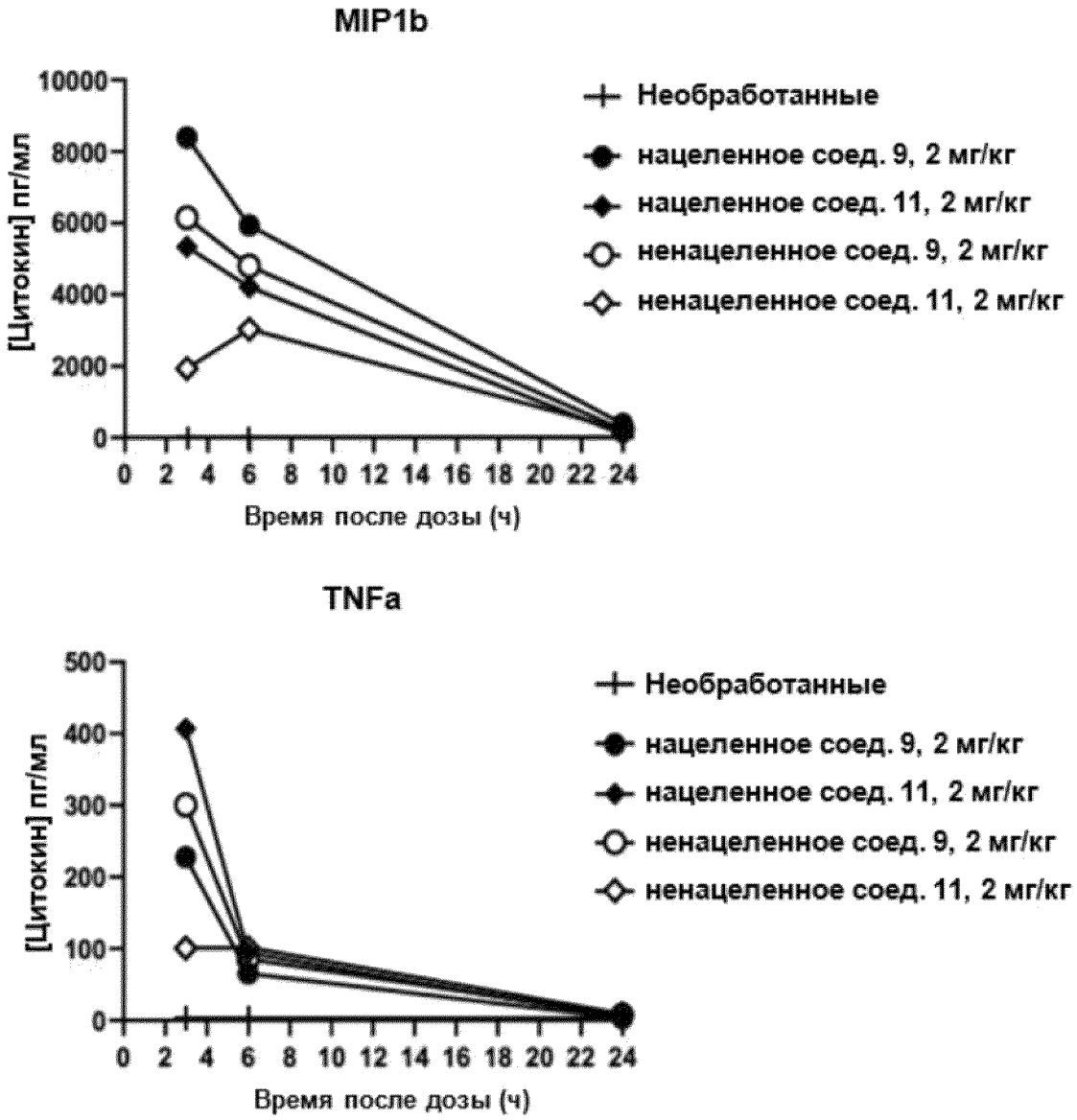
Фиг. 14


MIP1b
15000
10000
5000
0
[Цитокин] пг/мл
0
5
10
15
20
Кол-во часов после дозы
соед. S18b 0,5 мг/кг
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
TNFa
600
400
200
0
[Цитокин] пг/мл
0
5
10
15
20
Кол-во часов после дозы
соед. S18b 0,5 мг/кг
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг

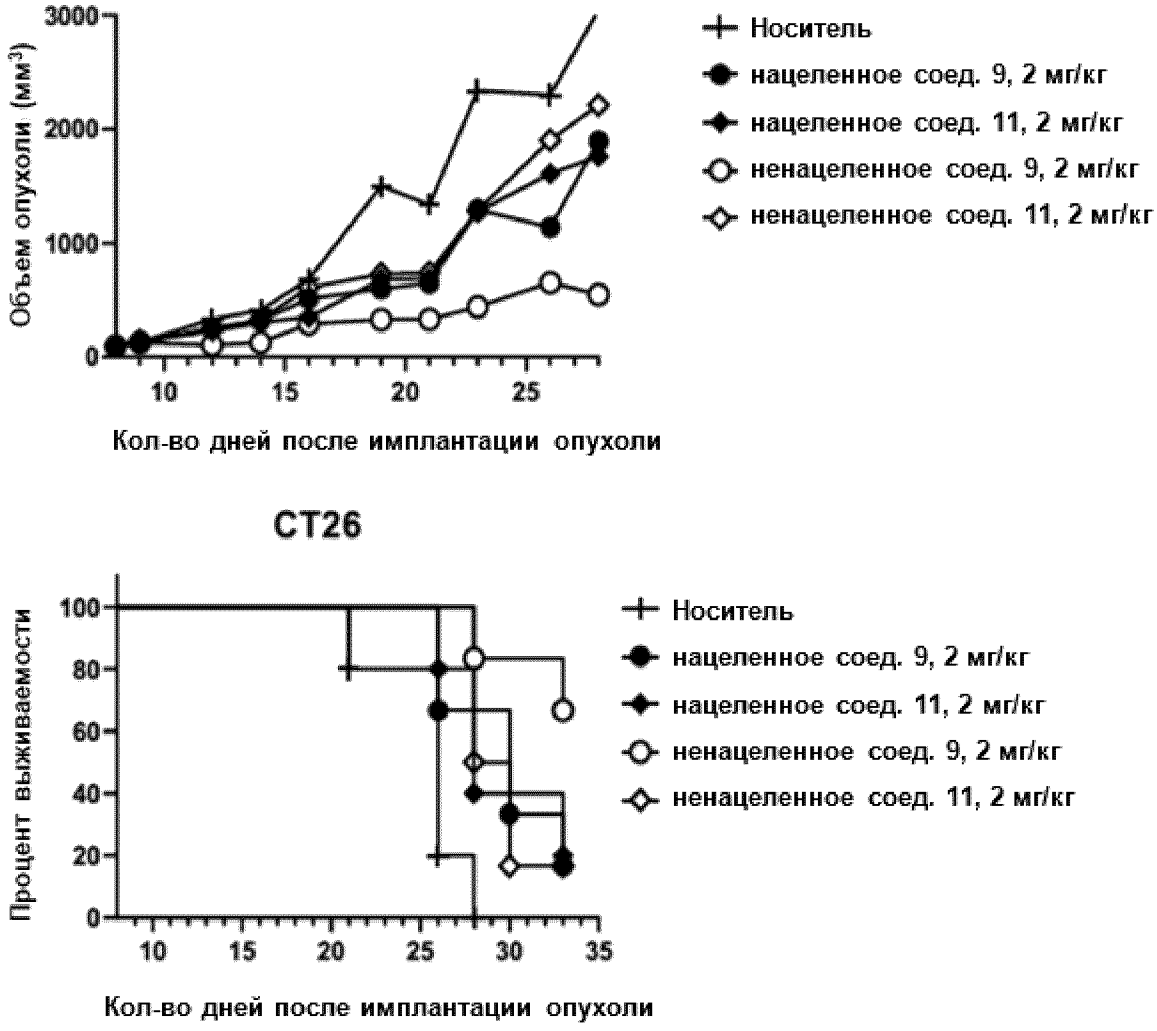
Фиг. 15


MIP1b
[Цитокин] пг/мл
8000
6000
4000
2000
0
0
10
20
Время после дозы (ч)
соед. S18a 0,05 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг
TNFa
[Цитокин] пг/мл
150
100
50
0
0
10
20
Время после дозы (ч)
соед. S18a 0,05 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг

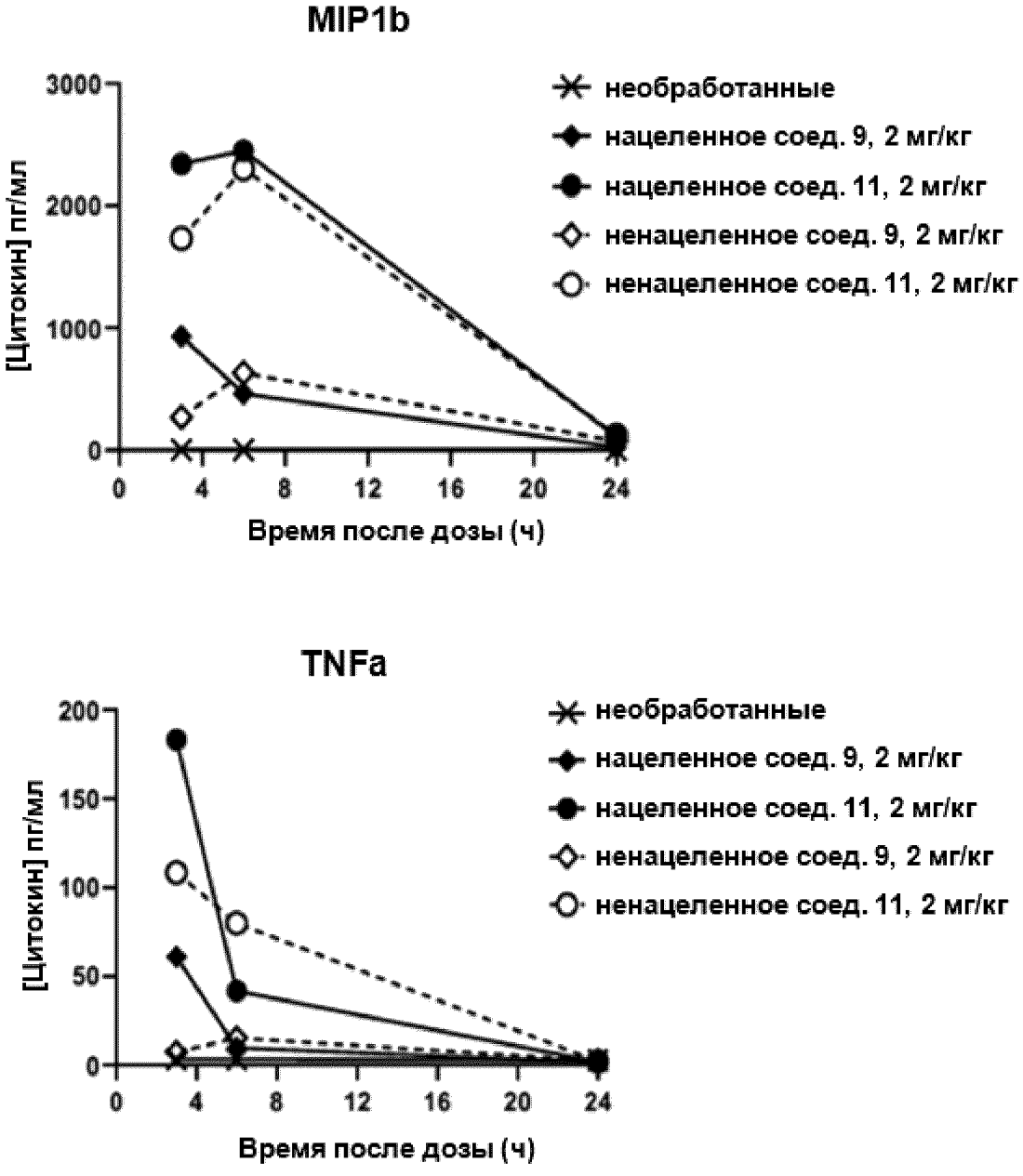
Фиг. 16


MIP1b
[Цитокин] пг/мл
10000
8000
6000
4000
2000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Время после дозы (ч)
Необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг
TNFa
[Цитокин] пг/мл
500
400
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Время после дозы (ч)
Необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг

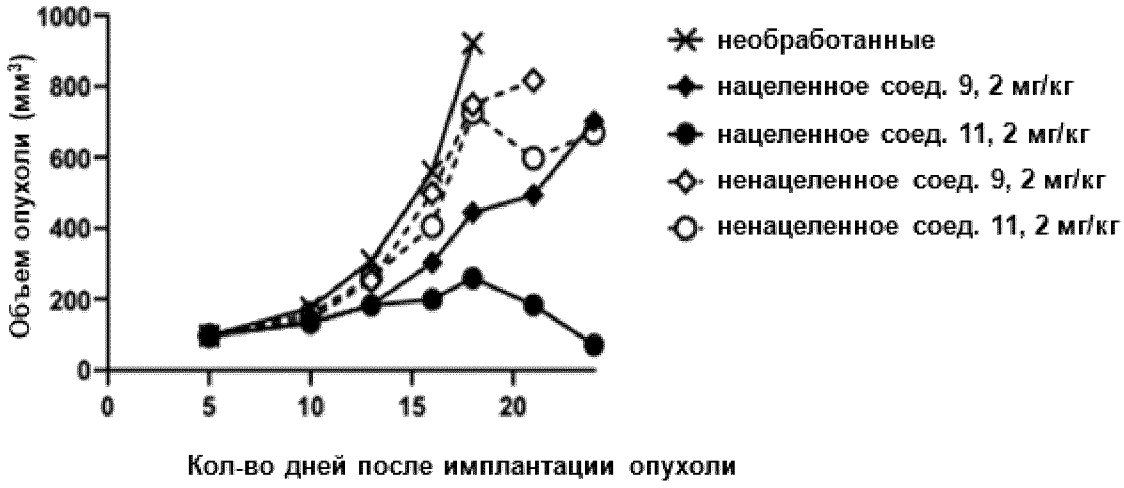
Фиг. 17

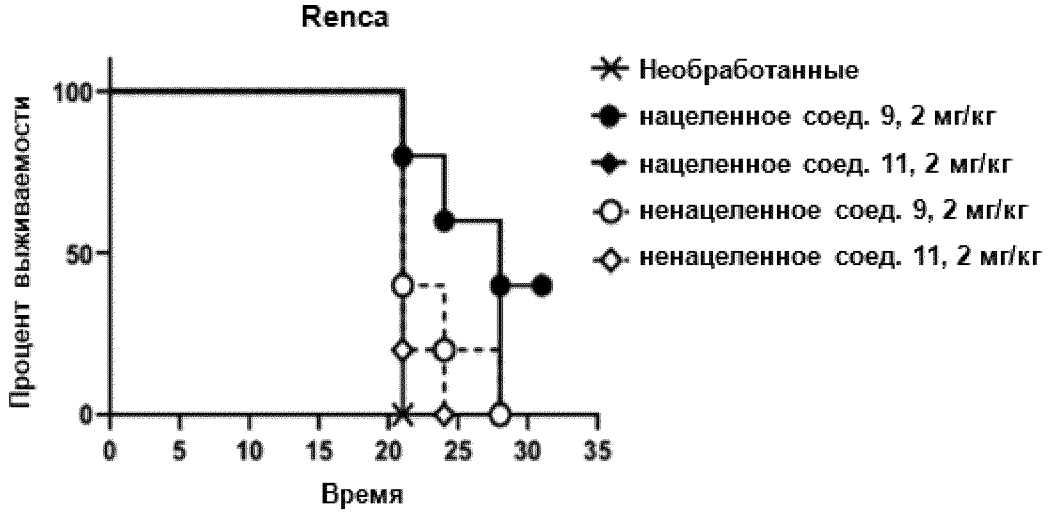

Объем опухоли (мм³)
3000
2000
1000
0
10
15
20
25
Кол-во дней после имплантации опухоли
Носитель
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг
CT26
Процент выживаемости
100
80
60
40
20
0
10
15
20
25
30
35
Кол-во дней после имплантации опухоли
Носитель
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг

Фиг. 18

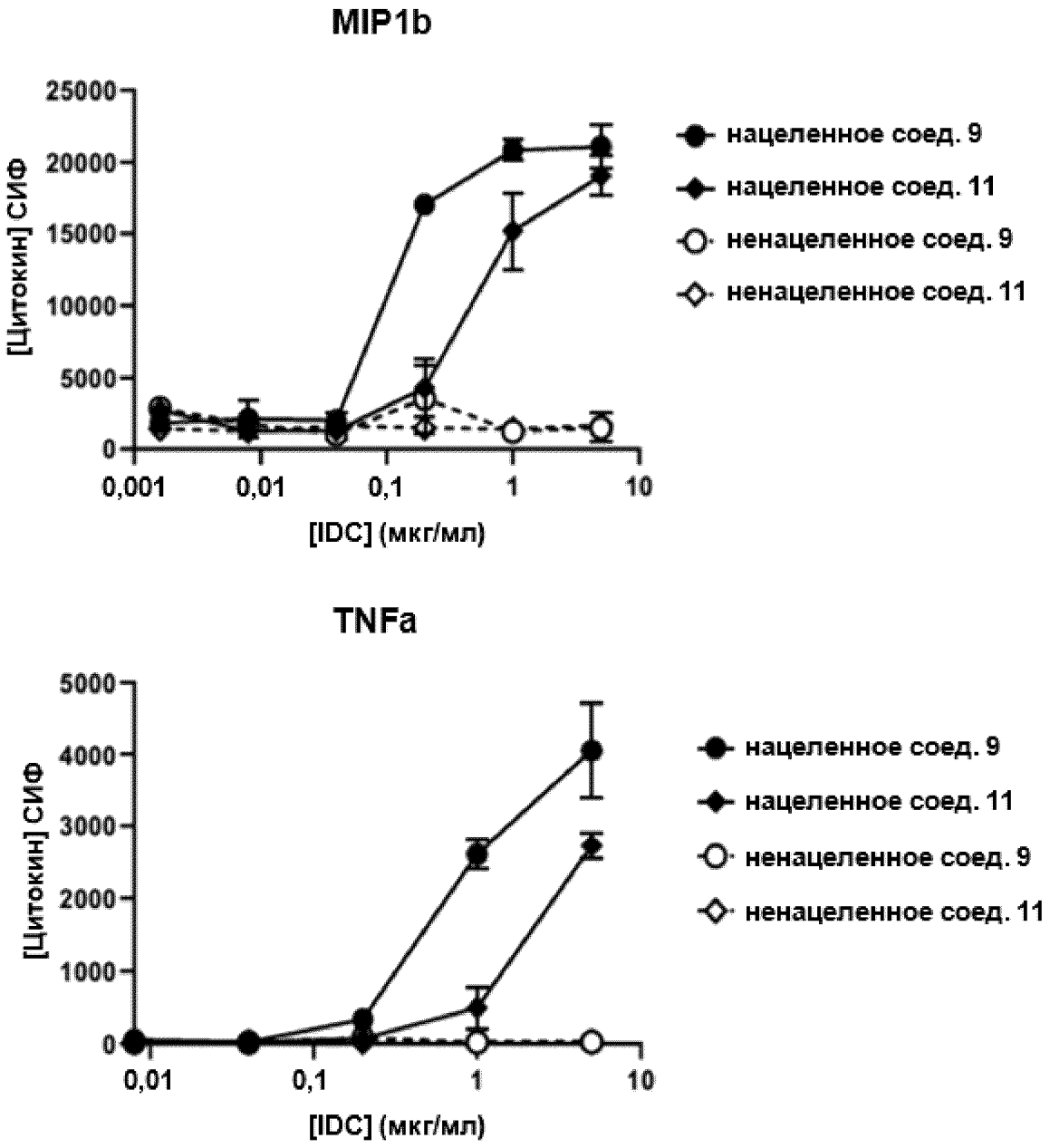

MIP1b
[Цитокин] пг/мл
3000
2000
1000
0
0
4
8
12
16
20
24
Время после дозы (ч)
необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг
TNFa
[Цитокин] пг/мл
200
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
Время после дозы (ч)
необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг

Фиг. 19

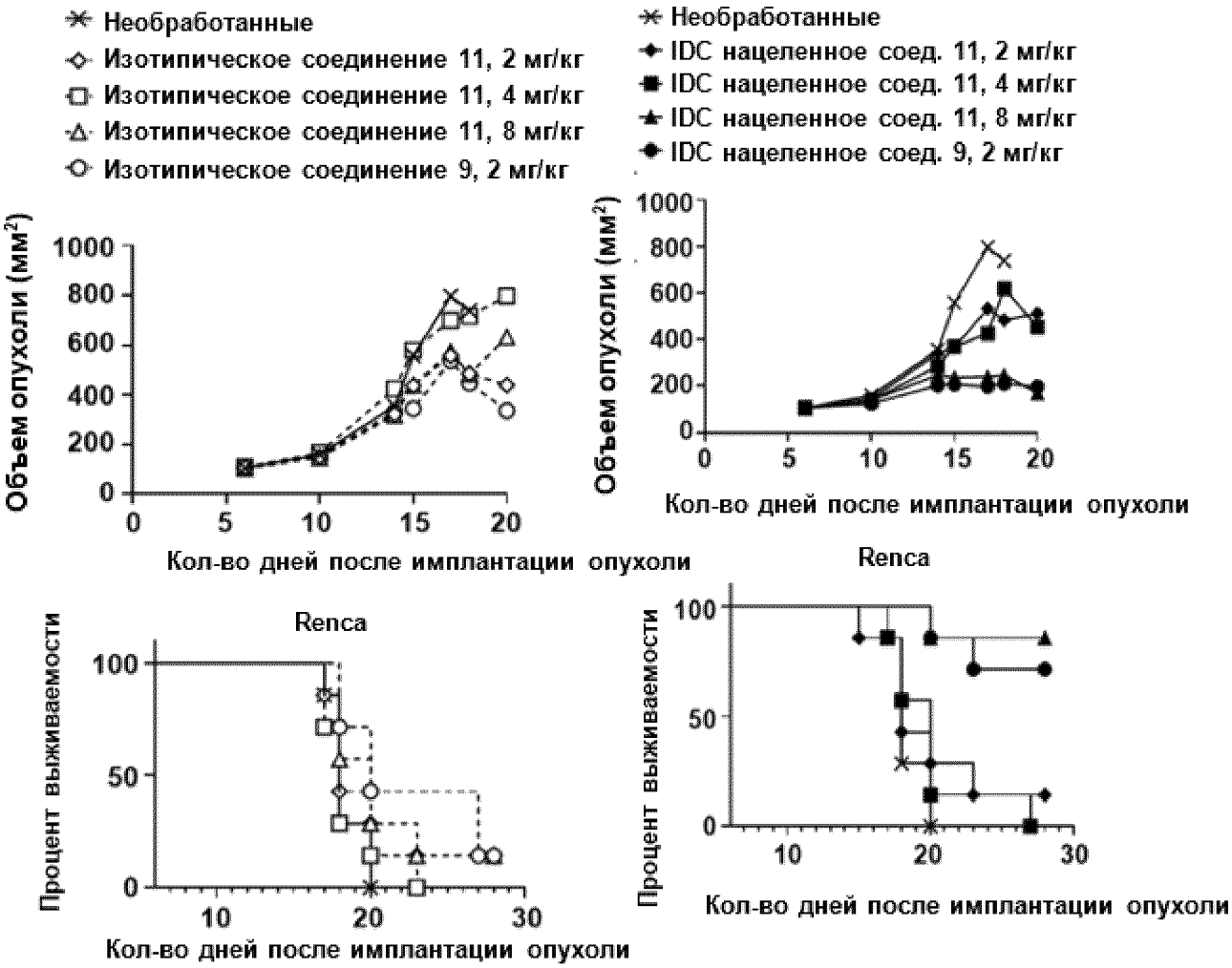

Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг


Renca
Процент выживаемости
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Время
Необработанные
нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 9, 2 мг/кг
ненацеленное соед. 11, 2 мг/кг

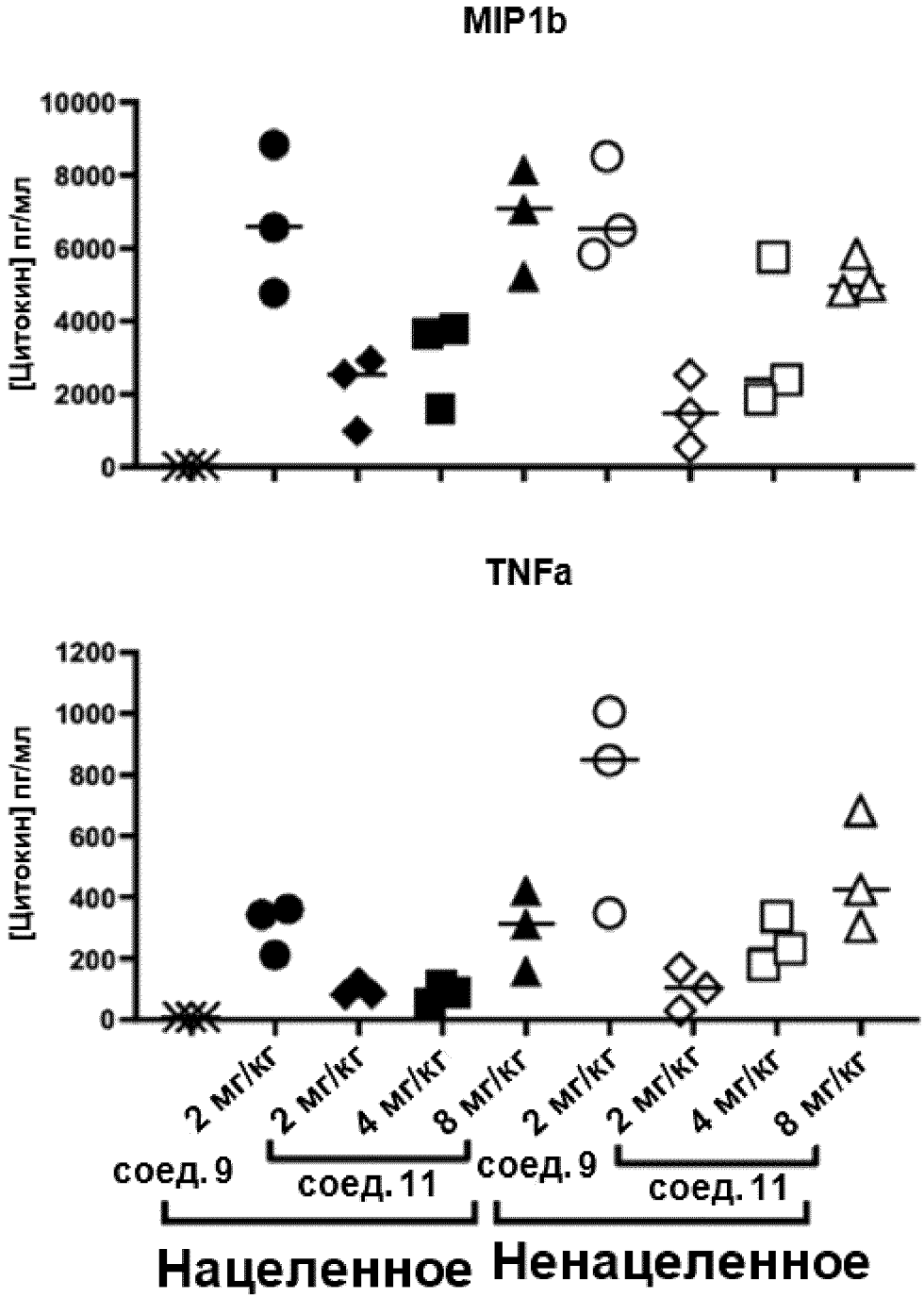
Фиг. 20


MIP1b
25000
20000
15000
10000
5000
0
[Цитокин] СИФ
0,001
0,01
0,1
1
10
[IDC] (мкг/мл)
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 11
ненацеленное соед. 9
ненацеленное соед. 11
TNFa
5000
4000
3000
2000
1000
0
[Цитокин] СИФ
0,01
0,1
1
10
[IDC] (мкг/мл)
нацеленное соед. 9
нацеленное соед. 11
ненацеленное соед. 9
ненацеленное соед. 11

Фиг. 21


Необработанные
Изотипическое соединение 11, 2 мг/кг
Изотипическое соединение 11, 4 мг/кг
Изотипическое соединение 11, 8 мг/кг
Изотипическое соединение 9, 2 мг/кг
Объем опухоли (мм²)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
IDC нацеленное соед. 11, 2 мг/кг
IDC нацеленное соед. 11, 4 мг/кг
IDC нацеленное соед. 11, 8 мг/кг
IDC нацеленное соед. 9, 2 мг/кг
Объем опухоли (мм²)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Renca
Процент выживаемости
100
50
0
10
20
30
Кол-во дней после имплантации опухоли
Renca
Процент выживаемости
100
50
0
10
20
30
Кол-во дней после имплантации опухоли

Фиг. 22

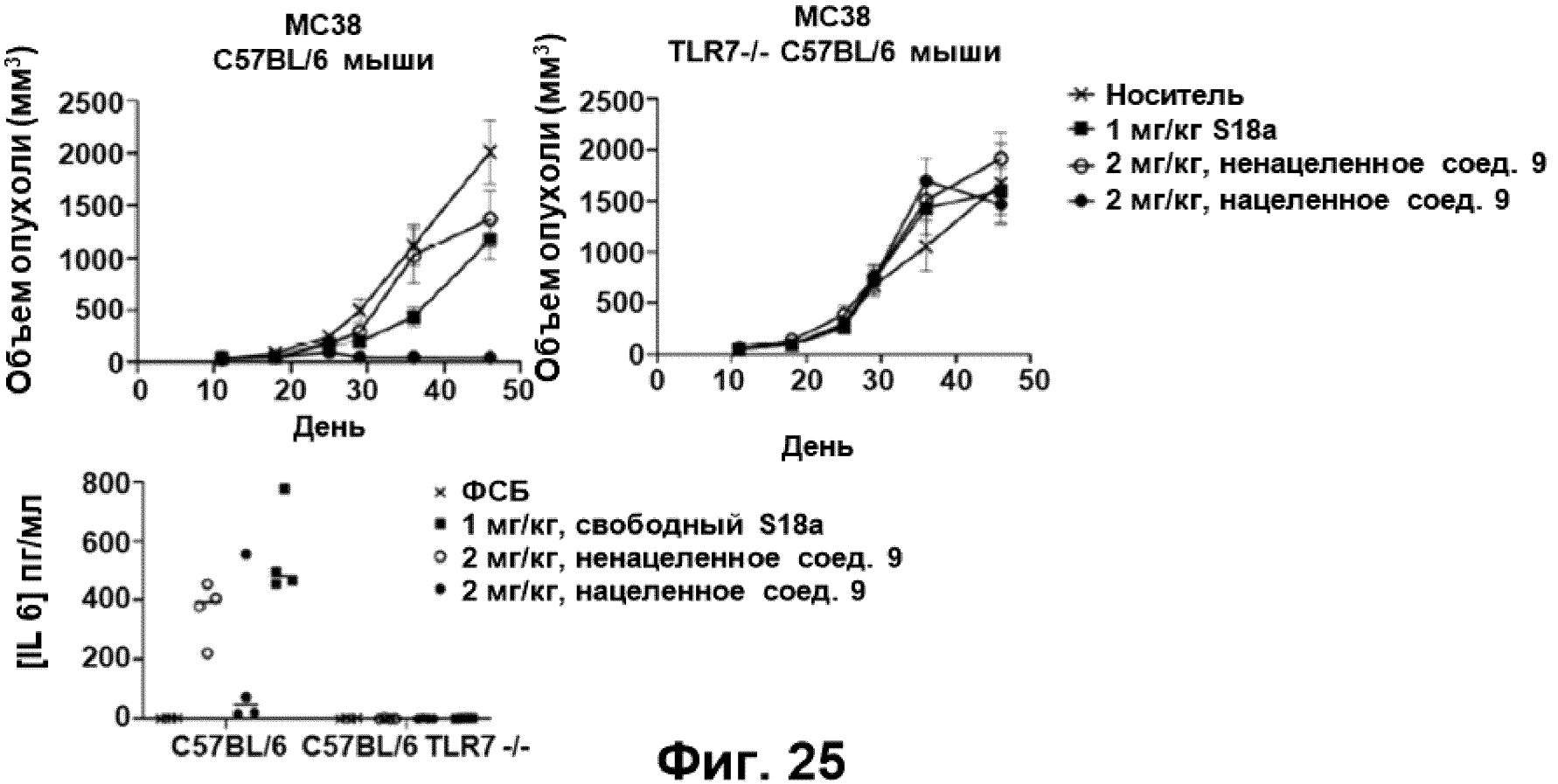

MIP1b
[Цитокин] пг/мл
10000
8000
6000
4000
2000
0
TNFa
[Цитокин] пг/мл
1200
1000
800
600
400
200
0
2 мг/кг
2 мг/кг
4 мг/кг
8 мг/кг
2 мг/кг
2 мг/кг
4 мг/кг
8 мг/кг
соед. 9
соед. 11
соед. 9
соед. 11
Нацеленное
Ненацеленное

Фиг. 23

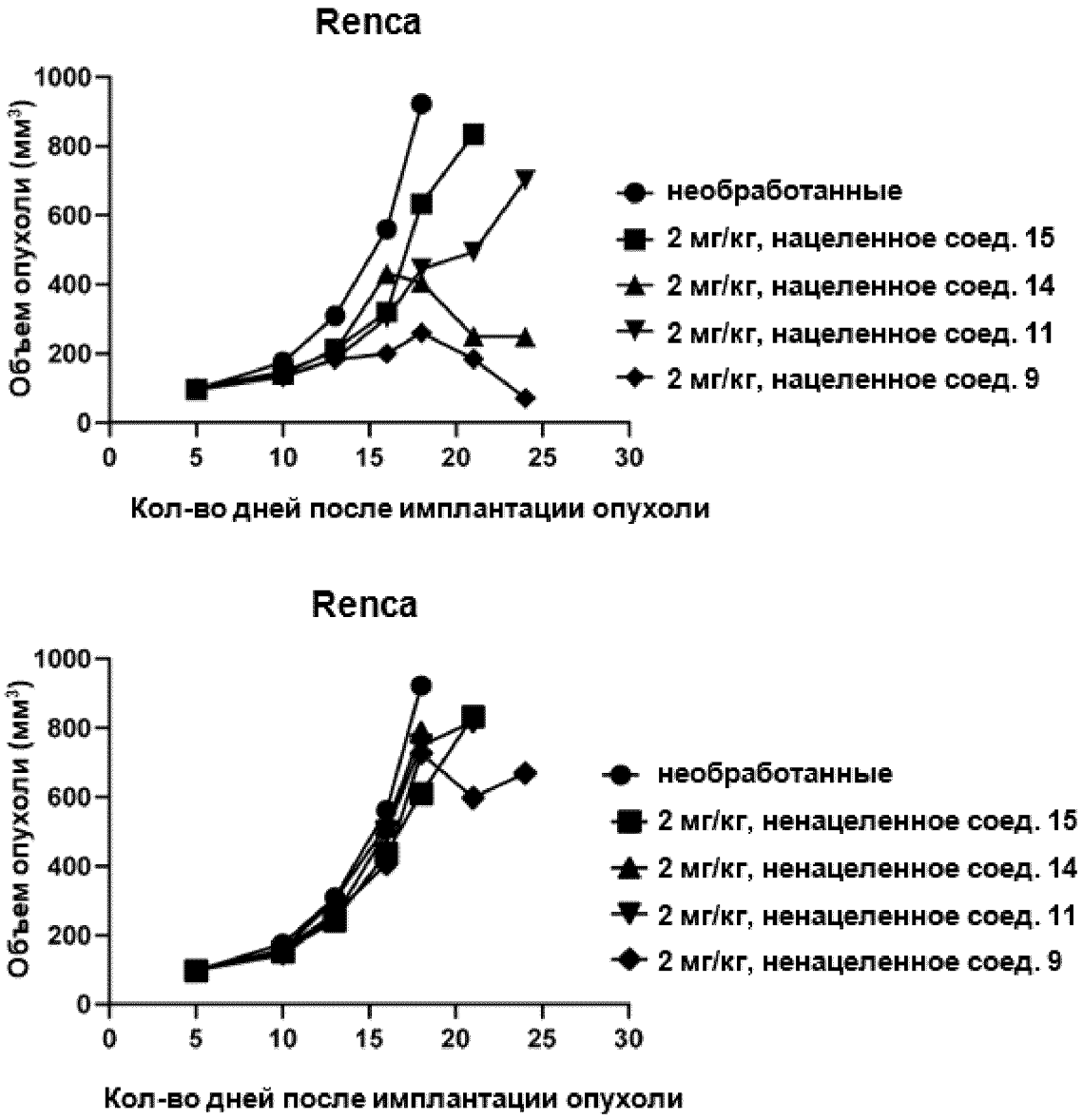
Hek hTLR7
Кратность изменения SEAP относительно носителя
12
10
8
6
4
2
0
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)
Резиквимод
S5A
S8a
S14a
S18a
S75A
S76a
S77a
S78a

Hek hTLR8
Кратность изменения SEAP относительно носителя
20
15
10
5
0
0,1
1
10
[Соединение] (мкМ)

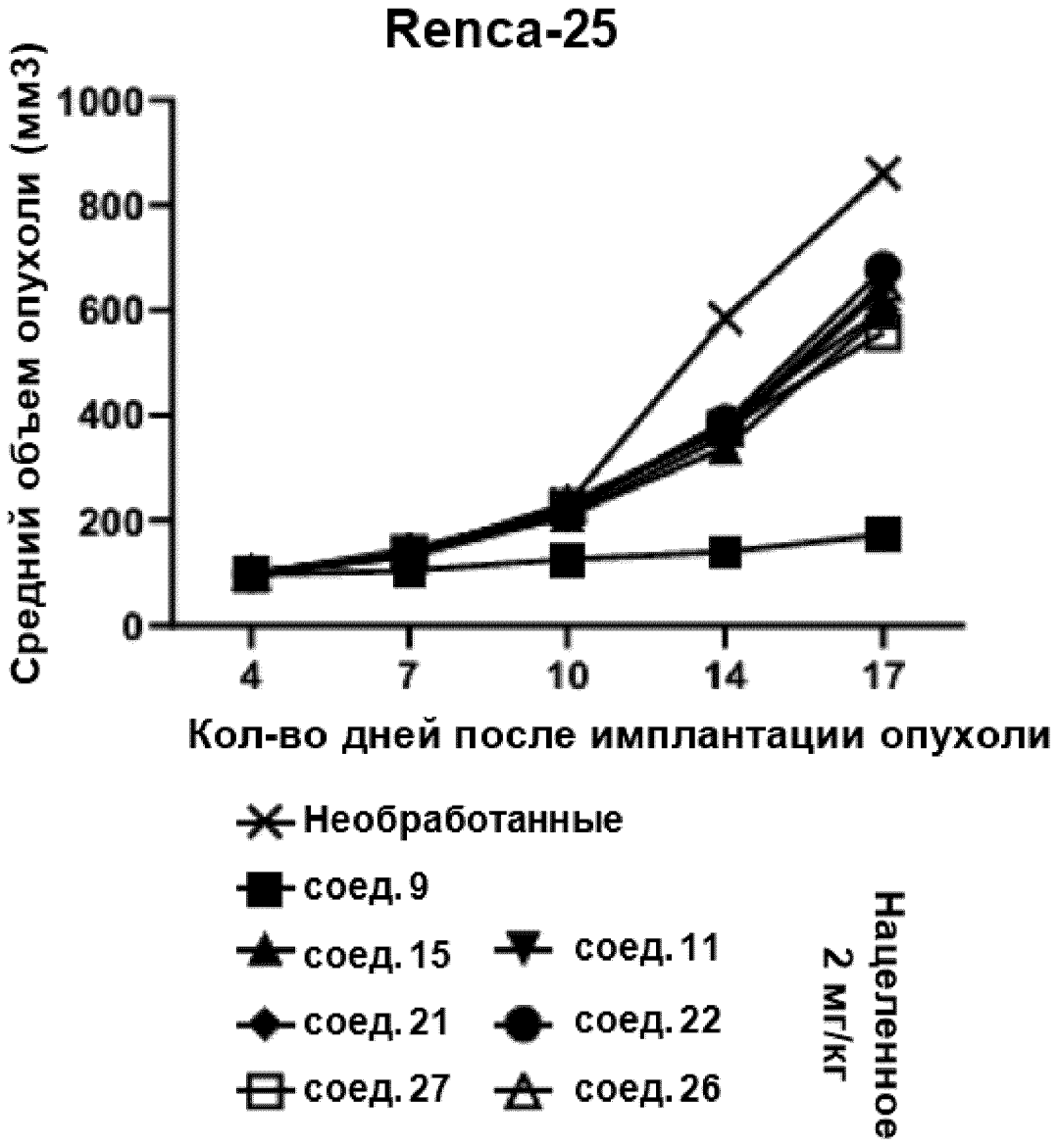
Фиг. 24


MC38
C57BL/6 мыши
Объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 10 20 30 40 50
День
MC38
TLR7-/- C57BL/6 мыши
Объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 10 20 30 40 50
День
Носитель
1 мг/кг S18a
2 мг/кг, ненацеленное соед. 9
2 мг/кг, нацеленное соед. 9
[IL 6] пг/мл
800
600
400
200
0
C57BL/6
C57BL/6 TLR7 -/-
ФСБ
1 мг/кг, свободный S18a
2 мг/кг, ненацеленное соед. 9
2 мг/кг, нацеленное соед. 9

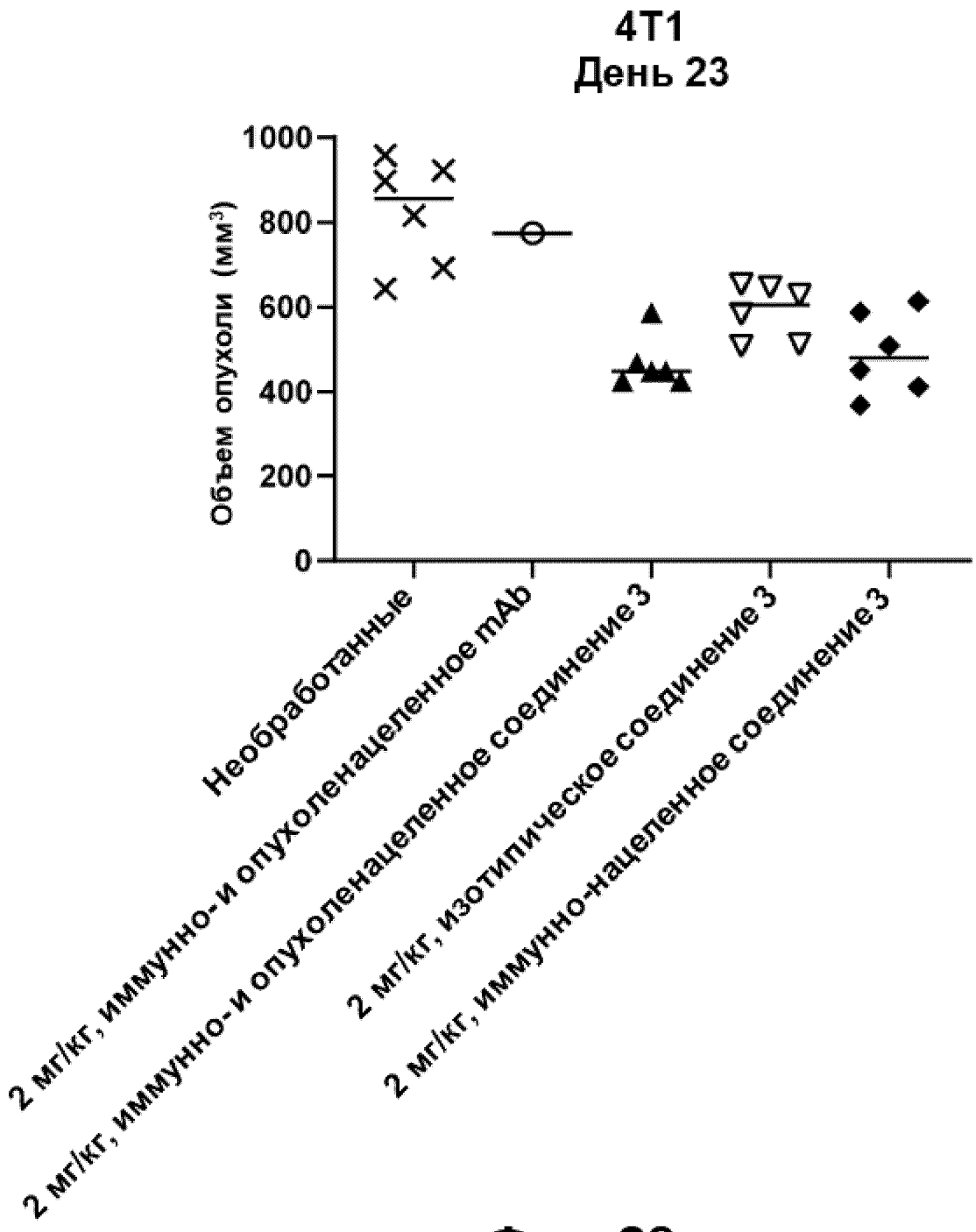
Фиг. 25


Renca
Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
Кол-во дней после имплантации опухоли
необработанные
2 мг/кг, нацеленное соед. 15
2 мг/кг, нацеленное соед. 14
2 мг/кг, нацеленное соед. 11
2 мг/кг, нацеленное соед. 9
Renca
Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
Кол-во дней после имплантации опухоли
необработанные
2 мг/кг, ненацеленное соед. 15
2 мг/кг, ненацеленное соед. 14
2 мг/кг, ненацеленное соед. 11
2 мг/кг, ненацеленное соед. 9

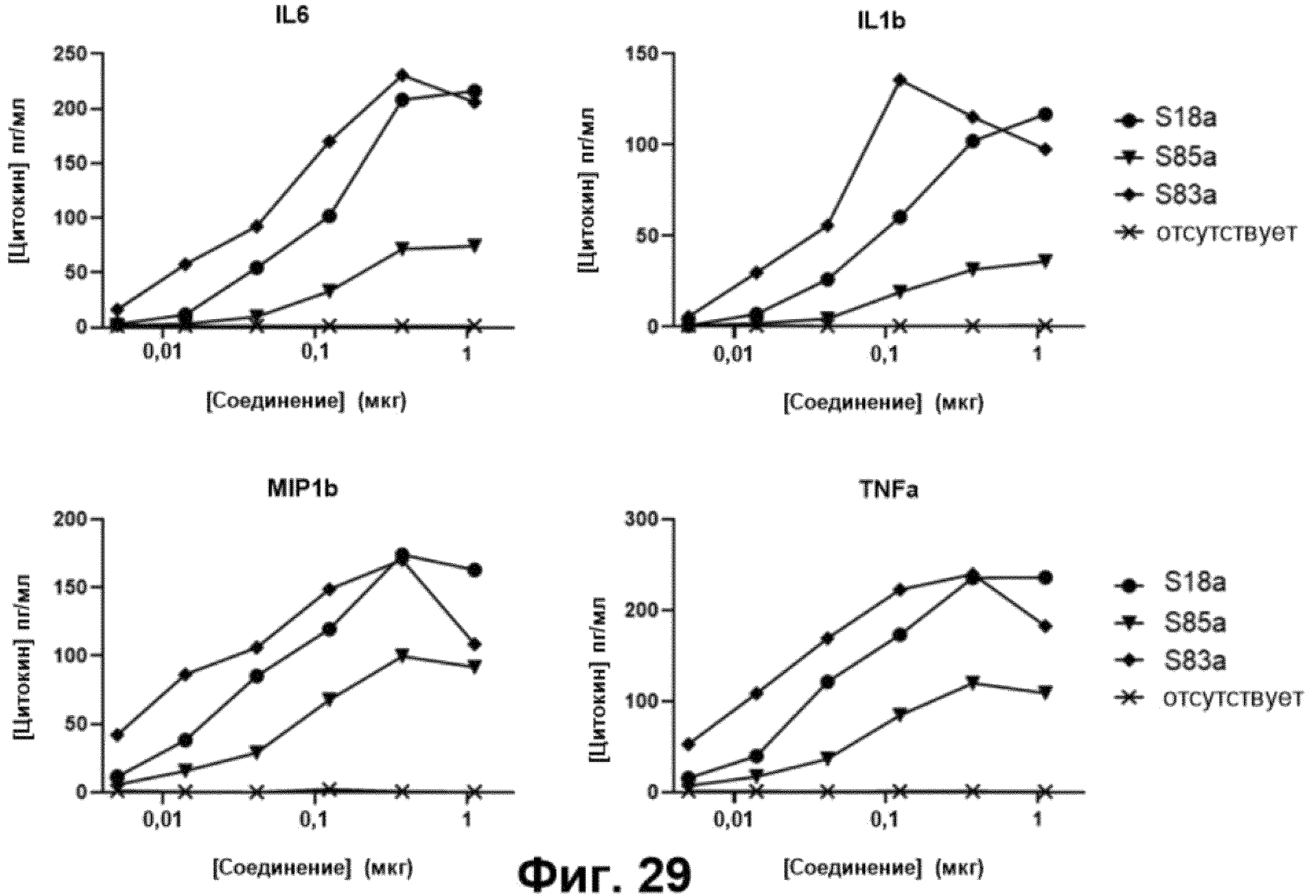
Фиг. 26


Renca-25
Средний объем опухоли (мм3)
1000
800
600
400
200
0
4
7
10
14
17
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
соед. 9
соед. 15
соед. 11
соед. 21
соед. 22
соед. 27
соед. 26
Нацеленное
2 мг/кг

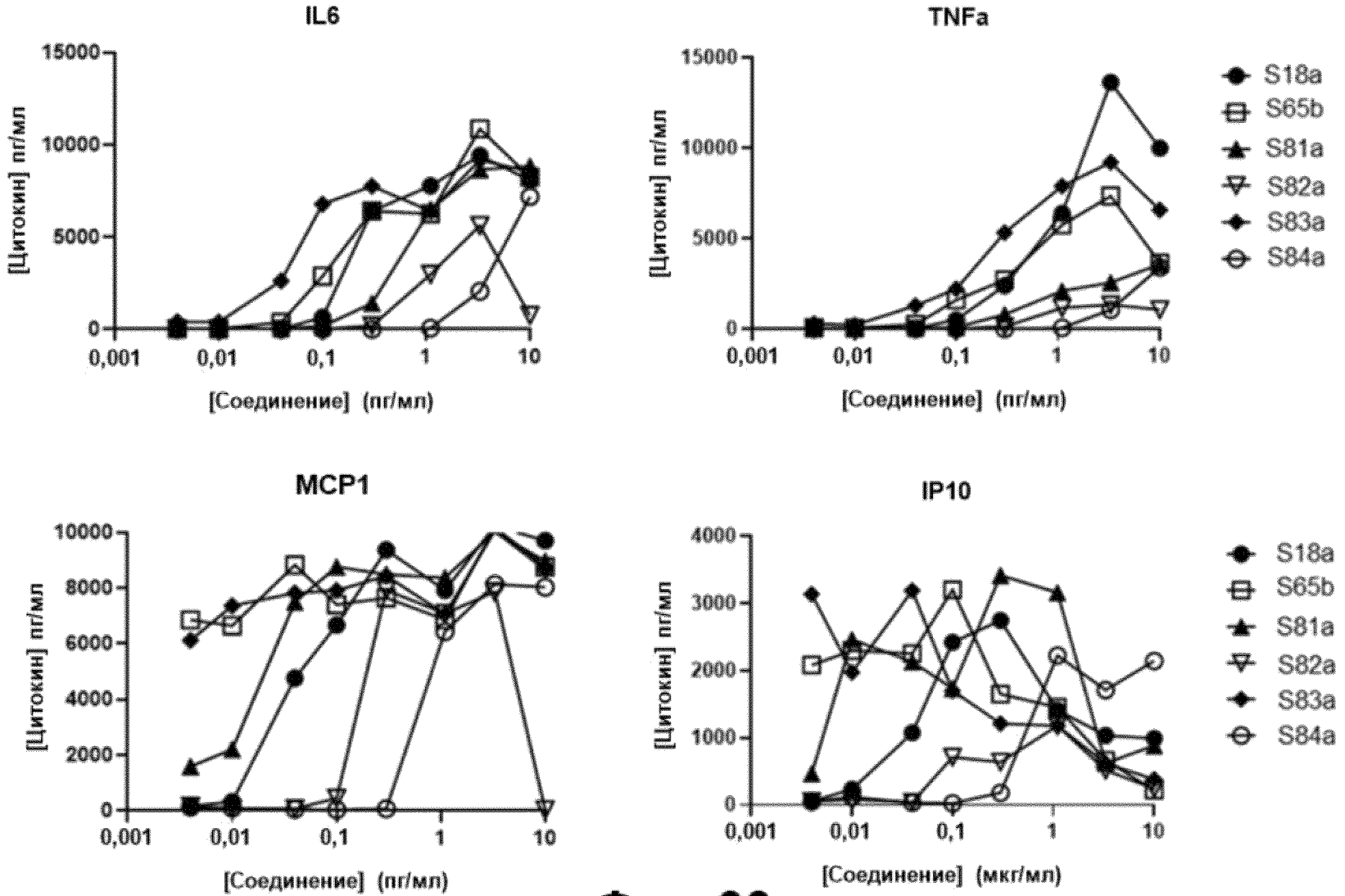
Фиг. 27


4T1
День 23
Объем опухоли (мм3)
1000
800
600
400
200
0
Необработанные
2 мг/кг, иммунно- и опухоленацеленное mAb
2 мг/кг, иммунно- и опухоленацеленное соединение 3
2 мг/кг, изотипическое соединение 3
2 мг/кг, иммунно-нацеленное соединение 3

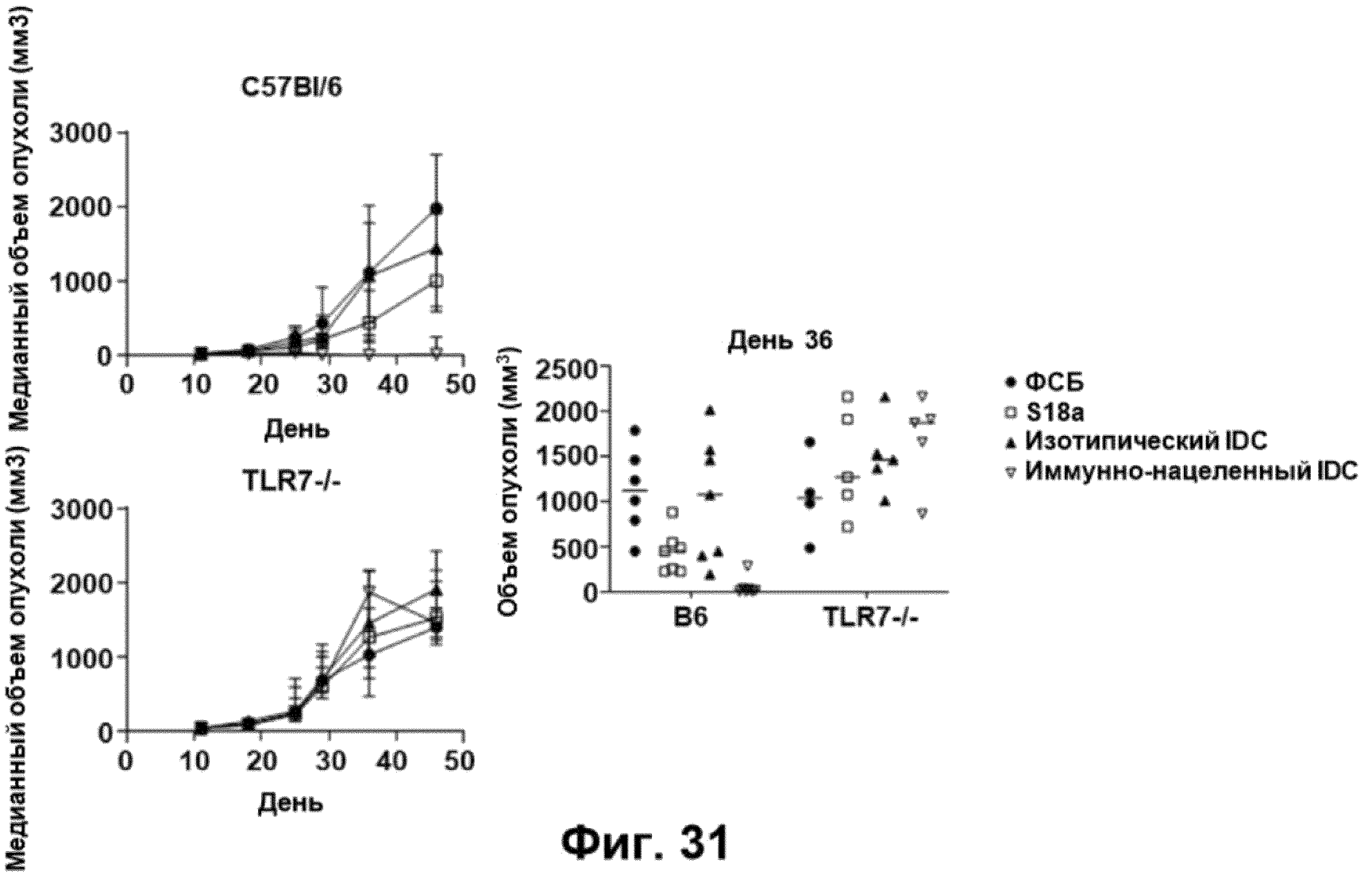
Фиг. 28


IL6
[Цитокин] пг/мл
250
200
150
100
50
0
0,01
0,1
1
[Соединение] (мкг)
IL1b
[Цитокин] пг/мл
150
100
50
0
0,01
0,1
1
[Соединение] (мкг)
S18a
S85a
S83a
отсутствует
MIP1b
[Цитокин] пг/мл
200
150
100
50
0
0,01
0,1
1
[Соединение] (мкг)
TNFa
[Цитокин] пг/мл
300
200
100
0
0,01
0,1
1
[Соединение] (мкг)
S18a
S85a
S83a
отсутствует

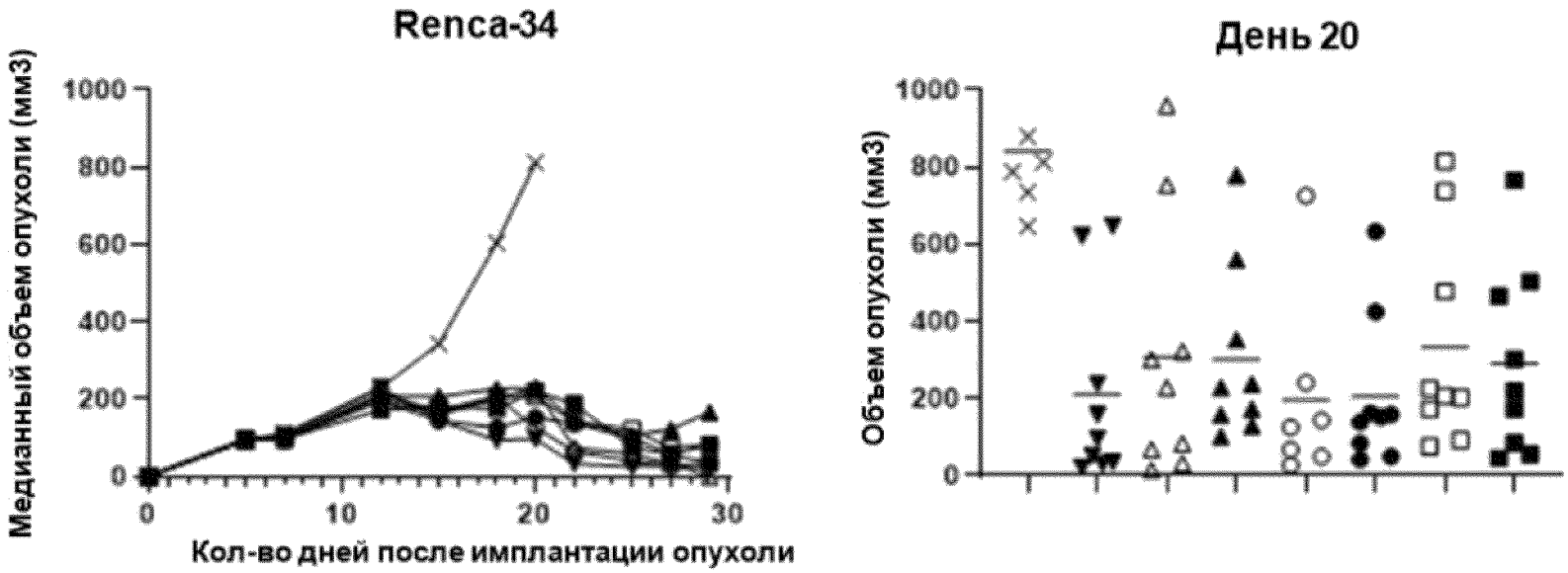
Фиг. 29


IL6
TNFa
MCP1
IP10
[Цитокин] пг/мл
[Соединение] (пг/мл)
[Соединение] (мкг/мл)
0,001
0,01
0,1
1
10
0
5000
10000
15000
2000
4000
6000
8000
1000
3000
S18a
S65b
S81a
S82a
S83a
S84a

Фиг. 30

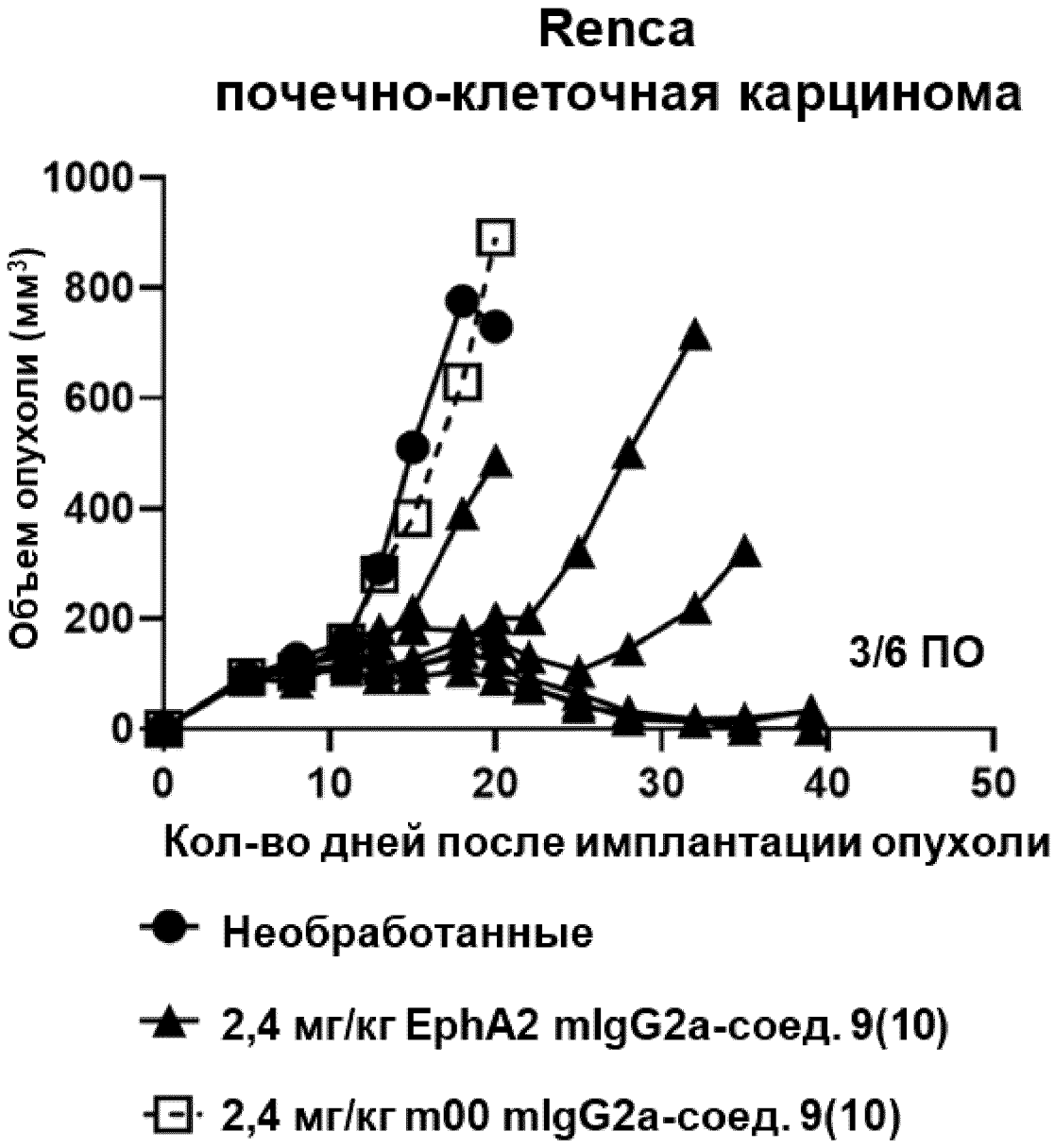

Медианный объем опухоли (мм3)
C57Bl/6
3000
2000
1000
0
0 10 20 30 40 50
День
TLR7-/-
3000
2000
1000
0
0 10 20 30 40 50
День
Медианный объем опухоли (мм3)
День 36
Объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
B6
TLR7-/-
ФСБ
S18a
Изотипический IDC
Иммунно-нацеленный IDC

Фиг. 31

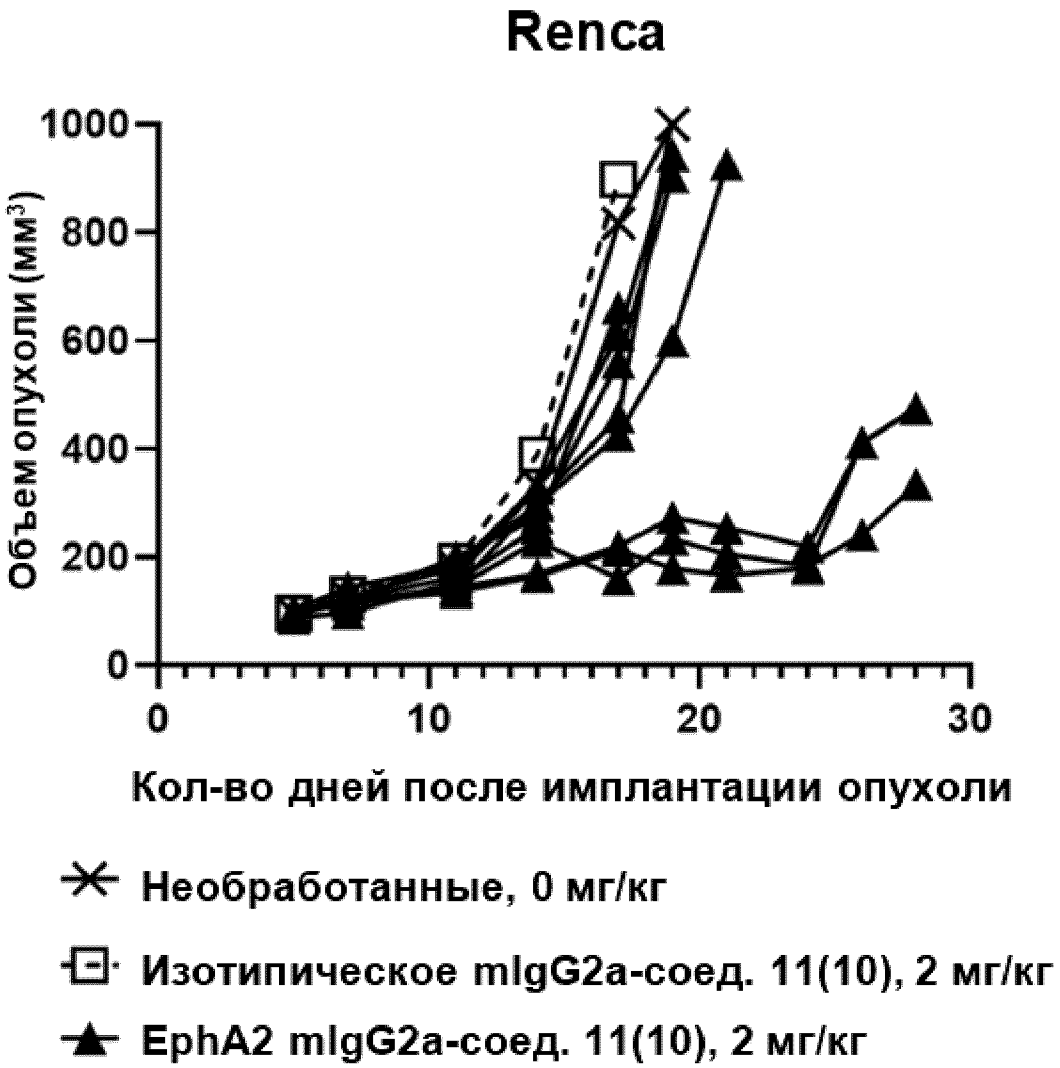


- Необработанные
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 14(2), 2 мг/кг, 34 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 14(2), 5 мг/кг, 68 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 14(2), 10 мг/кг, 36 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 9(4) 2, 5 мг/кг, 68 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 9(4), 5 мг/кг, 136 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 9(10), 1 мг/кг, 68 нмоль/кг
- Иммунно-нацеленное mIgG2a-соед. 9(10), 2 мг/кг, 136 нмоль/кг

Фиг. 32


Renca
почечно-клеточная карцинома
Объем опухоли (мм3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
3/6 ПО
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
2,4 мг/кг EphA2 mIgG2a-соед. 9(10)
2,4 мг/кг m00 mIgG2a-соед. 9(10)

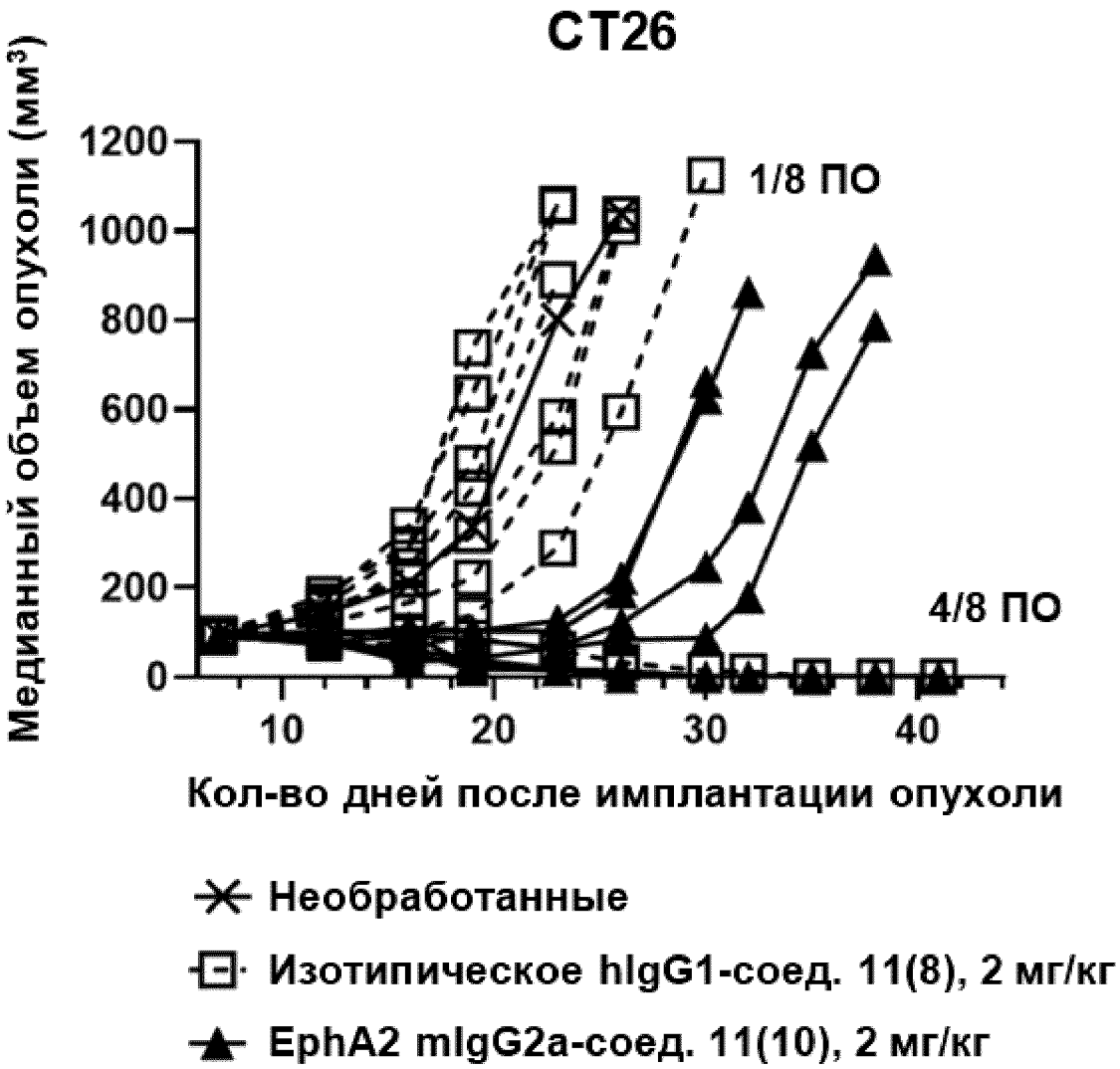
Фиг. 33


Renca
Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные, 0 мг/кг
Изотипическое mIgG2a-соед. 11(10), 2 мг/кг
EphA2 mIgG2a-соед. 11(10), 2 мг/кг

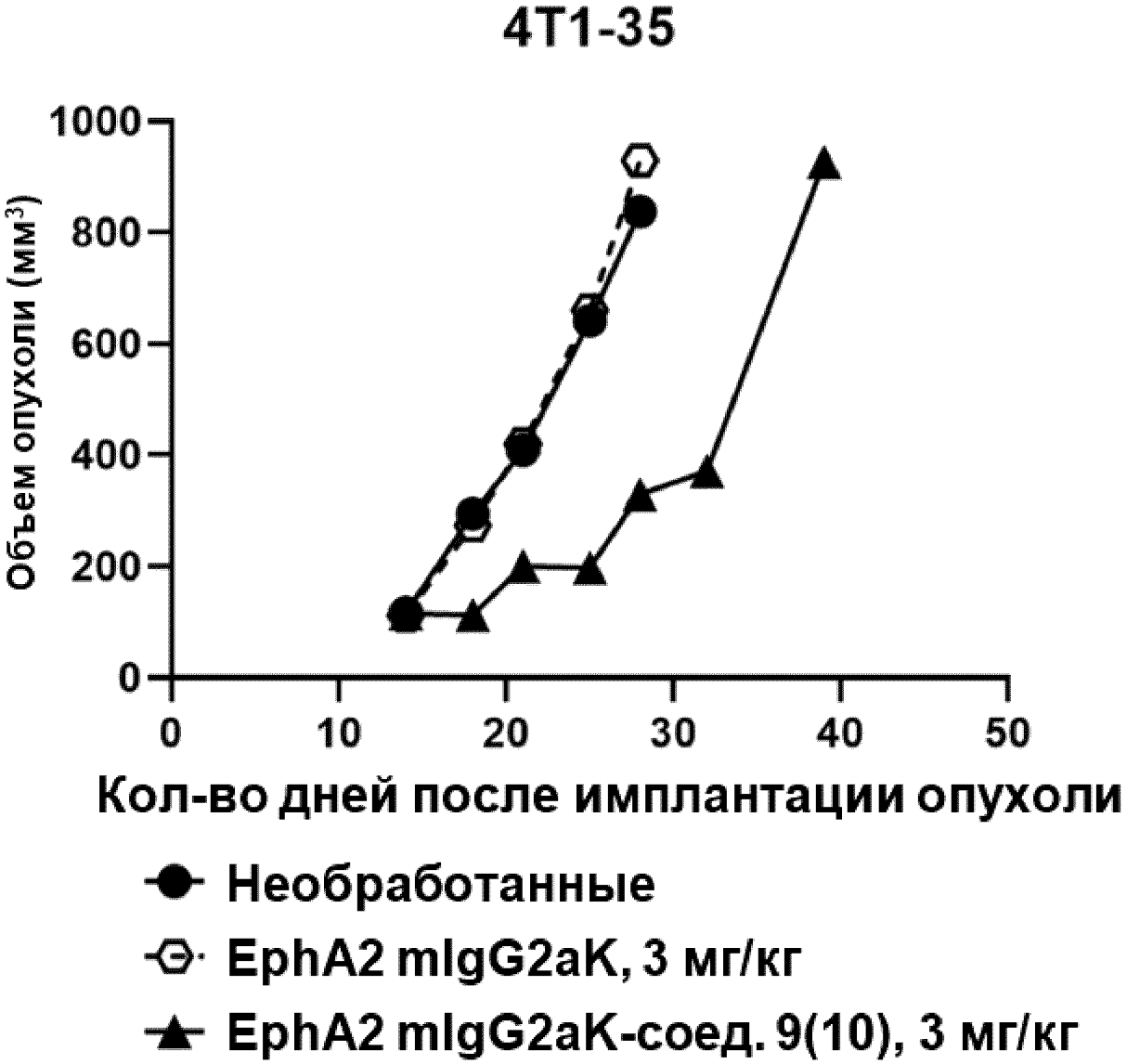
Фиг. 34

CT26
карцинома толстой кишки
Объем опухоли (мм3)
3000
2000
1000
0
0/6 ПО
5/6 ПО
10
20
30
40
50
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
2,4 мг/кг EphA2 mIgG2a-соед. 9(10)
2,4 мг/кг изотипического mIgG2a-соед. 9(10)

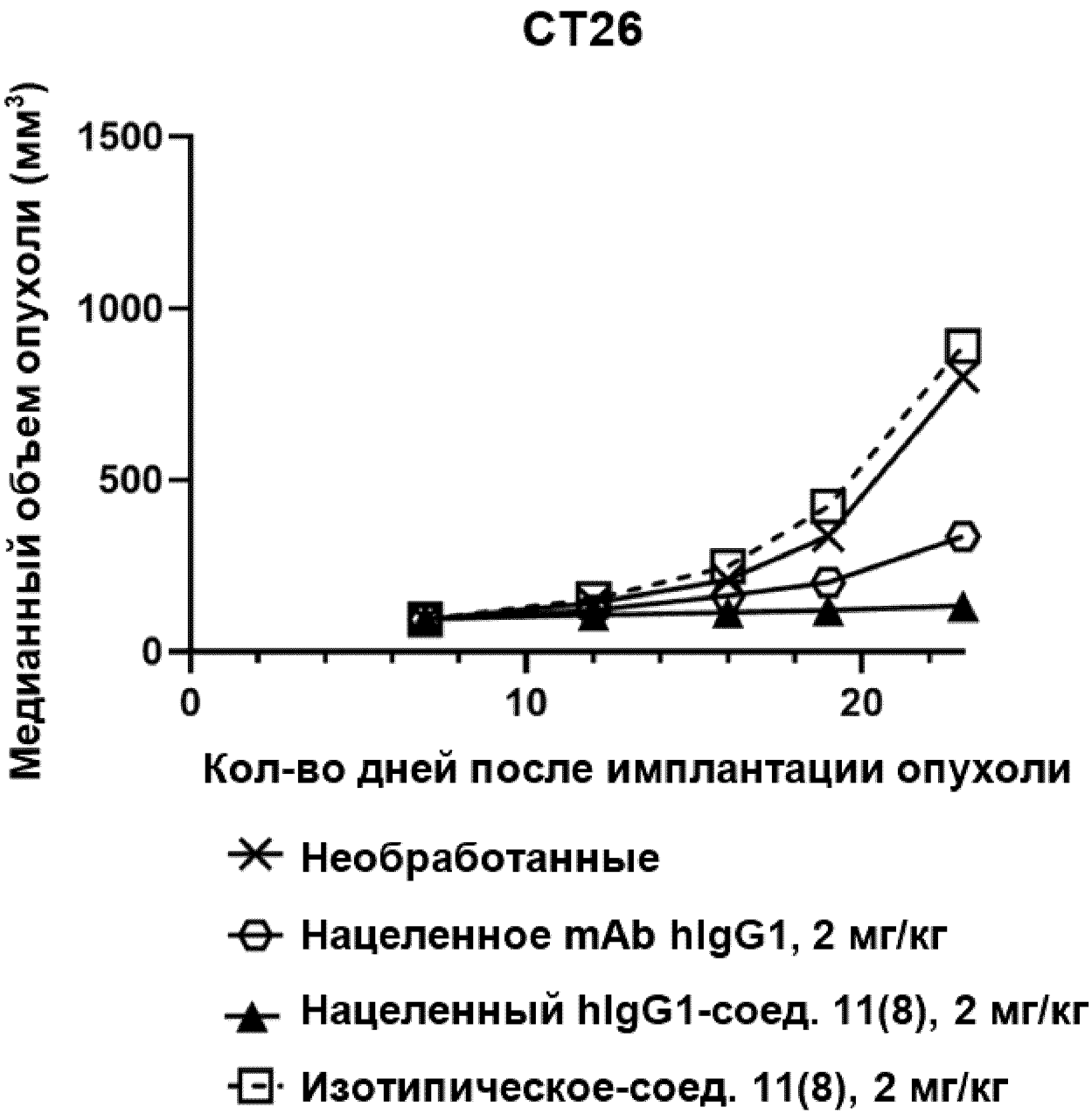
Фиг. 35


CT26
Медианный объем опухоли (мм³)
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
1/8 ПО
4/8 ПО
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
Изотипическое hIgG1-соед. 11(8), 2 мг/кг
EphA2 mIgG2a-соед. 11(10), 2 мг/кг

Фиг. 36


4T1-35
Объем опухоли (мм3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
EphA2 mIgG2aK, 3 мг/кг
EphA2 mIgG2aK-соед. 9(10), 3 мг/кг

Фиг. 37


CT26
Медианный объем опухоли (мм3)
1500
1000
500
0
0
10
20
Кол-во дней после имплантации опухоли
Необработанные
Нацеленное mAb hIgG1, 2 мг/кг
Нацеленный hIgG1-соед. 11(8), 2 мг/кг
Изотипическое-соед. 11(8), 2 мг/кг

Фиг. 38