



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130839** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

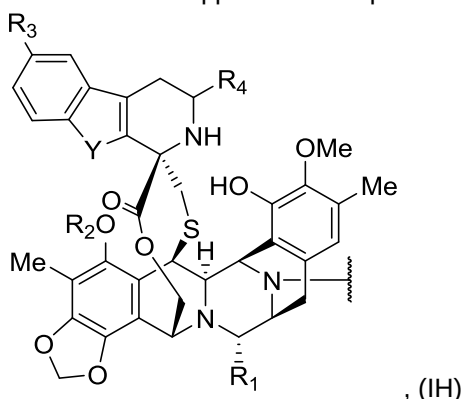
(21) Номер заявки:	а 2022 04202	(72) Винахідник(и):	Латорре Лосано Альфонсо (ES), Мартінес Барраса Валентин (ES), Франсеск Соллосо Андрес М. (ES), Куевас Марчанте Марія Дель Кармен (ES)
(22) Дата подання заявки:	21.04.2021	(73) Володілець (володільці):	ФАРМА МАР, С.А., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	28.05.2026	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20382320.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	PUREGMAA KHONGORZUL et al. Antibody- Drug Conjugates: A Comprehensive Review. MOLECULAR CANCER RESEARCH. 02.01.2020. Vol. 18. No. 1. P. 3-19 US 5149804 A, 22.09.1992 WO 03/066638 A2, 14.08.2003 WO 2018/197663 A1, 01.11.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.04.2020		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	09.08.2023, Бюл.№ 32		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	27.05.2026, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2021/060352, 21.04.2021		

(54) КОН'ЮГАТИ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ-АНТИТИЛО

(57) Реферат:

Винахід стосується кон'югату лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишку кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n\text{-Ab}$, при цьому:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (IH)



UA 130839 C2

де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або до (L) , причому кон'югат є корисним в лікуванні раку.

Галузь техніки

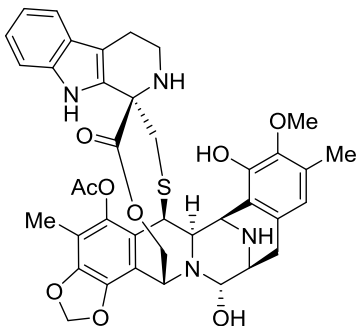
Даний винахід стосується нових кон'югатів лікарського засобу, лікарських засобів, лінкерних сполук для лікарського засобу, способів їхнього отримання, фармацевтичних композицій, які містять такі кон'югати лікарських засобів і їхнього застосування як протипухлинних агентів.

5 Рівень техніки

Ектеїнасцидини є надзвичайно потужними протипухлинними агентами, виділеними з морської оболонки *Ecteinascidia turbinata*. Одна з цих сполук, трабектедин, використовується для лікування пацієнтів із прогресуючою та метастатичною саркомою м'яких тканин (STS) після неефективності антрациклінів та іфосфаміду, або тих, хто не підходить для прийому таких препаратів, а також для лікування рецидивів чутливих до платини раку яєчників у комбінації з

10 пегільованим ліпосомальним доксорубіцином.
[Патент США № 5,149,804] описує ектеїнасцидин 722 (ET-722), виділений з карибської оболонки *Ecteinascidia turbinata*, та його структуру. ET-722 захищає мишей *in vivo* при дуже низьких концентраціях від лімфоми P388, меланоми B16 та карциноми легенів Льюїса.

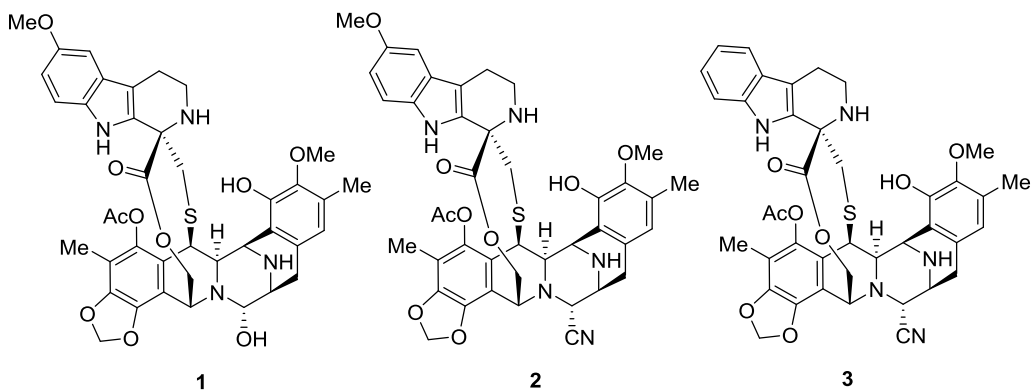
15



ET-722

[WO03066638] описує декілька синтетичних аналогів ET-722 та їх цитотоксичну активність проти пухлинних клітин. Зокрема, [WO03066638] описує сполуки 1-3 разом з їхньою цитотоксичною активністю проти низки ліній ракових клітин.

20



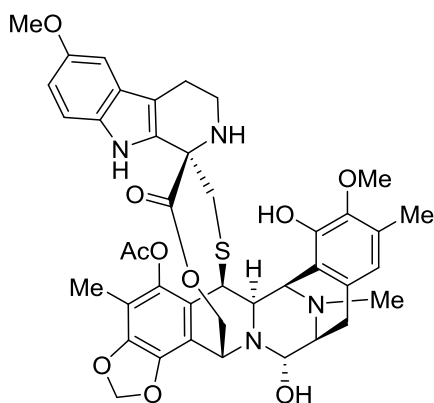
1

2

3

Інша сполука, описана в [WO 03/014127], лурбінектедин, зараз проходить клінічні випробування для лікування раку. Лурбінектедин має наступну хімічну структуру

25



лурбінестедин

WO2018197663 стосується нових похідних ектейнасцидину, які демонструють дуже багатообіцяючу протипухлинну активність. Одна зі сполук, описаних в цій заявці на патент, в

У останні роки лікування раку значно просунулося завдяки розробці фармацевтичних препаратів, які більш ефективно таргетно вражають і вбивають ракові клітини. Дослідники використали можливості рецепторів клітинної поверхні і антигенів, які вибірково експресуються клітинами-мішенями, такими як ракові клітини, для розробки фармацевтичних речовин на основі антитіл, які зв'язують, наприкладі пухлин, пухлиноспецифічні або пухлиноасоційовані антигени. Для досягнення цього цитотоксичні молекули, такі як хіміотерапевтичні лікарські засоби, бактерії і рослинні токсини, і радіонукліди, були хімічно зв'язані з моноклональними антитілами, які зв'язують пухлиноспецифічні або пухлиноасоційовані антигени клітинної поверхні.

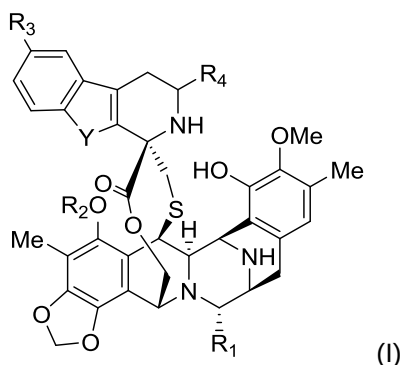
Таким чином, ADC являють собою багатообіцяючу галузь розвитку, враховуючи комплексне корисне навантаження, структуру лінкера і антитілу, але залишається потреба в розробці інших ADC.

Суть винаходу

Існує потреба в нових активних кон'югатах лікарських засобів. Даний винахід задовольняє цю потребу. Крім того, він представляє нові лікарські засоби та лінкерні сполуки лікарських засобів для використання при отриманні кон'югатів лікарських засобів даного винаходу, способи отримання нових кон'югатів лікарських засобів даного винаходу, фармацевтичні композиції, які містять вказані кон'югати лікарських засобів, і їхнє застосування як протипухлинних агентів, а також набір, що містить кон'югат лікарського засобу за даним винаходом для використання при лікуванні раку.

У першому аспекті даного винаходу представлений кон'югат лікарського засобу, що містить групу лікарського засобу, ковалентно приєднану до залишку кон'югата лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$, де:

D є групою лікарського засобу, що має наступну формулу (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, складним ефіром, сольватом, таутомером або стереоізомером,



(I)

де:

D ковалентно приєднаний через гідрокси- або аміногрупу до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або (L) ;

Y є -NH- або -O-;

R₁ є -OH або -CN;

R_2 є $-C(=O)R_a$ групою;

R_3 є воднем або $-OR_b$ групою;

R_4 вибирають з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2 \cdot C(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$ і $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або
5 незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

R_b вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного
 C_2-C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

R_c вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного
 C_2-C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу; і

10 $Prot^{NH}$ є захисною групою для аміно,

X і T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;
кожний AA незалежно є амінокислотною одиницею;

L є лінкерною групою;

w є цілим числом від 0 до 12;

15 b є цілим числом 0 або 1;

g є цілим числом 0 або 1;

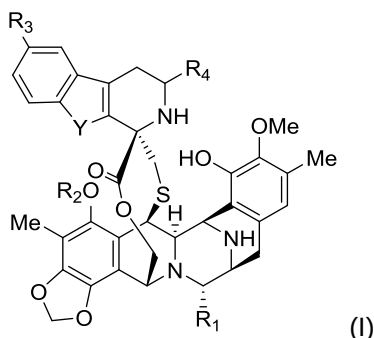
Ab є групою, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; і

n є відношенням групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до групи, що містить щонайменше один
антигензв'язуючий сайт, і є цілим числом від 1 до 20.

20 У іншому аспекті даного винаходу представлений кон'югат лікарського засобу, що містить
групу лікарського засобу, ковалентно приєднану до залишку кон'югата лікарського засобу, де
кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, де:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (I) або його
фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,

25



(I)

в якій:

30 D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$, якщо є,
або до $(T)_g$, якщо є, або (L) ;

Y являє собою $-NH-$ або $-O-$;

R_1 являє собою $-OH$ або $-CN$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

35 R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2 \cdot C(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$, та $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або
незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного
 C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

40 R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного
 C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу; та

$Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміно;

за умови, що, коли R_4 являє собою водень, то Y являє собою $-O-$;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

45 кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

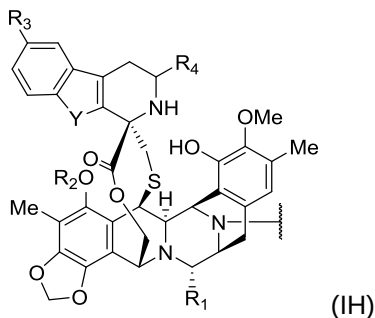
g являє собою ціле число 0 або 1;

50 Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

п являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, в якій:

Д являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (IH) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до (L) ;

Y являє собою -NH- або -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH};

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу; та

Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними; кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

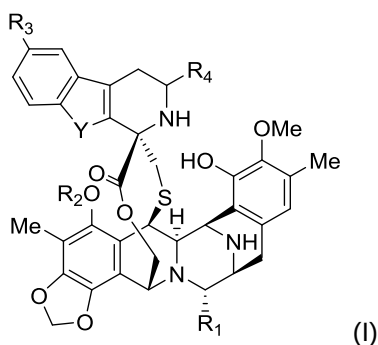
g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

п являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де сполука має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, в якій:

Д являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або до (L);

Y є вибраним з -NH- та -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH};

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно;

замісники R_x вибирають з групи, яка складається з C₁-C₁₂алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкенільних груп, які можуть бути необов'язково заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкінільних груп, які можуть бути необов'язково заміщені щонайменше однією групою R_y, атомами галогену, оксогрупами, тіогрупами, ціаногрупами, нітрогрупами, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, S(O)R_y, SO₂R_y, P(O)(R_y)OR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильними групами, що мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z і NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арилалкільними групами, що містять алкільну групу, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначено вище, арилалкілоксигрупами, що містять алкоксигрупу, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначено вище, і 5-14-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка має одне або кілька кілець, і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в вказаних кільцях, де вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або кількома замісниками R_y, і де є більше одного необов'язкових замісників на будь-якій вказаній групі, де необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними;

кожний R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C₁-C₁₂алкільних груп, C₁-C₁₂алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, арилалкільними групами, що містять C₁-C₁₂алкільну групу, яка заміщена арильною групою, що має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або кількох кільцях, і гетероциклоалкільних груп, що містять C₁-C₁₂алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

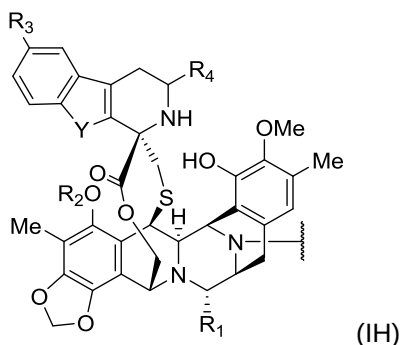
де $b+g+w$ необов'язково не дорівнює 0;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

п являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де сполука має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, в якій:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (IH) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до (L) ;

Y є вибраним з -NH- та -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH};

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно;

замісники R_x вибирають з групи, яка складається з C₁-C₁₂ алкільних груп, які можуть бути

необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкенільних груп, які можуть

бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкінільних груп, які

можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксо

груп, тіо груп, ціано груп, нітро груп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z,

S(O)R_y, SO₂R_y, P(O)(R_y)OR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних

груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, які можуть бути

необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками які можуть бути однаковими або

різними, вибраними з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z, та

NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арилалкільних груп, що містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів

вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище,

арилалкілокси груп, що містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену

необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, та 5-14- членною

насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та яка

містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), де

зазначена гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками

R_y, та при цьому існує більше, ніж один необов'язковий замісник на будь-якій даній групі,

необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними;

кожен R_y та R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, де C_1 - C_{12} алкільні групи є заміщеними щонайменше одним атомом галогену, арилалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, та гетероциклоалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною від 5- до 14- членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях);

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

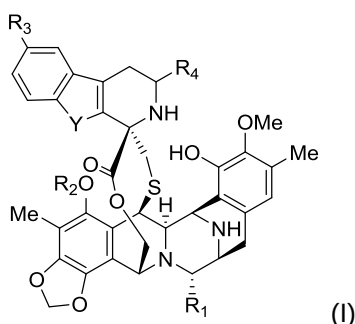
де $b+g+w$ необов'язково не дорівнює 0;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n$ -Ab, в якій:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або (L) ;

Y являє собою -NH- або -O-;

R_1 являє собою -OH або -CN;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2C(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$, та $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу; та

$Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміно;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою 1;

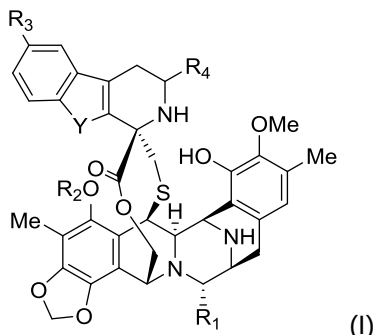
g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

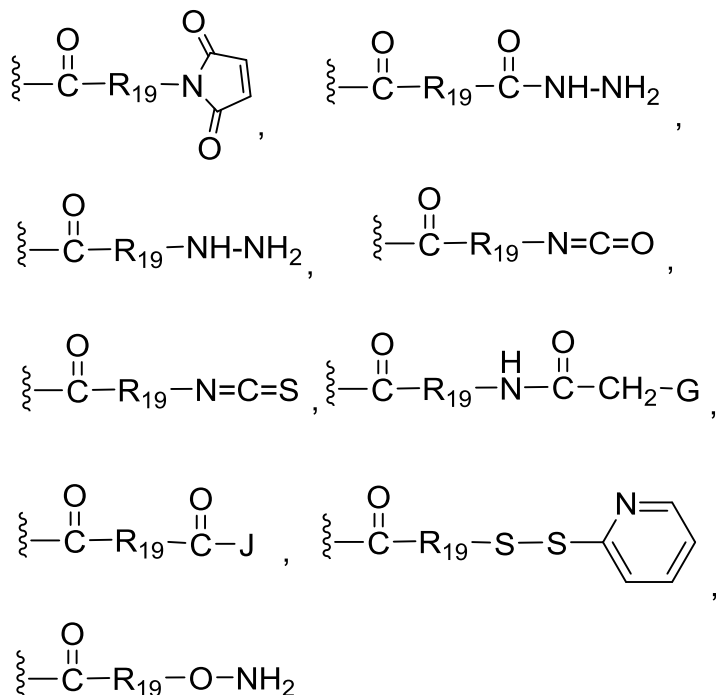
В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, в якій:

- 5 Д являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



(I)

- 10 де:
 Д є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або (L) ;
 Y являє собою -NH- або -O-;
 R₁ являє собою -OH або -CN;
 15 R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;
 R₃ являє собою водень або -OR_b групу;
 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH};
 R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;
 20 R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;
 R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу; та
 Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно;
 25 X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;
 кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;
 L являє собою лінкерну групу;
 w являє собою 2;
 b являє собою 1;
 30 g являє собою ціле число 0 або 1;
 Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та
 n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.
 Як буде більш детально пояснюватися і показуватися на прикладах нижче, кон'югати
 35 лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$ даного винаходу представляють прорив в розв'язанні проблем, описаних вище, що стосуються потреби в інших кон'югатах лікарського засобу в доповнення до тих, які основані на трьох основних сімействах цитотоксичних лікарських засобів, які застосовують як корисні навантаження в цей час, які показують чудову протипухлинну активність.
 40 В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченою є сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, де:
 L₁ являє собою лінкер вибраний з групи формул, яка складається з:



кожна з хвилястих ліній вказує точку ковалентного приєднання до (T)g, якщо є, або (AA)w, якщо є, або до (X)b, якщо є, або до D;

5 G вибирають з галогену, -О-мезилу і -О-тозилу;

J вибирають з галогену, гідрокси, -N-сукцинімідокси, -О-(4-нітрофенілу), -О-пентафторфенілу, -О-тетрафторфенілу і -О-C(O)-OR₂₀;

R₁₉ вибирають з -C₁-C₁₂алкілену-, -C₃-C₈карбоцикло-, -О-(C₁-C₁₂алкілену), C₆-C₁₈арилену в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -C₁-C₁₂алкілен-C₆-C₁₈арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -C₆-C₁₈арилен-C₁-C₁₂алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -C₁-C₁₂алкілен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₂алкілену-, -C₅-C₁₄гетероцикло-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -C₁-C₁₂алкілен-(C₅-C₁₄гетероцикло)-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(C₅-C₁₄гетероцикло)-C₁-C₁₂алкілену-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(OCH₂CH₂)_r- і -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, де кожний з вищезгаданих алкіленових замісників, окремо або приєднані в іншій групі вуглецевого ланцюга, може бути необов'язково заміщений одними або декількома замісниками Rx;

R₂₀ є C₁-C₁₂алкільною або арильною групою, що має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або кількох ароматичних кільцях, де вказані арильні групи необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx;

30 r являє собою ціле число в діапазоні від 1-10;

g являє собою ціле число 0 або 1;

b являє собою ціле число 0 або 1;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12; та

кожний з D, Rx, X, T і AA такий, як визначені в першому аспекті винаходу.

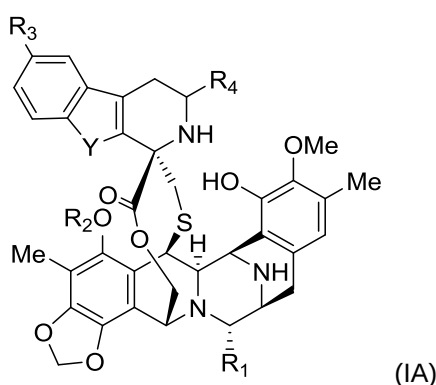
35 В переважних варіантах здійснення даного винаходу, b+g+w не дорівнює 0. В інших варіантах здійснення, b+w не дорівнює 0. В ще додаткових варіантах здійснення, якщо w не дорівнює 0, то b дорівнює 1. В додатковому варіанті здійснення, якщо w дорівнює 0, то b дорівнює 1.

В іншому аспекті даного винаходу, представлена сполука формули D-(X)b-(AA)w-(T)g-L1 або формули D-(X)b-(AA)w-(T)g-H або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де кожний з D, X, AA, T, L1, b, g і w такі, як визначено в цьому документі; але додатково, де якщо сполукою є сполука формули D-(X)b-(AA)w-(T)g-H, то $b+w+g \neq 0$.

В переважному варіанті здійснення згідно з аспектами даного винаходу, n є відношенням групи [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-] до групи, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт і є цілим числом від 1 до 20. У інших варіантах здійснення, n знаходиться в інтервалі від 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5 або дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6, переважно, 3, 4 або 5 або 4.

В іншому аспекті даного винаходу, представлена група лікарського засобу D для застосування в кон'югаті антитіло-лікарський засіб. У іншому аспекті даного винаходу, представлена група лікарського засобу D для застосування як корисного навантаження в кон'югаті антитіло-лікарський засіб. У іншому аспекті даного винаходу, представлене застосування групи лікарського засобу D, як описано в цьому документі, у виробництві кон'югата антитіло-лікарський засіб.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченими є лікарські засоби формули (IA)



де:

Y являє собою -NH- або -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;

R₃ являє собою водень або OR_b групу;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂ та -CH₂NHProt^{NH};

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу; та

Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно;

за умови, що, коли R₄ являє собою водень, то Y являє собою -O-.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченим є кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу, для застосування як лікарського засобу.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченою є фармацевтична композиція, що містить кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу та фармацевтично прийнятний носій.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченим є кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу для застосування в лікуванні раку.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченим є спосіб попередження або лікування раку, що включає введення ефективної кількості кон'югату лікарського засобу відповідно до представленого винаходу пацієнту, що цього потребує.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченим є застосування кон'югату лікарського засобу відповідно до представленого винаходу в отриманні лікарського засобу для лікування раку.

В наступному аспекті представленого винаходу, передбаченим є набір, що містить терапевтично ефективну кількість кон'югату лікарського засобу відповідно до представленого винаходу та фармацевтично прийнятний носій.

В зазначених вище аспектах представленого винаходу, рак може бути вибраний з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми. В переважному варіанті здійснення, рак являє собою HER2-позитивний рак. Переважні види HER2-позитивного раку включають HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників. Більш переважні види раку являють собою HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку. Найбільш переважним видом раку є HER2-позитивний рак молочної залози.

В наступному аспекті представленого винаходу передбаченим є спосіб отримання кон'югату лікарського засобу відповідно до представленого винаходу, що включає кон'югування фрагменту Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та лікарського засобу D, Ab та D, які є такими, як визначається в даному документі.

Детальний опис переважних варіантів здійснення

Наступне застосовується до всіх аспектів даного винаходу:

В сполуках даного винаходу алкільні групи можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими і переважно мають від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один переважний клас алкільних груп має від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є алкільні групи, що мають 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил, є особливо переважними алкільними групами в сполуках даного винаходу.

В сполуках даного винаходу алкенільні групи можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, мають один або кілька подвійних зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один переважний клас алкенільних груп має від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважні алкенільні групи, що мають 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і 3-бутеніл є особливо переважними алкенільними групами в сполуках за даним винаходом.

В сполуках даного винаходу алкінільні групи можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, мають один або кілька потрійних зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один переважний клас алкінільних груп має від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважні алкінільні групи, що мають 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Прийнятні арильні групи сполук за даним винаходом включають сполуки з одним і кількома кільцями, включаючи сполуки з декількома кільцями, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи мають від 1 до 3 окремих і/або конденсованих кілець і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю. Переважно, арильні групи містять від 6 до приблизно 10 кільцевих атомів вуглецю. Особливо переважні арильні групи включають заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений нафтил, заміщений або незаміщений біфеніл, заміщений або незаміщений фенантрин і заміщений або незаміщений антрин.

Прийнятні гетероциклічні групи включають гетероароматичні і гетероаліциклічні групи, що містять від 1 до 3 окремих і/або конденсованих кілець і від 5 до приблизно 18 кільцевих атомів. Переважно, гетероароматичні і гетероаліциклічні групи містять від 5 до приблизно 10 кільцевих атомів, найбільш переважно 5, 6 або 7 кільцевих атомів. Прийнятні гетероароматичні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і включають, наприклад, кумариніл, включаючи 8-кумариніл, хіноліл, включаючи 8-хіноліл, ізохіноліл, піридил, піразиніл, піразоліл, піримідиніл, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індолил, ізоіндолил, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, птеридил, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, піридазиніл, триазиніл, цинолініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуропіридил. Прийнятні гетероаліциклічні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з N, O або S, і включають, наприклад, піролідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл,

оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидил, оксепаніл, тіепаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тіазепаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, 3-азабіцикло[4.1.0]гептил, 3Н-індоліл і хінолізиніл.

Вищезазначені групи можуть бути заміщені в одному або кількох доступних положеннях однією або кількома прийнятними групами, такими як OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', захищена OH, захищена аміно, захищена SH, заміщений або незаміщений C1-C12алкіл, заміщений або незаміщений C2-C12алкеніл, заміщений або незаміщений C2-C12алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожна з R' груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогену, COH, COалкілу, CO₂H, заміщеного або незаміщеного C1-C12алкілу, заміщеного або незаміщеного C2-C12алкенілу, заміщеного або незаміщеного C2-C12алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. Якщо такі групи самі заміщені, замісники можуть бути вибрані з наведеного вище списку. Крім того, якщо на заміснику є більше однієї групи R', кожний R' може бути однаковим або різним.

В сполуках для даного винаходу, галогенові замісники включають F, Cl, Br і I.

Більш конкретно, в сполуки даного винаходу, алкільні групи у визначеннях R₂₀, Ra, Rb, Rc, Rx, Ry і Rz можуть бути прямими або розгалуженими алкільними групами, що мають від 1 до 12 атомів вуглецю, і вони переважно є алкільною групою, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, більш переважно, метильною групою, етильною групою або ізопропільною групою, і найбільш переважно, метильною групою. У визначеннях M і Q вони можуть бути прямими або розгалуженими алкільними групами, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і бутіл, включаючи н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл і трет-бутіл, є особливо переважними алкільними групами в сполуках даного винаходу.

В сполуках даного винаходу, алкенільні групи визначеннях Ra, Rb, Rc і Rx є розгалуженими або нерозгалуженими і можуть мати один або кілька подвійних зв'язків і від 2 до 12 атомів вуглецю. Переважно, вони мають від 2 до 6 атомів вуглецю, більш переважно, вони є розгалуженими або нерозгалуженими алкенільними групами, що містять 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і 3-бутеніл є особливо переважними алкенільними групами в сполуках даного винаходу.

В сполуках даного винаходу, алкінільні групи визначеннях Ra, Rb, Rc і Rx є розгалуженими або нерозгалуженими і можуть мати один або кілька потрійних зв'язків і від 2 до 12 атомів вуглецю. Переважно, вони мають від 2 до 6 атомів вуглецю, більш переважно, вони є розгалуженими або нерозгалуженими алкінільними групами, що містять 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

В сполуках даного винаходу, галогенові замісники у визначеннях Rx, Ry і Rz включають F, Cl, Br і I, переважно, Cl.

У сполуках даного винаходу, 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою у визначеннях Rx є гетероциклічна група, що має одне або кілька кілець, що містять щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях. Гетероциклічною групою є група, яка може бути гетероароматичною групою або гетероаліциклічною групою, остання з яких може бути частково ненасиченою, де і ароматична, і аліциклічна гетероциклічна група містить від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець. Переважно, гетероароматична і гетероаліциклічна група містять від 5 до 10 кільцевих атомів. Прийнятні гетероароматичні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O і S, і включають, наприклад, хіноліл, включаючи 8-хіноліл, ізохіноліл, кумариніл, включаючи 8-кумариніл, піридил, піразиніл, піразоліл, піримідиніл, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, піридазиніл, триазиніл, цинолініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуропіридил. Прийнятні гетероаліциклічні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O і S, і включають, наприклад, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидил, оксепаніл, тіепаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тіазепаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл,

дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, 3-азабіцикло[4.1.0]гептил, 3Н-індоліл і хінолізиніл.

У сполуках даного винаходу, арильна група у визначенні Rx і R20 є одинарною або множинною кільцевою сполукою, яка містить окремі і/або конденсовані арильні групи і має від 6 до 18 кільцевих атомів і необов'язково є заміщеним. Типові арильні групи містять від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець. Переважно, арильні групи містять від 6 до 12 кільцевих атомів вуглецю. Особливо переважні арильні групи включають заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений нафтил, заміщений або незаміщений біфеніл, заміщений або незаміщений фенантрин і заміщений або незаміщений антрин, і найбільш переважно, заміщений або незаміщений феніл, де замісники такі, як вказані вище.

У сполуках даного винаходу, аралкільні групи у визначеннях Rx, Ry і Rz містять алкілну групу, як визначено і представлено прикладами вище, які заміщені однією або декількома арильними групами, як визначено і представлено прикладами вище. Переважні приклади включають необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений фенілетил і необов'язково заміщений нафтилметил.

У сполуках даного винаходу, аралкілоксигрупи у визначеннях Rx містять алкоксигрупу, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, які заміщені однією або декількома арильними групами, як визначено і представлено прикладами вище. Переважно, алкоксигрупа має від 1 до 6 атомів вуглецю, і арильна група містить від 6 до приблизно 12 кільцевих атомів вуглецю, і найбільш переважно, аралкілоксигрупою є необов'язково заміщена бензилокси, необов'язково заміщена фенілетокси і необов'язково заміщена нафтилметокси.

У сполуках даного винаходу, гетероциклоалкільні групи у визначеннях Ry і Rz містять алкілну групу, як визначено і представлено прикладами вище, яка заміщена однією або декількома гетероциклічними групами, як визначено і представлено прикладами вище. Переважно, гетероциклоалкільні групи містять алкілну групу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, яка заміщена гетероциклічною групою, що має від 5 до 10 кільцевих атомів в 1 або 2 кільцевих атомах, і може бути ароматичною, частково насиченою або повністю насиченою. Більш переважно, гетероциклоалкільні групи включають метильну або етильну групу, яка заміщена гетероциклічною групою, вибраною з групи, яка складається з піролідинілу, імідазолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, оксанілу, тіанілу, 8-хінолілу, ізохінолілу, піридилу, піразинілу, піразолілу, піримідинілу, фурилу, піролілу, тієнілу, тіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, ізоксазолілу, оксазолілу і бензімідазолу.

У сполуках даного винаходу, алкіленові групи у визначенні R19 є прямими або розгалуженими алкіленовими групами, що мають від 1 до 12 атомів вуглецю, і алкіленові групи у визначеннях M, X, T і R30 є прямими або розгалуженими алкіленовими групами, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Переважно, алкіленові групи у визначенні R19 є прямими або розгалуженими алкіленовими групами, що мають від 1 до 8 атомів вуглецю, більш переважно, прямими або розгалуженими алкіленовими групами, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Для M, переважними є прямі або розгалужені алкіленові групи, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю. У визначенні X, алкіленовими групами у визначенні X є, переважно, прямі або розгалужені алкіленові групи, що мають від 2 до 4 атомів вуглецю. Для T, переважними є прямі або розгалужені алкіленові групи, що мають від 2 до 4 атомів вуглецю. У визначенні R30, переважними є прямі або розгалужені алкіленові групи, що мають від 2 до 4 атомів вуглецю, найбільш переважно, пряма алкіленова група, що має 3 атоми вуглецю. Щоб уникнути сумнівів, термін "алкілен" застосовують для позначення алкандіільних груп.

У сполуках даного винаходу, карбоциклогрупи у визначеннях R19 і M є циклоалкільними групами, що мають від 3 до 8 атомів вуглецю, які мають два ковалентні зв'язки в будь-якому положенні циклоалкільного кільця, що з'єднують вказану циклоалкілну групу із залишком кон'югата лікарського засобу. Переважно, карбоциклогрупи у визначеннях R19 і M є циклоалкільними групами, що мають від 3 до 7 атомів вуглецю, і більш переважно, карбоциклогрупи, що мають від 5 до 7 атомів вуглецю.

У сполуках даного винаходу, ариленові групи у визначенні R19 є арильними групами, що мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або кількох кільцях, які мають два ковалентні зв'язки в будь-якому положенні на ароматичній кільцевій системі, з'єднуючі вказані ариленові групи із залишком кон'югата лікарського засобу. Переважно, ариленові групи у визначенні R19 є арильними групами, що мають від 6 до 12 атомів вуглецю в одному або кількох кільцях, які мають два ковалентні зв'язки в будь-якому положенні на ароматичній кільцевій системі, і найбільш переважно, вони є феніленовими групами.

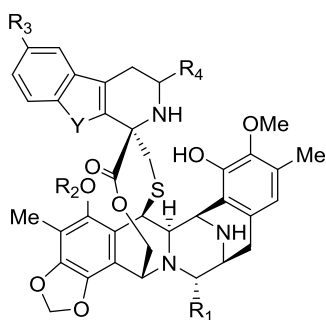
У сполуках даного винаходу, гетероциклогрупи у визначенні R19 є гетероциклічними групами, що містять від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець, що мають від 5 до 14

кільцевих атомів, і що містять щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де є два ковалентні зв'язки в будь-якому положенні кільцевої системи вказаних гетероциклічних груп. Гетероциклічними групами є групи, які можуть бути гетероароматичними групами або гетероаліциклічними групами (останні можуть бути частково ненасичені).

5 Переважно, гетероциклогрупи у визначенні R19 є гетероциклічні групи, що містять від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець, що мають від 5 до 12 кільцевих атомів, і що містять щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де є два ковалентні зв'язки в будь-якому положенні на кільцевої системи вказаних гетероциклічних груп.

10 Якщо є, більше одного необов'язкового замісника Rx, Ry або Rz на заміснику, кожний замісник Rx можуть бути однаковими або різними, кожний замісник Ry можуть бути однаковими або різними і кожний Rz можуть бути однаковими або різними.

В одному варіанті здійснення, D може являти собою фрагмент лікарського засобу формули (I) або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір:



(I)

де:

D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або (L);

Y являє собою -NH- або -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂C(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH};

25 R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу;

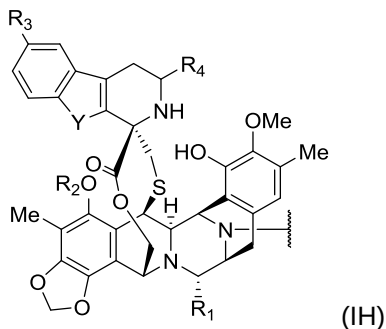
30 R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂ алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂ алкінілу; та

Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміно.

У варіантах здійснення відповідно до всіх аспектів представленого винаходу, заміщені групи є заміщеними одним або декількома замісниками R_x, які є незалежно вибраними з групи, яка складається з C₁-C₁₂ алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкенільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкінільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксо груп, тіо груп, ціано груп, нітро груп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, S(O)R_y, SO₂R_y, P(O)(R_y)OR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z, та NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арилалкільних груп, що містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, арилалкілокси групами, що містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, та 5-14- членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та яка містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), де зазначена гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_y, та при цьому існує більше, ніж один необов'язковий замісник на будь-якій даній групі, де необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними;

кожен R_y та R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які є заміщеними щонайменше одним атомом галогену, арилалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, та гетероциклоалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною від 5- до 14- членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та яка містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях).

В іншому варіанті здійснення, D може являти собою фрагмент лікарського засобу формули (IH) або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір:



де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до (L) ;

Y є вибраним з -NH- та -O-;

R_1 являє собою -OH або -CN;

R_2 являє собою -C(=O) R_a групу;

R_3 являє собою водень або -OR $_b$ групу;

R_4 є вибраним з водню, -CH $_2$ OH, -CH $_2$ c(=O) R_c , -CH $_2$ NH $_2$, та -CH $_2$ NHProt NH ;

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;

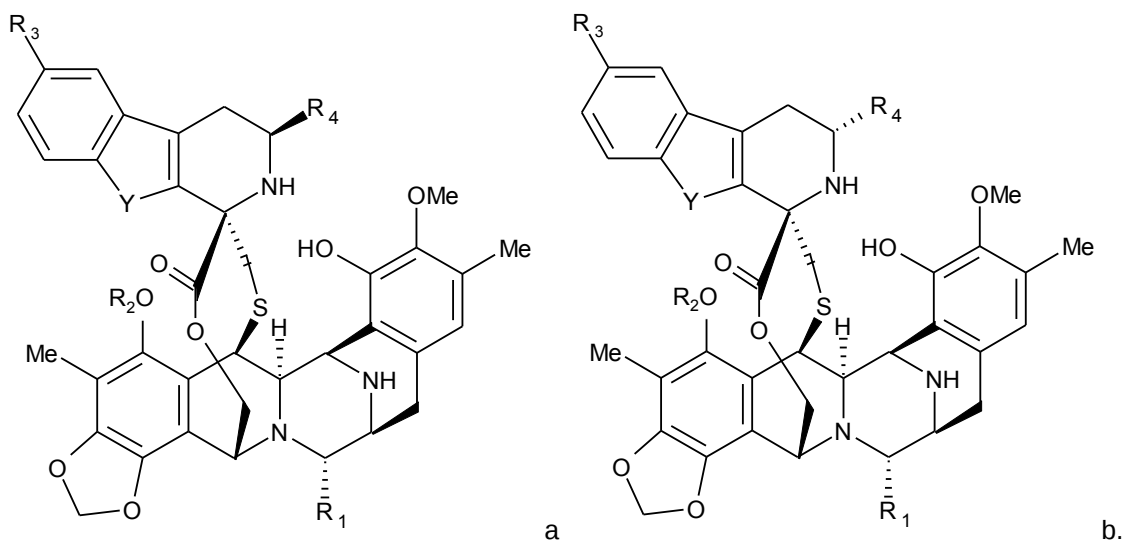
Prot NH являє собою захисну групу для аміно;

при цьому заміщені групи є заміщеними одним або декількома замісниками R_x , які є незалежно вибраними з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксо груп, тіо груп, ціано груп, нітро груп, OR $_y$, OCOR $_y$, OCOOR $_y$, COR $_y$, COOR $_y$, OCONR $_yR_z$, CONR $_yR_z$, S(O) R_y , SO $_2R_y$, P(O)(R_y)OR $_z$, NR $_yR_z$, NR $_y$ COR $_z$, NR $_y$ C(=O)NR $_yR_z$, NR $_y$ C(=NR $_y$)NR $_yR_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраний з групи, яка складається з R_y , OR $_y$, OCOR $_y$, OCOOR $_y$, NR $_yR_z$, NR $_y$ COR $_z$, та NR $_y$ C(=NR $_y$)NR $_yR_z$, арилалкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, арилалкілокси групасм, що містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, та 5-14- членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, яка має одне або декілька кілець, та яка містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), де зазначена гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_y , та при цьому існує більше, ніж один необов'язковий замісники на будь-якій даній групі, при цьому необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними;

кожен R_y та R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які є заміщеними щонайменше одним атомом галогену, арилалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною арильною групою, яка

має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, та гетероциклоалкільних груп, що містять C₁-C₁₂ алкілну групу, яка є заміщеною від 5- до 14- членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та яка містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях).

5 Переважні сполуки із сполук загальної формули (I) або (IH) та лікарських засобів загальної формули (IA), є такими, що мають загальну формулу а або b, або їх фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер:



Необхідно зазначити, що якщо сполуки мають загальну формулу а або b, R₄ може не бути воднем.

Переважають фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою -NH-;

та R₁; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Переважають фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою -O-;

та R₁; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

R₁ являє собою -OH;

та Y; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

R₁ являє собою -CN;

та Y; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкілу. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

та Y; R₁; R₃; R₄; R_b; R_c; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-

бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

та Y ; R_1 ; R_2 ; R_4 ; R_a ; R_c ; та $Prot^{NH}$ є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2\cdot C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Більш переважно, R_4 може являти собою водень або $-CH_2OH$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та Y ; R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-NH-$;

R_1 являє собою $-OH$;

та R_2 ; R_3 ; R_4 ; R_a ; R_b ; R_c ; та $Prot^{NH}$ є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-NH-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$; де R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

та R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_b ; R_c ; та $Prot^{NH}$ є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-NH-$;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

та R_1 ; R_2 ; R_4 ; R_a ; R_c ; та $Prot^{NH}$ є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу включають фрагменти загальної формули (I) або (IH), де:

Y являє собою $-NH-$;

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2\cdot C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, або заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Більш переважно, R_4 може являти собою водень або $-CH_2OH$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-NH-$;

R_4 є вибраним з $-CH_2OH$, $-CH_2\cdot C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, або заміщеного або

незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Найбільш переважний R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OH}$; та R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-\text{NH}-$;

R_1 являє собою $-\text{OH}$;

R_2 являє собою $-\text{C}(=\text{O})R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

та R_3 ; R_4 ; R_b ; R_c ; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-\text{NH}-$;

R_1 являє собою $-\text{OH}$;

R_3 являє собою водень або $-\text{OR}_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

та R_2 ; R_4 ; R_a ; R_c ; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу включають фрагменти загальної формули (I) або (IH), де:

Y являє собою $-\text{NH}-$;

R_1 являє собою $-\text{OH}$;

R_4 є вибраним з водню, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})R_c$ та $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з водню, $-\text{CH}_2\text{OH}$ та $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Більш переважно, R_4 може являти собою водень або $-\text{CH}_2\text{OH}$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-\text{NH}-$;

R_1 являє собою $-\text{OH}$;

R_4 є вибраним з $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})R_c$ та $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з $-\text{CH}_2\text{OH}$ та $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Найбільш переважний R_4 являє собою $-\text{CH}_2\text{OH}$;

та R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою $-\text{NH}-$;

R_2 являє собою $-\text{C}(=\text{O})R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

та R_1 ; R_2 ; та R_a ; є такими, як визначається вище.

Наступні переважні лікарські засоби включають лікарські засоби загальної формули (IA), де: Y являє собою -NH-;

5 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш
10 переважною R_3 групу;

15 R_4 є вибраним з $-CH_2OH$, $-CH_2\cdot C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Найбільш переважний R_4 являє собою $-CH_2OH$;

та $R_1; R_2$; та R_a ; є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -NH-;

R₁ являє собою -ОН;

25 R_2 являє собою -C(=O) R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_{1-6} алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

30 R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-
C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу,
заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або
незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного
ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
35 бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш
переважною R₃ групу;

та R_4 ; R_c ; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу включають фрагменти загальної формули (I) або (II), де:

У являє собою -NH-;

40 R₁ являє собою -ОН:

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂c(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Більш переважно, R₄ може являти собою водень або -CH₂OH. Найбільш переважний R₄ являє собою водень:

55 та R_3 ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні лікарські засоби включають лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -NH-;

R₁ являє собою -ОН;

60 R_2 являє собою $C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_{1-6} алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу.

заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

5 R₄ є вибраним з -CH₂OH, -CH₂°C(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або
незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного
метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу,
заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного
або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або
10 незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄
є вибраним з -CH₂OH та -CH₂NH₂. Найбільш переважний R₄ являє собою -CH₂OH;

та R_3 ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу включають фрагменти загальної формули (I) або (IH), де:

15 Y являє собою -NH-;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважним R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

25 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

30 R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Більш переважно, R_4 може являти собою водень або $-CH_2OH$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та R_1 є таким, як визначається вище.

Наступні переважні лікарські засоби включають лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою -NH-;

40 R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆
алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу,
заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або
незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного
ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
45 бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

50 R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою;

55 R₄ є вибраним з -CH₂OH, -CH₂-C(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄ є вибраним з -CH₂OH та -CH₂NH₂. Найбільш переважний R₄ являє собою -CH₂OH;

та R_1 є таким, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу включають фрагменти загальної формули (I) або (IH), де:

У являє собою -NH-;

R₁ являє собою -ОН;

5 R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6
алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу,
заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або
незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного
ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
10 бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

15 R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою;

20 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂-C(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Більш переважно, R₄ може являти
25 собою водень, -CH₂OH. Найбільш переважний R₄ являє собою водень.

Наступні переважні лікарські засоби включають лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -NH-;

R_1 являє собою -ОН;

30 R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_{1-6} алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

35 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 -
 C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метил,
 заміщеного або незаміщеного етил, заміщеного або незаміщеного n -пропілу, заміщеного або
 незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n -бутилу, заміщеного або незаміщеного
 ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
 40 бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш
 переважною R_3 групу;

45 R_4 є вибраним з $-CH_2OH$, $-CH_2\cdot C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Найбільш переважний R_4 являє собою $-CH_2OH$.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

R₁ являє собою -ОН;

та $R_2, R_3, R_4, R_a, R_b, R_c$; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

55 Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (Ih) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_{1-6} алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного

ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

та $R_1; R_3; R_4; R_b; R_c$; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

5 Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

10 R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою;

та $R_1; R_2; R_4; R_a; R_c$; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

15 Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-:

20 R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Більш переважно, R_4 може являти
25 собою водень або $-CH_2OH$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та R_1, R_2, R_3, R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-:

30 R₁ являє собою -ОН:

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

та $R_3; R_4; R_b; R_c$; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби формули (IA), де:

У являє собою -О-:

R_1 являє собою -ОН;

45 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

та R_2, R_4, R_a, R_c , та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

50 Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

R_1 являє собою -ОН;

55 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂-C(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного n-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш

переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Більш переважно, R₄ може являти собою водень або -CH₂OH. Найбільш переважний R₄ являє собою водень;

та R_2 ; R_3 ; R_a ; та R_b є такими, як визначається вище.

5 Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (Ih) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

10 R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважним R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

15 R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою;

20 та R_1 ; R_4 ; R_C ; та Prot^{NH} є такими, як визначається вище.

Наступні перераховані фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-:

25 R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного *n*-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного *n*-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_2 являє собою ацетил;

30 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂c(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та
35 заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Більш переважно, R₄ може являти собою водень або -CH₂OH. Найбільш переважний R₄ являє собою водень;

та R_1 ; R_3 ; та R_b є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти
40 загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

У являє собою -О-;

45 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R_3 являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R_3 групою;

50 R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2C(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш
55 переважний R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$. Більш переважно, R_4 може являти собою водень або $-CH_2OH$. Найбільш переважний R_4 являє собою водень;

та R_1 ; R_2 ; та R_a є такими, як визначається вище.

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (II) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

60 У являє собою -О-;

Наступні переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби включають фрагменти загальної формули (I) або (IH) та лікарські засоби загальної формули (IA), де:

Y являє собою -O-;

R₁ являє собою -OH;

5 R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
10 бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу; де R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-
15 бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂·C(=O)R_c та -CH₂NH₂; де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкілу. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш
20 переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Більш переважно, R₄ може являти собою водень або -CH₂OH. Найбільш переважний R₄ являє собою водень.
25

Наступні переважні замісники (де дозволено можливими групами заступників) стосуються фрагментів лікарського засобу формули (I) або (IH) та лікарських засобів формули (IA):

Особливо переважний R₁ являє собою -OH.

Особливо переважний R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, в якій R_a являє собою заміщений або
30 незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R₂ являє собою ацетил.

Особливо переважний R₃ являє собою водень або -OR_b групу, в якій R_b являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Більш переважний R₃ являє собою водень та
40 метокси, при цьому метокси є найбільш переважною R₃ групою.

Особливо переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c та -CH₂NH₂ де R_c являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл. Особливо переважний R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або
45 незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу. Найбільш переважний R_c являє собою метил. Більш переважний R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂. Even більш переважний R₄ являє собою водень або -CH₂OH та найбільш переважний R₄ являє собою водень.
50

Зокрема переважні фрагменти лікарського засобу та лікарські засоби відповідно до представленого винаходу включають:

- Фрагменти формули (I) або (IH), де

Y являє собою -NH-; та

55 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, та -CH₂NH₂.

- Лікарські засоби формули (IA), де

Y являє собою -NH-; та

R₄ є вибраним з -CH₂OH, та -CH₂NH₂.

60 - Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

Y являє собою -O-;

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$.

- Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

5 R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, та $-CH_2NH_2$;

R_a є вибраним з водню, та заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу; та

R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

Більш переважні фрагменти лікарського засобу відповідно до представленого винаходу включають

10 - Фрагменти формули (I) або (IH), де

Y являє собою $-NH-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$;

15 R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу; та

R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

- Лікарські засоби формули (IA), де

Y являє собою $-NH-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

20 R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 являє собою $-CH_2OH$;

R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу; та

R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

- Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

25 Y являє собою $-O-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$;

R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу; та

30 R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

- Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$;

35 R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл; та

R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

Особливо більш переважні фрагменти лікарського засобу відповідно до представленого винаходу включають:

- Фрагменти формули (I) або (IH), де

40 Y являє собою $-NH-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або метокси;

R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$; та

R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

45 - Лікарські засоби формули (IA), де

Y являє собою $-NH-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або метокси;

R_4 являє собою $-CH_2OH$; та

50 R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

- Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

Y являє собою $-O-$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або метокси;

55 R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$; та

R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

- Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

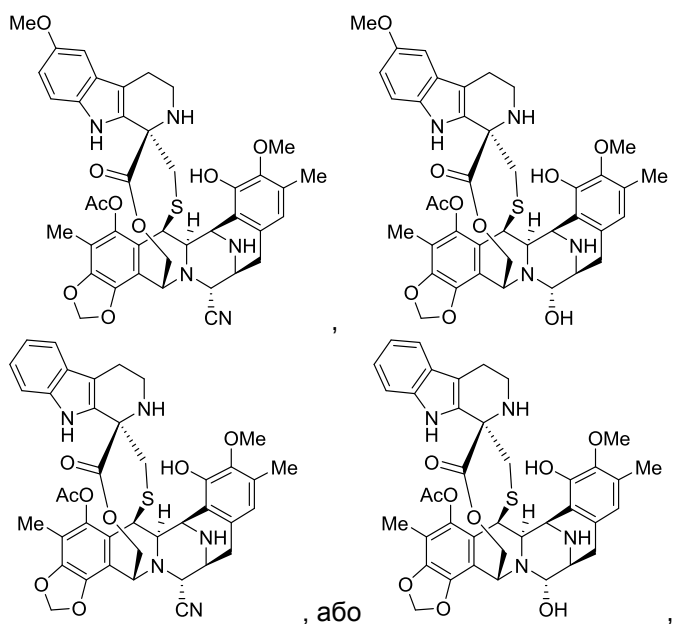
R_3 являє собою водень або метокси;

60 R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$; та

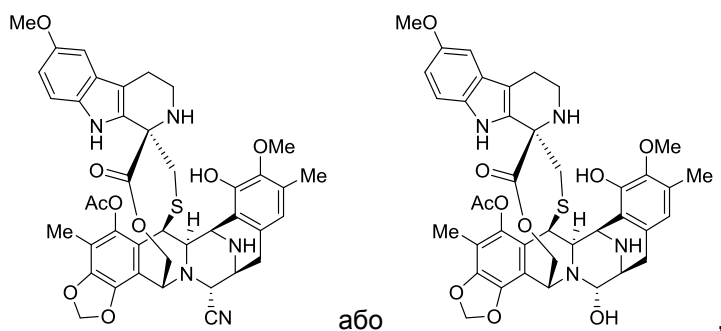
R_a є вибраним з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропіл та бутилу, включаючи н-бутилу, втор-бутилу, ізобутилу та трет-бутилу.

Ще більш переважні фрагменти лікарського засобу відповідно до представленого винаходу включають:

- 5 - Фрагменти формули (I) або (IH), де
Y являє собою -NH-;
R₂ являє собою ацетил;
R₃ являє собою метокси; та
R₄ являє собою водень.
- 10 - Лікарські засоби формули (IA), де
Y являє собою -NH-;
R₂ являє собою ацетил;
R₃ являє собою метокси; та
R₄ являє собою -CH₂OH.
- 15 - Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де
Y являє собою -O-;
R₂ являє собою ацетил;
R₃ являє собою метокси; та
R₄ являє собою водень.
- 20 - Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де
R₂ являє собою ацетил;
R₃ являє собою метокси; та
R₄ являє собою водень.
- 25 - Фрагменти формули (I) або (IH) або лікарські засоби формули (IA), де
R₁ являє собою -OH;
R₂ являє собою ацетил;
R₃ являє собою метокси; та
R₄ являє собою водень.
- 30 - Фрагмент відповідно до представленого винаходу формули:

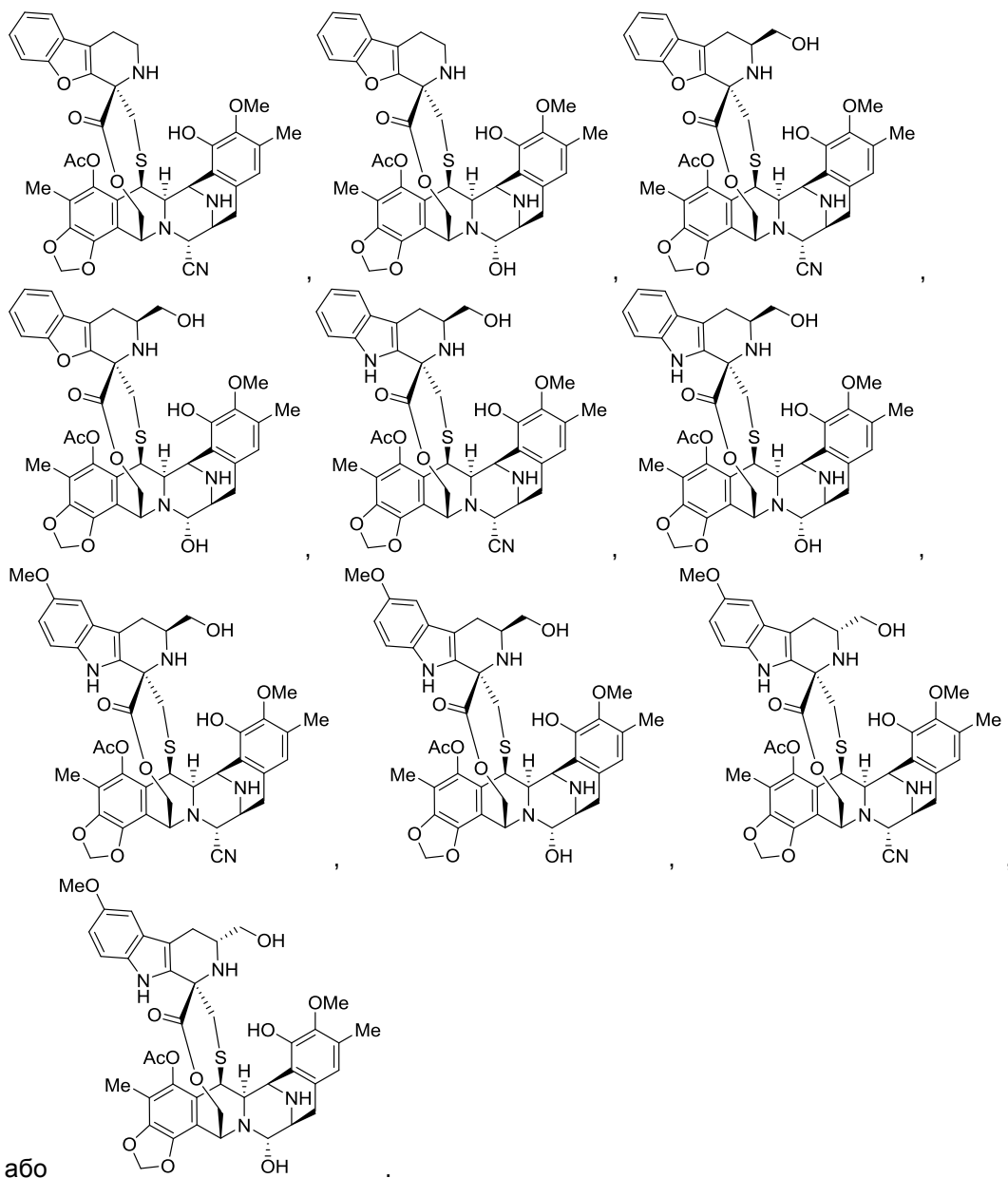


- 35 або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір; де D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або (L).
Особливо переважними фрагментами формули є:



або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір; де D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або (L).

5 - Лікарський засіб формули:



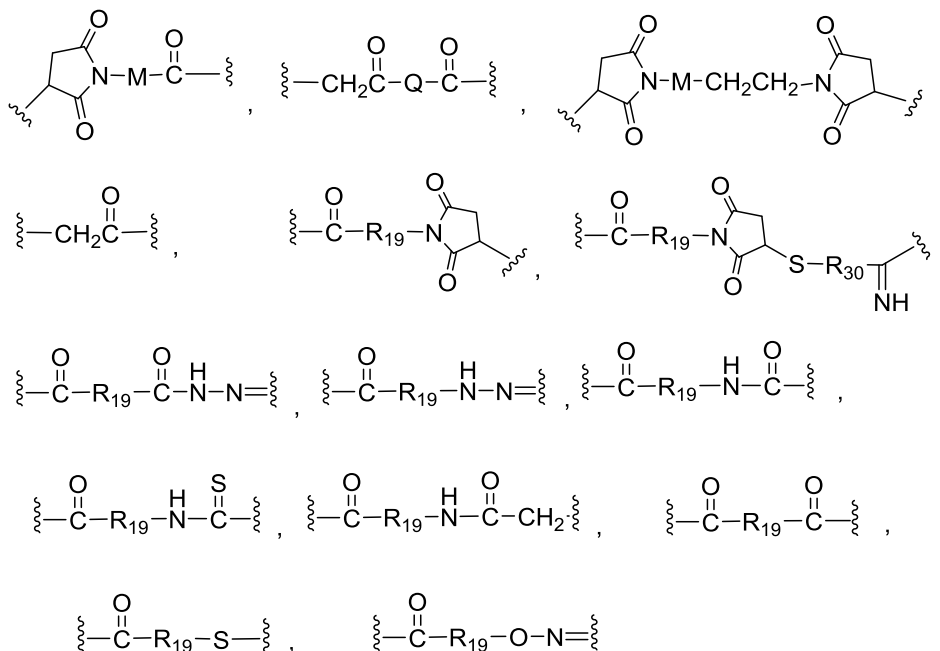
В додаткових переважних варіантах, переваги, описані вище для різних замісників, об'єднані. Даний винахід також стосується таких комбінацій переважних заміщень (де

дозволено можливими групами замісників) в фрагментах лікарського засобу формули (I) або (IH) та в лікарських засобах формули (IA) відповідно до представленого винаходу.

Щоб уникнути сумнівів, сполуки вище можуть бути групою лікарського засобу D і ковалентно приєднані через гідрокси- або амінову групу до (X)b, якщо є, або (AA)w, якщо є, або до (T)g, якщо є, або (L). Таким чином, якщо кон'югований, ковалентний зв'язок замінює протон на гідрокси- або аміновій групі сполуки.

Переважають кон'югати лікарського засобу згідно з даним винаходом подані нижче. Переважають визначення (X)b, (AA)w, (T)g і (L), наведені нижче, застосовні до всіх груп лікарського засобу D сполуки, описаної вище. Переважають кон'югати лікарського засобу згідно з даним винаходом включають:

- кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L являє собою лінкерну групу, вибрану з групи, яка складається з:



15

де

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія направо) і до (T)g, якщо є, або (AA)w, якщо є, або з (X)b, якщо є, або до D (хвиляста лінія наліво);

R₁₉ вибирають з -C₁-C₁₂алкілену-, -C₃-C₈карбоцикло-, -O-(C₁-C₁₂алкілену), C₆-C₁₈арилену в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -C₁-C₁₂алкілен-C₆-C₁₈арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -C₆-C₁₈арилен-C₁-C₁₂алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₂алкілену-, -C₅-C₁₄гетероцикло-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -C₁-C₁₂алкілен-(C₅-C₁₄гетероцикло)-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(C₅-C₁₄гетероцикло)-C₁-C₁₂алкілену-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(OCH₂CH₂)_r- і -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, де кожний з вищезгаданих алкіленових замісників, окремо або приєднаних до іншої групи вуглецевого ланцюга, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Rx;

R₃₀ є -C₁-C₆алкіленовою групою;

M вибирають з групи, яка складається з -C₁-C₆алкілену-, -C₁-C₆алкілен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(CH₂CH₂O)_s-, -C₁-C₆алкілен-(C₃-C₈карбоцикло)-CON(H або C₁-C₆алкіл)-C₁-C₆алкілену-,

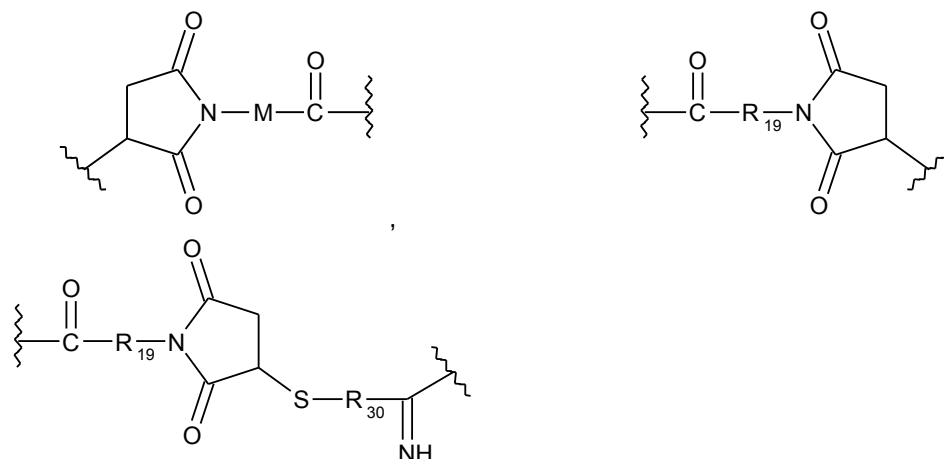
фенілену, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, фенілен-С1-С6алкілену-, де феніленова група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, і -С1-С6алкілен-CON(Н або С1-С6алкіл)С1-С6алкілену-;

Q вибирають з групи, яка складається з -N(Н або С1-С6алкіл)фенілену- і -N(Н або С1-С6алкіл)-(CH₂)_s;

г являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10; та

с являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10.

- кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L є вибраним з групи, яка складається з:



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія направо) і до (T)g, якщо є, або (AA)w, якщо є, або до (X)b, якщо є, або до D (хвиляста лінія наліво);

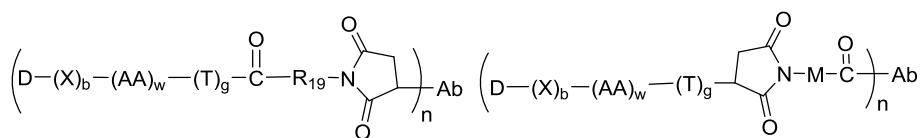
R₁₉ вибирають з -С₁-С₁₂алкілену-, -О-(С₁-С₁₂алкілену), -С₆-С₁₂арилену в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -С₁-С₁₂алкілен-С₆-С₁₂арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -С₆-С₁₂арилен-С₁-С₁₂алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, -С₅-С₁₂гетероцикло-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець, і що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -С₁-С₁₂алкілен-(С₅-С₁₂гетероцикло)-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець, і що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(С₅-С₁₂гетероцикло)-С₁-С₁₂алкілену-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками Rx, -(ОСН₂СН₂)_r- і -СН₂-(ОСН₂СН₂)_r-, де кожний з вищезгаданих алкіленових замісників, окремо або приєднаних до іншої групи вуглецевого ланцюга, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Rx;

R₃₀ є -С₁-С₆алкіленовою групою;

М вибирають з групи, яка складається з -С1-С6алкілену-, -С1-С6алкілен-(С3-С8карбоцикло)- і фенілену, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx; і

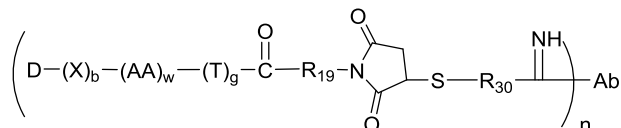
г являє собою ціле число в діапазоні від 1-6.

- кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



(IV)

(V)



(VI)

де:

X та T являють собою подовжувальні групи, як визначається в даному документі;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю, як визначається в даному документі;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

де b+g+w необов'язково не дорівнює 0;

D являє собою фрагмент лікарського засобу;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт;

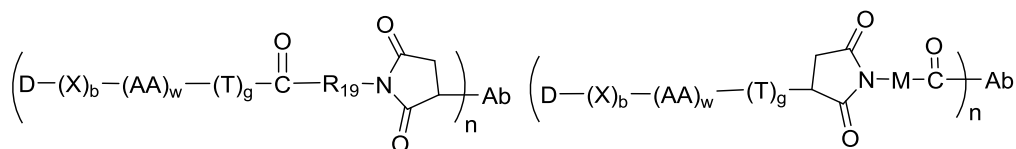
n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулі (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20;

R_{19} вибирають з -C1-C8алкілену-, -O-(C1-C8алкілену)-, -C1-C8алкілен-C6-C12арилу-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, і -C6-C12арилу-C1-C8алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками Rx, де кожний з вищезгаданих алкіленових замісників, окремо або приєднаних до іншої групи вуглецевого ланцюга, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками Rx;

R_{30} є -C2-C4алкіленовою групою; і

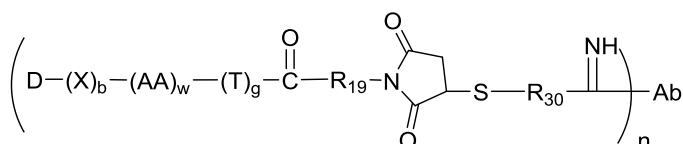
M вибирають з групи, яка складається з -C1-C3алкілену- і -C1-C3алкілен-(C5-C7карбоцикло)-

- кон'югат лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{Ab}$ відповідно до представленого винаходу, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



(IV)

(V)



(VI)

де:

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

де $b+g+w$ необов'язково не дорівнює 0;

D являє собою фрагмент лікарського засобу;

5 Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт;

n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20;

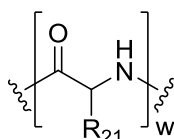
10 R_{19} є вибраним з $-C_1-C_6$ алкілену-, фенілен- $-C_1-C_6$ алкілену-, де феніленова групу може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути

15 складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, арильних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, та переважно R_{19} являє собою $-C_1-C_6$ алкілену групу;

R_{30} являє собою $-C_2-C_4$ алкіленову групу; та

M являє собою $-C_1-C_3$ алкілену- $-(C_5-C_7$ карбоцикло)-.

20 - Переважним є те, що у визначенні кон'югату лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n$ -Ab, L є таким, як визначається в переважних визначеннях для зазначеної вище групи, та $(AA)_w$ є формули (II):



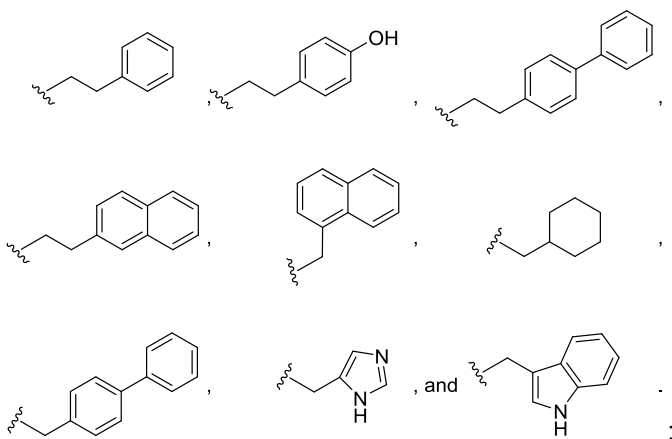
(II)

25

де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або до групи лікарського засобу (хвиляста лінія наліво) і до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія направо); і

30 R_{21} в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, п-гідроксибензилу, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-піридилметилу-, 3-піридилметилу-, 4-піридилметилу-, фенілу, циклогексилу,

35 та



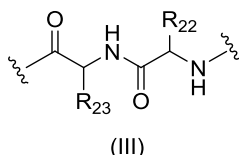
та w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12.

- кон'югат лікарського засобу формули $[D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab$ відповідно до першого аспекту представленого винаходу, де L є таким, як визначається в переважних визначеннях для зазначеної вище групи, та $(AA)w$ є формули (II) де:

5 R_{21} в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індолілметилу, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ та $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$; та

в являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6.

10 - кон'югат лікарського засобу формули $[D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab$ відповідно до першого аспекту представленого винаходу, де L є таким, як визначається в переважних визначеннях для зазначеної вище групи, де w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)w$ є формули (III), де:



15 хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч), та до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R_{22} є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індолілметилу; та

R_{23} є вибраним з метилу, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ та $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$.

20 - У варіантах здійснення представленого винаходу $b+g+w$ не є 0. В додаткових варіантах здійснення, $b+w$ не є 0. В ще додаткових варіантах здійснення, коли w не є 0, то b дорівнює 1. Крім того, переважним є те, що у визначенні кон'югату лікарського засобу формули $[D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab$, L та $(AA)w$ є такими як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп, та X є подовжувальною групою, вибраною з:

25 де D є кон'югованим через аміногрупу:

-COO-(C₁-C₆ алкілен)NH-;

-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x)-NH-;

30 -COO-(C₁-C₆ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-COO-(C₁-C₆ алкілен)S-;

-COO-(C₁-C₆ алкілен)NHCO(C₁-C₆ алкілен)S-; або

35 де D є кон'югованим через гідрокси групу:

-CONH-(C₁-C₆ алкілен)NH-;

-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x)-NH-;

40 -CONH-(C₁-C₆ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-CONH-(C₁-C₆ алкілен)S-;

-CONH-(C₁-C₆ алкілен)NHCO(C₁-C₆ алкілен)S-; та

45 b являє собою 0 або 1, переважно 1.

- кон'югат лікарського засобу формули $[D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab$ відповідно до представленого винаходу, де L та $(AA)w$ є такими як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп, та X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

50 де D є кон'югованим через аміногрупу:

-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-;

-COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп;

-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-;

5 -COCH₂NH-COCH₂-NH-;
 -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-;
 -COO-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-; або
 де D є кон'югованим через гідрокси групу:

10 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-;
 -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп;

15 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;
 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)S-;
 20 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-; та
 b являє собою 0 або 1, переважно 1.

- кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L та (AA)w є такими як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп та X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

25 де D є кон'югованим через аміногрупу:

-COO-CH₂-фенілен-NH-
 -COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенілен-NH-;
 -COO(CH₂)₃NH-;
 -COO(CH₂)₃-S-;
 30 -COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; або
 де D є кон'югованим через гідрокси групу:

-COO-CH₂-фенілен-NH-
 -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенілен-NH-;
 -CONH(CH₂)₃NH-;
 35 -CONH(CH₂)₃-S-;
 -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; та
 b являє собою 0 або 1, переважно 1.

40 - Кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L, (AA)w, та (X)b є такими як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп, та T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

-CO-(C₁-C₆ алкілен)-NH-;
 -CO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]-NH-;
 -COO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]-NH-;
 45 де j являє собою ціле число від 1 до 25, та
 g являє собою 0 або 1.

- Кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L, (AA)w, та (X)b є такими, як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп, та T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

50 -CO-(C₁-C₄ алкілен)NH-
 -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-;
 -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-;
 де j являє собою ціле число від 1 до 10; та
 g являє собою 0 або 1.

55 - Кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу, де L, (AA)w, та (X)b є такими як визначається в переважних визначеннях для зазначених вище груп, та T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

60 -CO-(C₁-C₄ алкілен)NH-

-CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-;
 -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-;
 де j являє собою ціле число від 1 до 5; та
 g являє собою 0 або 1.

5 - Переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де R1 являє собою CN або OH, та більш переважно R1 являє собою CN.

10 - Інший переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де R2 являє собою C(=O)Ra, де Ra є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C1-C6 алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників Rx, та більш переважно R2 являє собою ацетил.

15 - Інший переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де R3 являє собою водень або -ORb групу, де Rb являє собою заміщену або незаміщену C1-C6 алкільну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників Rx, та більш переважно R3 являє собою водень або метокси. Найбільш переважно R3 являє собою метокси.

20 - Інший переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де R4 є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂, та більш переважно R4 являє собою водень або -CH₂OH. Найбільш переважно R4 являє собою водень.

25 - Інший переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де Y являє собою -NH- або -O-.

30 - Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

35 R₁ являє собою -CN або -OH;

R₂ являє собою -C(=O)R_a, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R₃ являє собою водень або -OR_b групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₆ алкільну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

40 R₄ являє собою водень, -CH₂OH або -CH₂NH₂; та

Y являє собою -NH- або -O-.

45 - Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

50 R₁ являє собою -CN або -OH;

R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою водень або метокси, більш переважно метокси;

55 R₄ являє собою водень або -CH₂OH; та

Y являє собою -NH- або -O-.

60 - Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)b-(AA)w-(T)g-(L)-]n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)w, (X)b, та (T)g є такими, як визначається вище, та де D являє собою сполуку формули (I) або (IH), або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R₁ являє собою -CN;

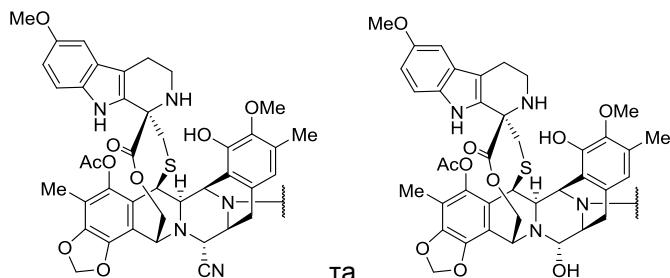
R₂ являє собою ацетил:

R₃ являє собою метокси;

R₄ являє собою водень, та

Y являє собою -NH- або -O-.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, та (T)_g є такими, як визначається вище, та де D є вибраним з:



або його фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, сольовату, таутомеру або стереоізомеру; де хвилясті лінії означають точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище, та де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антигензв'язуючим пептидом.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище, та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антитілом, однодомним антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є моноклональним, поліклональним антитілом або біспецифічним антитілом, і де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент отримують з будь-яких видів, переважно, людини, миші або кролика.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, який є вибраним з групи, яка складається з антитіла людини, антигензв'язуючого фрагмента антитіла людини, гуманізованого антитілу, антигензв'язуючого фрагмента гуманізованого антитілу, химерного антитілу, антигензв'язуючого фрагмента химерного антитілу, глікозилизованого антитіла та глікозилизованого антигензв'язуючого фрагмента.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище, та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент є антигензв'язуючим фрагментом, вибраним з групи, яка складається з Fab фрагмента, Fab' фрагмента, F(ab')₂ фрагмента та Fv фрагмента.

- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g та D є такими, як визначається вище та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являє собою моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракових клітин, вірусними антигенами, антигенами клітин, які продукують аутоімунні антитіла, асоційовані з аутоімунним захворюванням, мікробними антигенами, та переважно моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракової клітини.

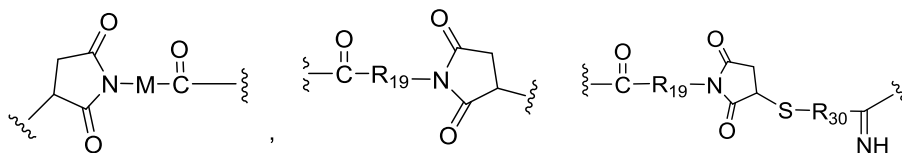
- Наступний переважний кон'югат лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ відповідно до представленого винаходу являє собою кон'югат, в якому L, $(AA)_w$, $(X)_b$, $(T)_g$ та D є такими, як визначається в даному документі, та фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з

5 Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Колтуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Ліфастузумабу, Лорвотузумабу, Мілатузумабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Софітузумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, де переважно антитіло є вибраним з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та ще більш переважно з Алемтузумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Деносумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини. Серед них, особливо переважними є Брентуксимаб, Гемтузумаб, Інотузумаб, Ровальпітузумаб, анти-HER2 антитіло, таке як Трастузумаб, анти-CD4 антитіло, анти-CD5 антитіло, анти-CD13 антитіло та анти-CD30 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активна частина; або антитіло є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

40 - Особливо переважні кон'югати лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ відповідно до представленого винаходу включають наступні:

(а) кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу де:

L є вибраним з групи, яка складається з:



45

та

де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(X)_b$ якщо є, або до (D) (хвиляста лінія ліворуч);

50 R_{19} вибирають з - C_{1-12} алкілену-, -O-(C_{1-12} алкілену), - C_{6-12} арилену в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R_x , - C_{1-12} алкілен- C_{6-12} арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R_x , - C_{6-12} арилен- C_{1-12} алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або кількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R_x , - C_{5-12} гетероцикло-, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька

55

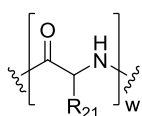
кілець, і що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{12}\text{гетероцикло})-$, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець, і що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{12}\text{гетероцикло})-C_1-C_{12}\text{алкілену}-$, де вказана гетероциклогрупа може бути насиченою або ненасиченою групою, що має одне або кілька кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаних кільцях, де вказана група необов'язково заміщена одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)_r-$ і $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r-$, де кожний з вищезгаданих алкіленових замісників, окремо або приєднаних до іншої групи вуглецевого ланцюга, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R_x ;

R_{30} являє собою $-C_1-C_6$ алкіленову групу;

M є вибраним з групи, яка складається з $-C_1-C_6$ алкілену-, $-C_1-C_6$ алкілену- $(C_3-C_8\text{ карбоцикло})-$ та фенілену, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

r являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 6;

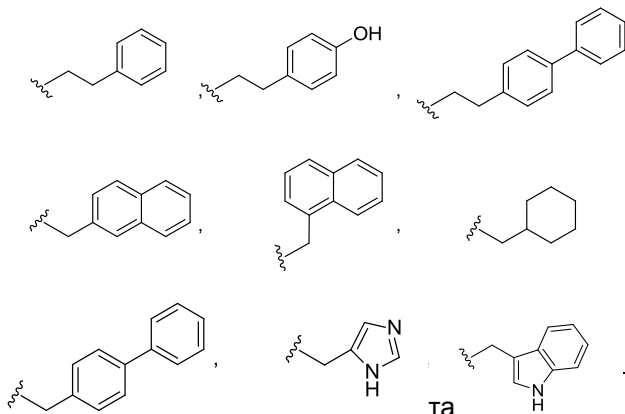
$(AA)_w$ є формули (II):



(II)

де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R_{21} в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, п-гідроксибензилу, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-піридилметилу-, 3-піридилметилу-, 4-піридилметилу-, фенілу, циклогексилу,



w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

де X є подовжувальною групою, вибраною з

де D є кон'югованим через аміногрупу: $-COO-(C_1-C_6\text{ алкілен})NH-$, $-COO-CH_2-(\text{фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками } R_x)-NH-$, $-COO-(C_1-C_6\text{ алкілен})NH-COO-CH_2-(\text{фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками } R_x)-NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2NH-$, $-COCH_2NH-$, $-COO-(C_1-C_6\text{ алкілен})S-$, $-COO-(C_1-C_6\text{ алкілен})NHCO(C_1-C_6\text{ алкілен})S-$; або

де D є кон'югованим через гідрокси групу: $-CONH-(C_1-C_6\text{ алкілен})NH-$, $-COO-CH_2-(\text{фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками } R_x)-NH-$, $-CONH-(C_1-C_6\text{ алкілен})NH-COO-CH_2-(\text{фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками } R_x)-NH-$, $-CONH-(C_1-C_6\text{ алкілен})NH-COO-CH_2-(\text{фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками } R_x)-NH-$;

декількома замісниками R_x)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂NH-, -COCH₂NH-, -CONH-(C₁-C₆ алкілен)S-, та -CONH-(C₁-C₆ алкілен)NHCO(C₁-C₆ алкілен)S-;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₆ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]_j-NH-, та -COO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 25;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (I) або (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R₂ являє собою C(=O)R_a, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

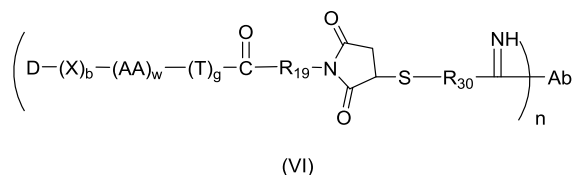
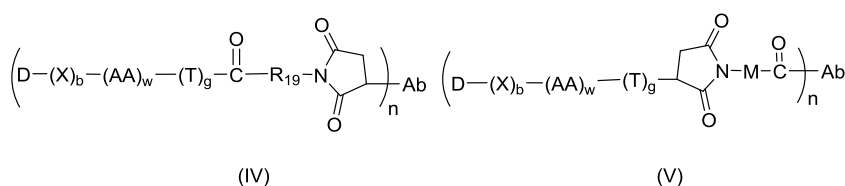
R₃ являє собою водень або -OR_b групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₆ алкілну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;

R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, та є вибраним з групи, яка складається з антитіла людини, антигензв'язуючого фрагмента антитіла людини, гуманізованого антитіла, антигензв'язуючого фрагмента гуманізованого антитіла, химерного антитіла, антигензв'язуючого фрагмента химерного антитіла, глікозилизованого антитіла та глікозилизованого антигензв'язуючого фрагмента; та

n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-] до фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 12.

(b) кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



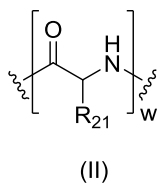
де:

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₈ алкілену-, -O-(C₁-C₈ алкілену), -C₁-C₈ алкілену-C₆-C₁₂ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, та -C₆-C₁₂ арилену-C₁-C₈ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄ алкіленову групу;

M є вибраним з групи, яка складається з -C₁-C₃ алкілену- та -C₁-C₃ алкілен-(C₅-C₇ карбоцикло)-;

(AA)_w є формули (II)



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

5 R₂₁ в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індолілметилу, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂,

-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂;

w являє собою ціле число від 0 до 6;

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з

10 де D є кон'югованим через аміногрупу: -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-, -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з

15 алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-, та -COO-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-; або

20 де D є кон'югованим через гідрокси групу: -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-, -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів

25 вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -CONH-(C₂-C₄ алкілен)S-, та -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

30 де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (I) або (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R₂ являє собою ацетил;

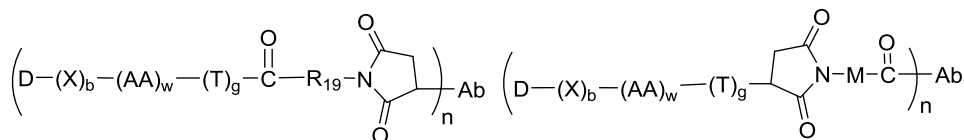
35 R₃ являє собою водень або метокси, переважно R₃ являє собою метокси;

R₄ являє собою водень або -CH₂OH, переважно R₄ являє собою водень;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, де антитіло або антигензв'язуючий фрагмент являє собою моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракових клітин, вірусними антигенами, антигенами клітин, які продукують аутоімунні антитіла, асоційовані з аутоімунним захворюванням, мікробними антигенами, та переважно моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракової клітини; та

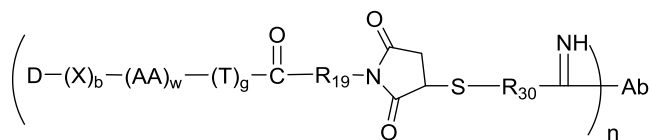
40 n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 8.

45 (с) кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



(IV)

(V)



(VI)

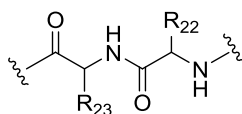
де:

R_{19} є вибраним з - C_1 - C_6 алкілену-, -фенілен- C_1 - C_6 алкілену-, де феніленова група може бути не обов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути не обов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, арильних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, та переважно R_{19} являє собою C_1 - C_6 алкіленову групу;

R_{30} являє собою - C_2 - C_4 алкіленову групу;

M являє собою - C_1 - C_3 алкілену-(C_5 - C_7 карбоцикло)-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



(III)

де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R_{22} є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індолілметилу;

R_{23} є вибраним з метилу, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ та $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з - COO -(C_2 - C_4 алкілен) NH -, - COO - CH_2 -фенілен- NH -, де зазначена феніленова група може бути не обов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, - COO -(C_2 - C_4 алкілен) NH - COO - CH_2 -(фенілен, який може бути не обов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп або ціано груп)- NH -, - $COCH_2NH$ - $COCH_2NH$ -, - COO -(C_2 - C_4 алкілен) S -, та - COO -(C_2 - C_4 алкілен) $NHCO$ -(C_1 - C_3 алкілен) S -;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з - CO -(C_1 - C_4 алкілен)- NH -, - CO -(C_1 - C_4 алкілен)-[O -(C_2 - C_4 алкілен)] j - NH -, та - COO -(C_1 - C_4 алкілен)-[O -(C_2 - C_4 алкілен)] j - NH -, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (I) або (II), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R_1 являє собою CN ;

R_2 являє собою ацетил;

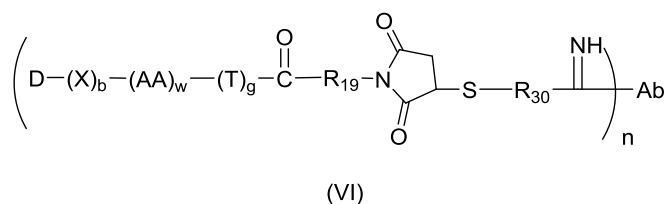
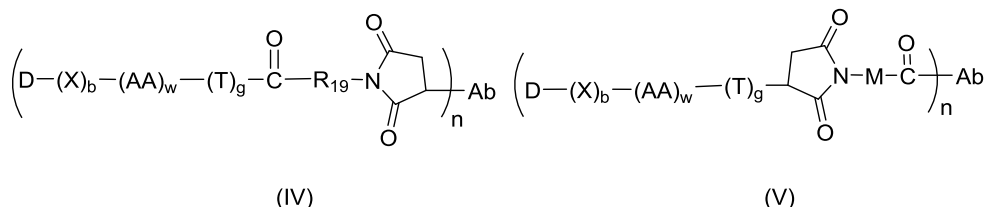
R_3 являє собою метокси;

R_4 являє собою водень;

Y являє собою -NH- або -O-;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою моноклональне антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Колтуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Ліфастузумабу, Лорвотузумабу, Мілатузумабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Софітузумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, де переважно антитіло є вибраним з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та ще більш переважно з Алемтузумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксомабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Деносумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Силтуксимабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини. Серед них, особливо переважними є Брентуксимаб, Гемтузумаб, Інотузумаб, Ровальпітузумаб, анти-HER2 антитіло, таке як Трастузумаб, анти-CD4 антитіло, анти-CD5 антитіло, анти-CD13 антитіло та анти-CD30 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активна частина; або антитіло є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та п являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

(d) Кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



де:

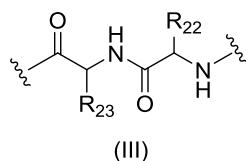
R_{19} являє собою $-C_2-C_6$ алкілен-;

R_{30} являє собою $-C_2-C_4$ алкілен-;

M являє собою $-C_1-C_3$ алкілен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):

5



де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

10

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $S-$, та $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NHCO(C_1-C_3$ алкілен) $S-$;

15

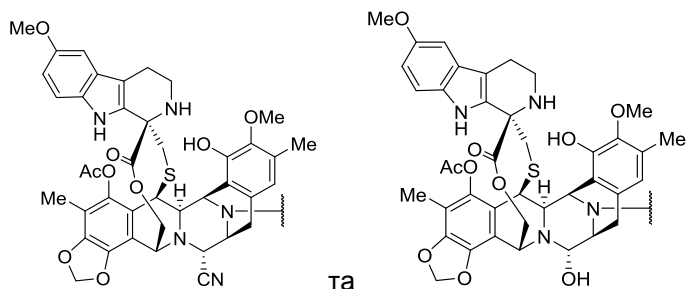
20

b являє собою 0 або 1, переважно 1; де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)- $NH-$, $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)- $[O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$, та $-COO-(C_1-C_4$ алкілен)- $[O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:

25



або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до (L) ;

30

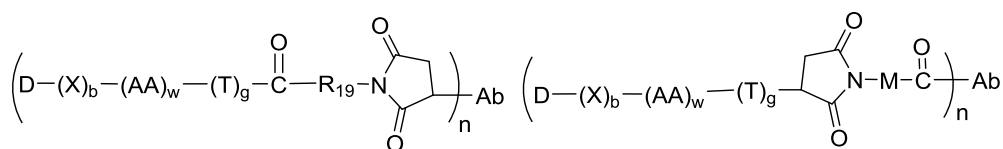
фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та більш переважно є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та

35

p являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

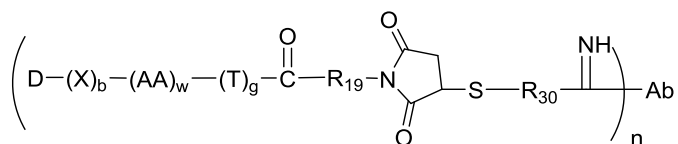
40

(е) Кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу вибраними з формул (IV), (V), та (VI):



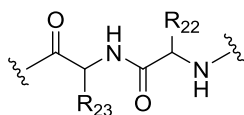
(IV)

(V)



(VI)

де:

 R_{19} являє собою $-C_2-C_6$ алкілен-; R_{30} являє собою $-C_2-C_4$ алкілен-; M являє собою $-C_1-C_3$ алкілен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-; w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):

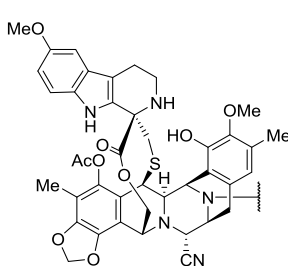
(III)

де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, та хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

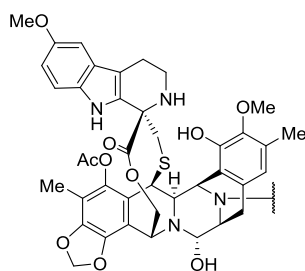
X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $S-$, та $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NHCO(C_1-C_3$ алкілен) $S-$;

 b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)- $NH-$, $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)- $[O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$, та $-COO-(C_1-C_4$ алкілен)- $[O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

 g являє собою 0 або 1; D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:

та

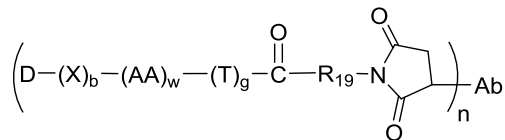


або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до (L) ;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та більш переважно є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та

п являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

(f) Кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу формули (IV):

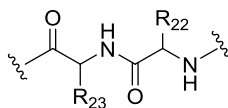


(IV)

де:

R₁₉ являє собою C₂-C₅ алкілен-;

в являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



(III)

де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, та хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч); та

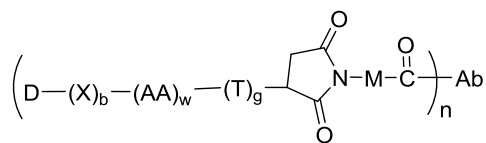
Х являє собою -COOCH₂-фенілен-NH групу;

в являє собою 1:

Т є подовжувальною групою формули $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкілен})-[\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ алкілен})]_4\text{-NH}-$;

q являє собою 0 або 1;

або формули (V)



(V)

де М являє собою -метил-циклогексилен-;

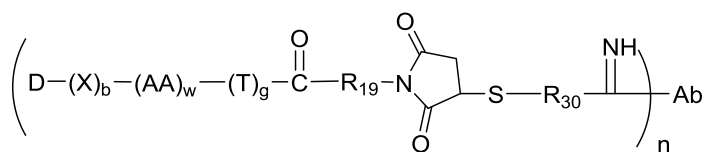
в являє собою 1;

в являє собою 0;

Х є подовжувальною групою, вибраною з $-(\text{CH}_2)_3\text{S}-$ та $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$

являє собою 0;

або формули (VI)

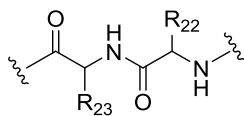


(VI)

де R_{19} являє собою $-C_2-C_5$ алкілен-;

R_{30} являє собою $-C_3$ алкілен-;

5 w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



(III)

10 де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, та хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$ якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч); та

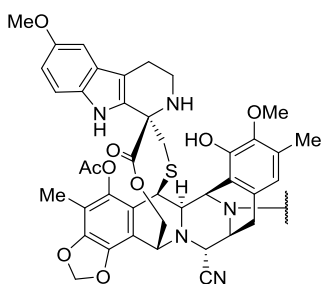
X являє собою $-COOCH_2$ -фенілен-NH групу;

b являє собою 1;

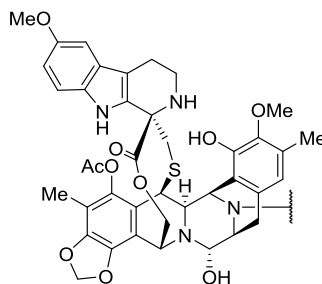
T є подовжувальною групою формули $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})-[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]_4-NH-$;

15 g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



та

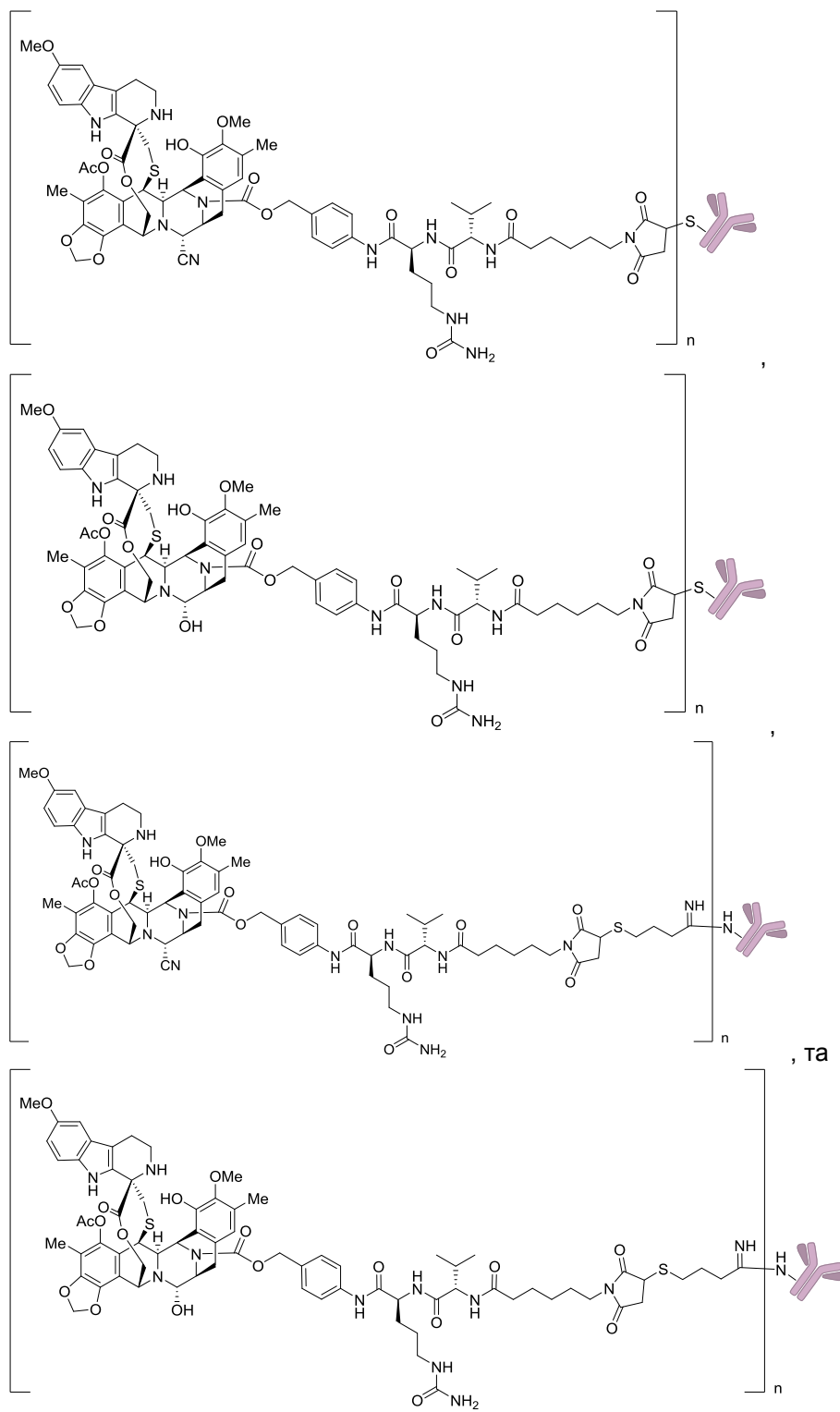


20 або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$;

фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою Брентуксимаб, Гемтузумаб, Інотузумаб, Ровальпітузумаб, анти-HER2 антитіло, таке як Трастузумаб, анти-CD4 антитіло, анти-CD5 антитіло, анти-CD13 антитіло та анти-CD30 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, та більш переважно є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та

25 n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулі (IV), до фрагмента Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5, та переважно 4.

30 g) кон'югат антитіло-лікарський засіб відповідно до представленого винаходу, вибраний з групи, яка складається з:

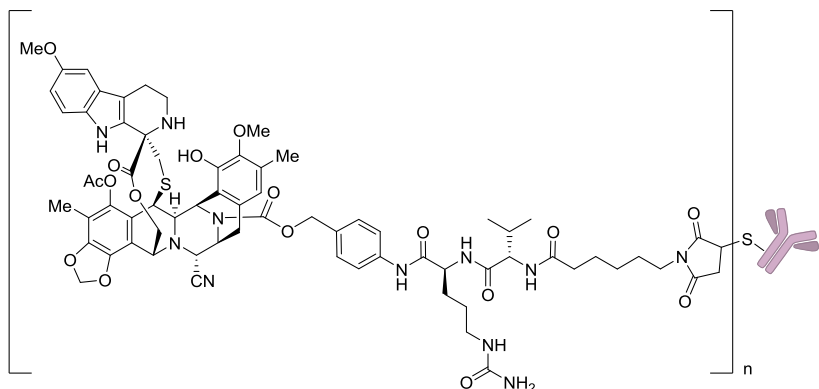


5

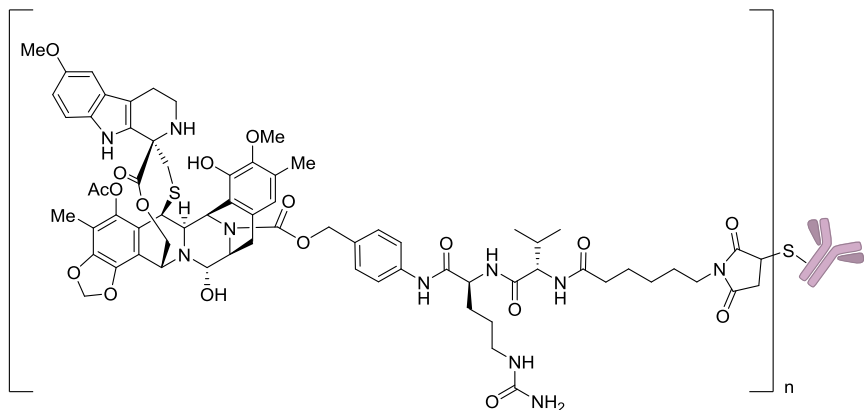
10

де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4, або 5, та кожен  та  є незалежно вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та більш переважно є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

Більш переважно кон'югат антитіло-лікарський засіб є вибраним з групи, яка складається з:



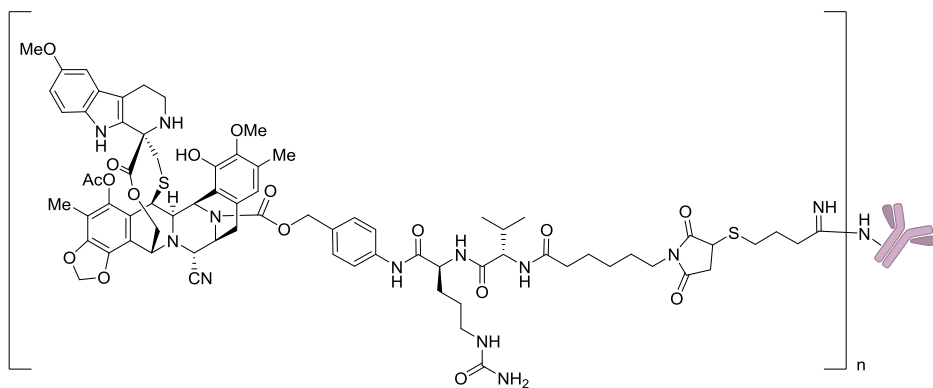
- 5 де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4, або 5, та S-  є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину,



10

- де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4, або 5 та S-  є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину,

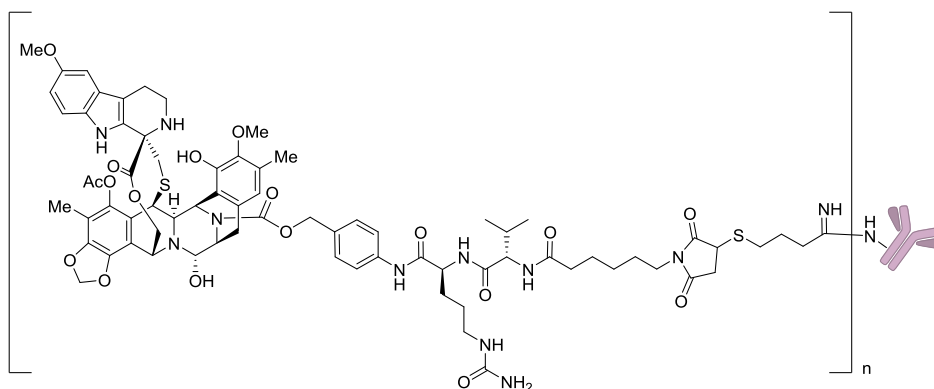
15



- де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4, або 5 та HN-  є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента

20

або імунологічно активної частини, більш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину,



5

де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4, або 5 та  є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

Особливо переважно, кон'югати антитіло-лікарський засіб за даним винаходом повинні бути у виділеній або очищеній формі.

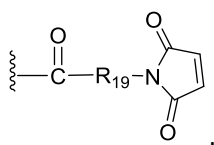
Переважні сполуки формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ відповідно до представленого винаходу включають:

- сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, де кожен з D , X , AA , T , L_1 , b , g та w є такими, як визначається в даному документі в представленому винаході; але, крім того, якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

- сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ відповідно до представленого винаходу, де:

L_1 являє собою лінкер формули:

20



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(X)_b$ якщо є, або до D ;

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_{12}$ алкілену-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкілену), $-C_6-C_{12}$ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- C_6-C_{12} арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_{12} алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_5-C_{12}$ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $(C_5-C_{12}$ гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ - та $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$ -, де кожен із зазначених вище алкіленових

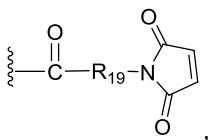
замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

g являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 6; та

кожен з D , R_x , X , AA , T , b , g та w є таким, як визначається в представленому винаході; але, якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

- сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ відповідно до представленого винаходу, де:

L_1 являє собою лінкер формули:

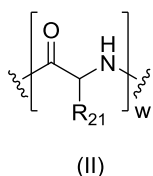


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D ;

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_8$ алкілену-, $-O-(C_1-C_8$ алкілену), $-C_1-C_8$ алкілену- C_6-C_{12} арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , та $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

$(AA)_w$ є формули (II):



де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або до D (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або L_1 або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

де R_{21} в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індолілметилу, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ та $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, та w являє собою ціле число від 0 до 6;

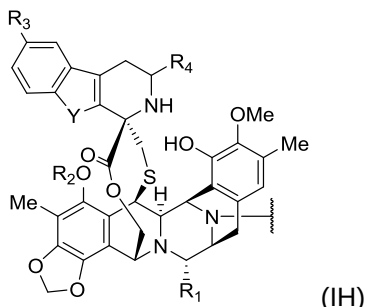
X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з

де D є кон'югованим через аміногрупу: $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4$ алкілен) $S-$, та $-COO-(C_2-C_4$ алкілен)- $NHCO(C_1-C_3$ алкілен) $S-or$

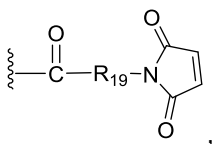
де D є кон'югованим через гідрокси групу: $-CONH-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-CONH-(C_2-C_4$ алкілен) $NH-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-CONH-(C_2-C_4$ алкілен) $S-$, та $-CONH-(C_2-C_4$ алкілен) $NHCO(C_1-C_3$ алкілен) $S-$;

T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)- $NH-$; $-CO-(C_1-C_4$ алкілен)-[$O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$ та $-COO-(C_1-C_4$ алкілен)-[$O-(C_2-C_4$ алкілен)] $_j-NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 10;

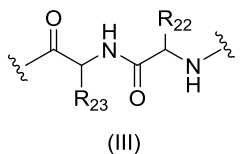
- b являє собою 0 або 1;
 g являє собою 0 або 1;
 де якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; та
 D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (I); та є ковалентно приєднаним через
 5 гідрокси або аміно групу; або
 являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично
 прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:



- 10 де хвиляста лінія в (IH) означає точку ковалентних приєднань до $(X)_b$ якщо є, або $(AA)_w$ якщо є, або до $(T)_g$ якщо є, або до L_1 ;
 R_1 являє собою -OH або -CN;
 R_2 являє собою -C(=O) R_a групу, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного
 15 C_1-C_6 алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;
 R_3 являє собою водень або -OR_b групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C_1-C_6
 алкільну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників
 R_x ;
 R_4 є вибраним з водню, -CH₂OH та -CH₂NH₂; та
 20 Y являє собою -NH- або -O-.
 - сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ відповідно до
 представленого винаходу, де:
 L_1 являє собою групу формули:



- 25 де:
 хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або
 до $(X)_b$ якщо є, або до D;
 30 R_{19} є вибраним з - C_1-C_6 алкілену-, фенілен- C_1-C_6 алкілену-, де феніленова група може бути
 необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_x , вибраними з групи, яка
 складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1
 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище
 35 замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути
 необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x , вибраними з групи, яка
 складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1
 до 6 атомів вуглецю, арильних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро
 груп та ціано груп, та переважно R_{19} являє собою C_1-C_6 алкіленову групу;
 w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до X (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або L₁ або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індолілметилу;

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

5 X є подовжувальною групою, вибраною з

де D є кон'югованим через аміногрупу: -COO-CH₂-фенілен-NH-, -COO(CH₂)₃NHCOO-CH₂-фенілен-NH-, -COO-(CH₂)₃NH-, -COO(CH₂)₃-S-, та -COO-(CH₂)₃NHCO-(CH₂)₂S-, або

де D є кон'югованим через гідрокси групу: -COO-CH₂-фенілен-NH-, -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенілен-NH-, -CONH(CH₂)₃NH-, -CONH(CH₂)₃-S-, та -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-.

10 де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

b являє собою 0 або 1;

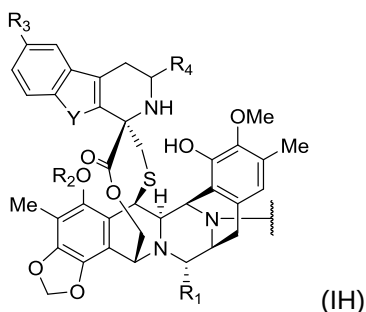
g являє собою 0 або 1;

15 де якщо сполука являє собою сполуку формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, то b+w+g≠0; та

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (I); та є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу; або

являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер:

20



де хвиляста лінія (IH) означає точку ковалентного приєднання;

R₁ являє собою -CN або -OH;

25 R₂ являє собою ацетил;

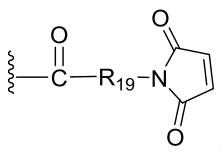
R₃ являє собою водень або метокси, переважно метокси;

R₄ являє собою водень або -CH₂OH, переважно водень;

Y являє собою -NH- або -O-.

30 - сполука формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ або формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H відповідно до представленого винаходу, де:

L₁ являє собою лінкер формули:



35

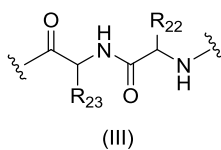
де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b, якщо є, або до D;

R₁₉ являє собою -C₂-C₆ алкілен-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):

40



R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до X (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або L_1 або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

X є подовжувальною групою, вибраною з $-COO-CH_2$ -фенілен-NH-, $-COO(CH_2)_3NHCOO-CH_2$ -фенілен-NH-, $-COO-(CH_2)_3NH-$, $-COO(CH_2)_3-S-$, та $-COO-(CH_2)_3NHCO-(CH_2)_2S-$;

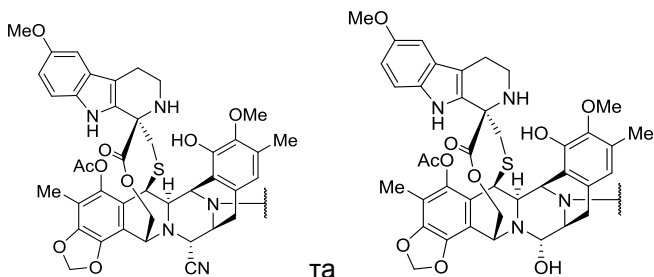
де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})-NH-$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})-[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]_j-NH-$, та $-COO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})-[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]_j-NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

b являє собою 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

де якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; та

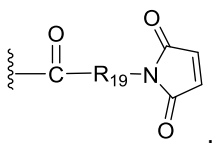
D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання.

- сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ відповідно до представленого винаходу, де:

L_1 являє собою групу формули:

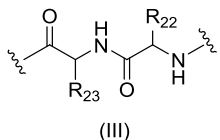


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D;

R_{19} являє собою $-C_2-C_5$ алкілен-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до X (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або L_1 або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

X являє собою $-COO-CH_2$ -фенілен-NH- групу;

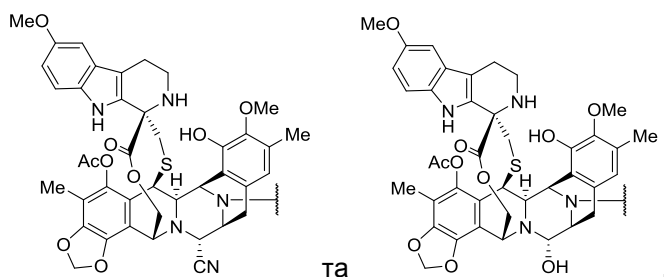
T являє собою $-CO-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_4-NH-$ групу;

b являє собою 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

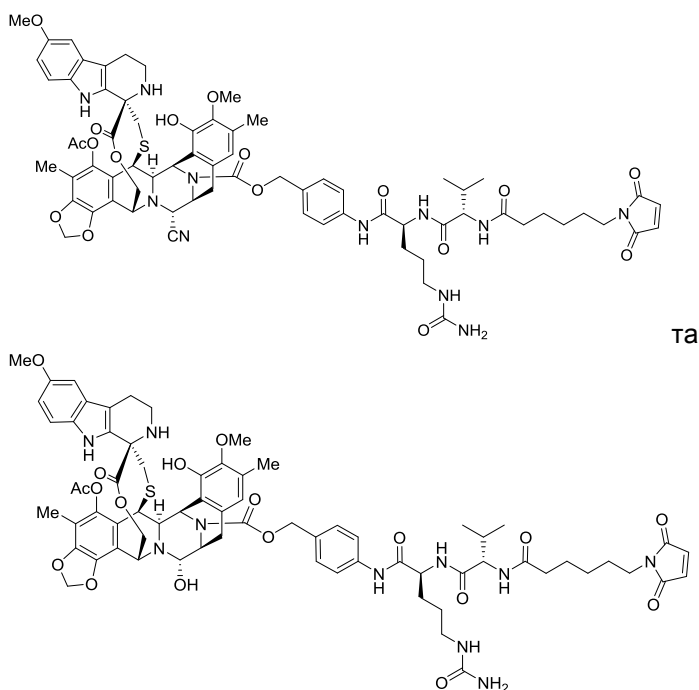
де якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; та

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання.

5 - сполука формули D-X-(AA)w-(T)g-L1, вибрана з:



10 Термін "фармацевтично прийнятні солі, складний ефір, сольвати, таутомери або стереоізомери" в кон'югатах лікарського засобу даного винаходу стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, сольвату, гідрату або стереоізомерної форми або будь-якої іншої сполуки, яка, при введенні пацієнту, здатна надавати сполуку, як описано в цьому документі, прямо або опосередковано. Однак потрібно брати до уваги, що не

15 фармацевтично прийнятні солі також підпадають в об'єм винаходу, оскільки вони можуть бути корисні при отриманні фармацевтично прийнятних солей. Отримання солей, проліків і похідних може здійснюватися способами, відомими в даній галузі техніки.

Наприклад, фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених в цьому документі, синтезують з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну групу, звичайними хімічними

20 способами. Звичайно такі солі отримують, наприклад, шляхом взаємодії вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю прийнятної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їхній суміші. Звичайно переважні не водні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Приклади кислотно-

25 адитивних солей включають адитивні солі мінеральних кислот, такі як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат, і адитивні солі органічних кислот, такі як, наприклад, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тарtrat, малат, мигдалят, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади адитивних солей лужних металів включають неорганічні солі, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію і амонію, і солі органічних лужних металів, такі як, наприклад, етилендіамін, етаноламін, N,N-

30 діалкілетаноламін, триетаноламін і солі основних амінокислот.

Кон'югат лікарського засобу за даним винаходом може бути в кристалічній формі, або у вигляді вільних сполук, або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів), і передбачається, що

обидві форми входять в об'єм даного винаходу. Способи сольватації звичайно відомі в даній галузі техніки.

Будь-яка сполука, яка є проліками кон'югата лікарського засобу даного винаходу, знаходиться в межах об'єму і суті винаходу. Термін "проліки" використовується в найбільш широкому значенні і охоплює ті похідні, які перетворюються *in vivo* на сполуки за даним винаходом. Такі похідні можуть бути очевидні фахівцям в даній галузі техніки і включають, наприклад, сполуки, де вільна гідроксигрупа перетворюється на похідне складного ефіру. Багато прийнятних проліків добре відомі фахівцям в даній галузі техніки, і їх можна знайти, наприклад, в Burger "Medicinal Chemistry i Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) і "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers), змісти яких включені в цей документ як посилання.

Що стосується сполук даного винаходу, фармакологічно прийнятні складні ефіри особливо не обмежені і можуть бути вибрані фахівцем в даній галузі техніки. У разі вказаних складних ефірів переважно, щоб такі складні ефіри можна було розщеплювати біологічним способом, таким як гідроліз *in vivo*. Групою, що складає вказані складні ефіри (групою, показаною як R, якщо її складні ефіри виражені як -COOR), може бути, наприклад, C₁-C₄алкоксіC₁-C₄алкільна група, така як метоксіетил, 1-етоксіетил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-(ізопропоксі)етил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, етоксиметил, пропоксиметил, ізопропоксиметил, бутоксиметил або трет-бутоксиметил; C₁-C₄ алкоксилувана C₁-C₄алкоксіC₁-C₄алкільна група, така як 2-метоксіетоксиметил; C₆-C₁₀арилоксіC₁-C₄алкільна група, така як феноксиметил; галогенована C₁-C₄алкоксіC₁-C₄алкільна група, така як 2,2,2-трихлоретоксиметил або біс(2-хлоретокси)метил; C₁-C₄алкоксикарбонілC₁-C₄алкільна група, така як метоксикарбонілметил; ціаноC₁-C₄алкільна група, така як ціанометил або 2-ціаноетил; C₁-C₄алкілтіометильна група, така як фенілтіометил або нафтилтіометил; C₁-C₄алкілсульфонілC₁-C₄ алкільна група, яка може бути необов'язково заміщена атомом (атомами) галогену, така як 2-метансульфонілетил або 2-трифторметансульфонілетил; C₆-C₁₀арилсульфоніл C₁-C₄алкільна група, така як 2-бензолсульфонілетил або 2-толуолсульфонілетил; C₁-C₇ аліфатичний ацилоксіC₁-C₄алкільна група, така як формілоксиметил, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил, бутурилоксиметил, півалоїлоксиметил, валерилоксиметил, ізовалерилоксиметил, гексаноїлоксиметил, 1-формілоксіетил, 1-ацетоксіетил, 1-пропіонілоксіетил, 1-бутурилоксіетил, 1-півалоїлоксіетил, 1-валерилоксіетил, 1-ізо валерилоксіетил, 1-гексаноїлоксіетил, 2-формілоксіетил, 2-ацетоксіетил, 2-пропіонілоксіетил, 2-бутурилоксіетил, 2-півалоїлоксіетил, 2-валерилоксіетил, 2-ізо валерилоксіетил, 2-гексаноїлоксіетил, 1-формілоксипропіл, 1-ацетоксипропіл, 1-пропіонілоксипропіл, 1-бутурилоксипропіл, 1-півалоїлоксипропіл, 1-валерилоксипропіл, 1-ізо валерилоксипропіл, 1-гексаноїлоксипропіл, 1-ацетоксибутил, 1-пропіонілоксибутил, 1-бутурилоксибутил, 1-півалоїлоксибутил, 1-ацетоксипентил, 1-пропіонілоксипентил, 1-бутурилоксипентил, 1-півалоїлоксипентил або 1-півалоїлоксигексил; C₅-C₆циклоалкілкарбонілоксіC₁-C₄алкільна група, така як циклопентилкарбонілоксиметил, циклогексилкарбонілоксиметил, 1-циклопентилкарбонілоксіетил, 1-циклогексилкарбонілоксіетил, 1-циклопентилкарбонілоксипропіл, 1-циклогексилкарбонілоксипропіл, 1-циклопентилкарбонілоксибутил або 1-циклогексилкарбонілоксибутил; C₆-C₁₀арилкарбонілоксіC₁-C₄алкільна група, така як бензоїлоксиметил; C₁-C₆алкоксикарбонілокси C₁-C₄алкільна група, така як метоксикарбонілоксиметил, 1-(метоксикарбонілоксі)етил, 1-(метоксикарбонілокси)пропіл, 1-(метоксикарбонілокси)бутил, 1-(метоксикарбонілокси)пентил, 1-(метоксикарбонілокси)гексил, етоксикарбонілоксиметил, 1-(етоксикарбонілоксі)етил, 1-(етоксикарбонілокси)пропіл, 1-(етоксикарбонілокси)бутил, 1-(етоксикарбонілокси)пентил, 1-(етоксикарбонілокси)гексил, пропоксикарбонілоксиметил, 1-(пропоксикарбонілоксі)етил, 1-(пропоксикарбонілокси)пропіл, 1-(пропоксикарбонілокси)бутил, ізопропоксикарбонілокси метил, 1-(ізопропоксикарбонілоксі)етил, 1-(ізопропоксикарбонілокси)бутил, бутокси карбонілоксиметил, 1-(бутоксикарбонілоксі)етил, 1-(бутоксикарбонілокси)пропіл, 1-(бутоксикарбонілокси)бутил, ізобутоксикарбонілоксиметил, 1-(ізобутоксикарбонілоксі)етил, 1-(ізобутоксикарбонілокси)пропіл, 1-(ізобутоксикарбонілокси)бутил, трет-бутоксикарбоніл оксиметил, 1-(трет-бутоксикарбонілоксі)етил, пентилоксикарбонілоксиметил, 1-(пентилоксикарбонілоксі)етил, 1-(пентилоксикарбонілокси)пропіл, гексилоксикарбонілокси метил, 1-(гексилоксикарбонілоксі)етил або 1-(гексилоксикарбонілокси)пропіл; C₅-C₆циклоалкілоксикарбонілокси C₁-C₄ алкільна група, така як циклопентилокси карбонілоксиметил, 1-(циклопентилоксикарбонілоксі)етил, 1-(циклопентилоксикарбонілокси)пропіл, 1-(циклопентилоксикарбонілокси)бутил, циклогексилоксикарбонілоксиметил, 1-(циклогексилоксикарбонілоксі)етил, 1-(циклогексилоксикарбонілокси)пропіл або 1-(циклогексилоксикарбонілокси)бутил; [5-(C₁-

С₄алкіл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метильна група, така як (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-етил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-пропіл-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-ізопропіл-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил або (5-бутил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил; [5-(феніл, який може бути необов'язково заміщений С₁-С₄алкілом, С₁-С₄алкокси або атомами галогену)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метильна група, така як (5-феніл-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, [5-(4-метилфеніл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил, [5-(4-метоксифеніл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил, [5-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил або [5-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил; або фталідильна група, яка може бути необов'язково заміщена С₁-С₄алкільною або С₁-С₄алкоксигрупами, така як фталідил, диметилфталідил або диметоксифталідил і, переважно, є півалоїлоксиметильною групою, фталідильною групою або (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метильною групою, і більш переважно, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метильною групою.

Мається на увазі, що будь-яка сполука, згадана в цьому документі, представляє таку конкретну сполуку, а також певні варіанти або форми. Зокрема, сполуки, згадані в цьому документі, можуть мати асиметричні центри і, отже, існувати в різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук, згадані в цьому документі, і їхні суміші розглядаються в межах об'єму даного винаходу. Таким чином, будь-яка дана сполука, згадана в цьому документі, призначена для представлення будь-чого з рацемату, однієї або кількох енантіомерних форм, однієї або кількох діастереомерних форм, однієї або кількох атропізомерних форм і їхніх сумішей. Зокрема, кон'югати лікарського засобу формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ і сполуки формули $D-X-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или $D-X-(AA)_w-(T)_g-H$ можуть включати енантіомери залежно від їхньої асиметрії, або діастереоізомери. Стереοізомерія навколо подвійного зв'язку також можлива, тому в деяких випадках молекула могла існувати як (E)-ізомер або (Z)-ізомер. Якщо молекула містить кілька подвійних зв'язків, кожний подвійний зв'язок буде мати свою власну стереοізомерію, яка може бути такою ж або відмінною від стереοізомерії інших подвійних зв'язків молекули. Одинарні ізомери і суміші ізомерів підпадають під об'єм даного винаходу.

Крім того, сполуки, згадані в цьому документі, можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- і транс-ізомерів), у вигляді таутомерів або у вигляді атропізомерів. Зокрема, термін таутомер стосується одного з двох або кількох структурних ізомерів сполуки, які існують в рівновазі і легко перетворюються з однієї ізомерної форми на іншу. Звичайними таутомерними парами є амін-імін, амід-імід, кето-енол, лактам-лактим і т. д. Крім того мається на увазі, що будь-яка сполука, вказана в цьому документі, представляє гідрати, сольвати і поліморфи і їхні суміші, коли такі форми існують в середовищі. Крім того, сполуки, вказані в цьому документі, можуть існувати в ізотопно мічених формах. Всі геометричні ізомери, таутомери, атропізомери, гідрати, сольвати, поліморфи і ізотопно мічені форми сполук, згаданих в цьому документі, і їхні суміші, розглядаються в об'ємі даного винаходу.

Захищені форми сполук, описаних в цьому документі, розглядаються в об'ємі даного винаходу. Прийнятні захисні групи добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Загальний огляд захисних груп в органічній хімії представлений Wuts, PGM і Greene TW в Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. Wiley-Interscience і Kocienski PJ в Protecting Groups, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag. У цих посиланнях представлені розділи, присвячені захисним групам для груп OH, аміно і SH. Всі ці посилання повністю включені як посилання.

У об'ємі даного винаходу, захисна група OH визначена як О-зв'язана група, яка виникає в результаті захисту OH за допомогою утворення прийнятої захищеної OH групи. Приклади таких захищених OH-груп включають прості ефіри, прості силілові ефіри, складні ефіри, сульфонати, сульфенати і сульфінати, карбонати і карбамати. У разі простих ефірів, захисна група для OH може бути вибрана з метилу, метоксиметилу, метилтіометилу, (фенілдиметилсиліл)метоксиметилу, бензилоксиметилу, п-метоксибензилоксиметилу, [(3,4-диметоксибензил)окси]метилу, п-нітробензилоксиметилу, о-нітробензилоксиметилу, [(R)-1-(2-нітрофеніл)етокси]метилу, (4-метоксифенокси)метилу, гваяколметилу, [(п-феніл феніл)окси]метилу, трет-бутоксиметилу, 4-пентенілоксиметилу, силуксиметилу, 2-метоксі етоксиметилу, 2-ціаноетоксиметилу, біс(2-хлоретокси)метилу, 2,2,2-трихлоретоксиметилу, 2-(триметилсиліл)етоксиметилу, метоксиметилу, О-біс(2-ацетоксіетокси)метилу, тетрагідро піранілу, фтористого тетрагідропіранілу, 3-бромтетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу, 1-метоксициклогексилу, 4-метокситетрагідропіранілу, 4-метокситетрагідротіопіранілу, S, S-діоксиду 4-метокситетрагідротіопіранілу, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(2-фторфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(4-хлорфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1,4-діоксан-2-ілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофуранілу, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанбунзофуран-2-ілу, 1-етоксіетилу, 1-(2-хлоретоксі)етилу, 2-гідроксіетилу, 2-

брометилу, 1-[2-(триметилсиліл)етоксі]етилу, 1-метил-1-метоксіетилу, 1-метил-1-бензилоксиетилу, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетилу, 1-метил-1-феноксіетилу, 2,2,2-трихлоретилу, 1,1-діанізил-2,2,2-трихлоретилу, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фенілізо пропілу, 1-(2-ціаноетоксі)етилу, 2-триметилсилілетилу, 2-(бензилтіо)етилу, 2-(фенілселеніл)етилу, трет-
 5 бутилу, циклогексилу, 1-метил-1'-циклопропілметилу, алілу, пренілу, цинамілу, 2-феналілу, пропаргілу, п-хлорфенілу, п-метоксифенілу, п-нітрофенілу, 2,4-динітрофенілу, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенілу, бензилу, п-метоксибензилу, 3,4-диметоксибензилу, 2,6-диметоксибензилу, о-нітробензилу, п-нітробензилу, пентадієнілнітробензилу, пентадієнілнітропіперонілу, галобензилу, 2,6-дихлорбензилу, 2,4-дихлорбензилу, 2,6-
 10 дифторбензилу, п-ціанобензилу, фтористого бензилу, 4-фтористого алкоксибензилу, триметилсилілксилілу, п-фенілбензилу, 2-феніл-2-пропілу, п-ациламінобензил, п-азидобензилу, 4-азидо-3-хлорбензилу, 2-трифторметилбензилу, 4-трифторметилбензилу, п-(метилсульфініл)бензилу, п-силетанілбензилу, 4-ацетокси бензилу, 4-(2-триметилсиліл)етоксиметоксибензилу, 2-нафтилметилу, 2-піколілу, 4-піколілу, N-оксиду 3-метил-2-піколілу, 2-хінолінілметилу, 6-метокси-2-(4-метилфеніл)-4-хінолінметилу, 1-піренілметилу, дифенілметилу, 4-метоксидифенілметилу, 4-фенілдифеніл метилу, р, р'-динітробензгідрилу, 5-дибензосуберилу, трифенілметил, тріс(4-трет-бутил феніл)метилу, α-нафтилдифенілметилу, п-метоксифенілдифенілметилу, ди(п-метокси феніл)фенілметилу, три(п-метоксифеніл)метилу, 4-(4'-бромфенацилокси)феніл дифенілметилу, 4,4',4"-тріс(4,5-
 20 дихлорфталімідофеніл)метилу, 4,4',4"-тріс(левуліноїлокси феніл)метилу, 4,4',4"-тріс(бензоїлоксифеніл)метилу, 4,4'-диметокси-3"-[N-(імідазолілметил)] тритилу, 4,4'-диметокси-3"-[N-(імідазолілетил)карбамоїл]тритилу, біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметилу, 4-(17-тетрабензо[а, с, g, і]флуоренілметил)-4,4"-диметокситритилу, 9-антрилу, 9-(9-феніл)ксантенілу, 9-фенілтіоксантилу, 9-(9-феніл-10-оксо)антрилу, 1,3-бензодитіолан-2-ілу, 4,5-біс(етоксикарбоніл)-[1,3]-діоксолан-2-ілу, S, S'-діоксиду бензізо тіазолілу. У разі простих ефірів силілу, захисна група для ОН може бути вибрана з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-
 30 бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-піренілметоксисилілу, тріс(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистиріл)диметилсилілу, (2-гідроксистиріл)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифеніл силілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметокси)етокси]дисилоксан-1-іл і фтористого силілу. У разі складних ефірів, захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН, до якого вона приєднана, утворюють складний ефір, який може бути вибраний з форміату, бензоїлформіату, ацетату, хлорацетату, дихлорацетату, трихлорацетату, трихлорацетамідату, трифторацетату, метоксіяцетату, трифенілметоксіяцетату, феноксіяцетату, п-хлорфеноксіяцетату, фенілацетату, дифенілацетату, 3-фенілпропіонату, пропаноїлу з бісфтористим типом ланцюга, 4-пентеноату, 4-оксопентаноату, 4,4-(етилендитіо)пентаноату, 5[3-біс(4-
 40 метоксифеніл)гідроксиметилфенокси]левулілату, півалоату, 1-адамантоату, кротонату, 4-метоксикротонату, бензоату, п-фенілбензоату, 2,4,6-триметилбензоату, 4-бромбензоату, 2,5-дифторбензоату, п-нітробензоату, піколілату, нікотинату, 2-(азидометил)бензоату, 4-азидобутирату, (2-азидометил)фенілацетату, 2-[[[тритилтіо)окси]метил]бензоату, 2-[[[4-метокситритилтіо)окси]метил]бензоату, 2-[[[метил(тритилтіо)аміно]метил]бензоату, 2-[[[4-метокситритилтіо)метиламіно]метил] бензоату, 2-(алілокси)фенілацетату, 2-
 45 (пренілоксиметил)бензоату, 6-(левулінілоксиметил)-3-метокси-2-нітробензоату, 6-(левулінілоксиметил)-3-метокси-4-нітробензоату, 4-бензил оксибутирату, 4-триалкілсилілоксибутирату, 4-ацетокси-2,2-диметилбутирату, 2,2-диметил-4-пентеноату, 2-йодбензоату, 4-нітро-4-метилпентаноату, о-(дибромметил)бензоату, 2-формілбензолсульфонату, 4-(метилтіометокси)бутирату, 2-(метилтіометоксиметил) бензоату, 2-(хлорацетоксиметил)бензоату, 2-[(2-хлорацетоксі)етил]бензоату, 2-[2-(бензилокси)етил]бензоату, 2-[2-(4-метоксибензил-оксі)етил]бензоату, 2,6-дихлор-4-метилфеноксіяцетату, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіяцетату, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіяцетату, хлордифенілацетату, ізобутирату, моносукцинату, (Е)-2-метил-
 55 2-бутеноату, о-(метоксикарбоніл)бензоату, α-нафтоату, нітрату, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідату і 2-хлорбензоату. У випадку сульфонатів, сульфенатів і сульфінатів, захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН, до якого вона приєднана, утворюють сульфонат, сульфенат або сульфінати, які можуть бути вибрані з сульфату, алілсульфонату, метансульфонату, бензилсульфонату, тозилату, 2-[(4-нітрофеніл)етил]сульфонату, 2-трифторметилбензолсульфонату, 4-монометокситритил
 60

сульфенату, алкіл 2,4-динітрофенілсульфенату, 2,2,5,5-тетраметилпіролідін-3-он-1-сульфінату і диметилфосфінотіолу. У випадку карбонатів, захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН, до якого вона приєднана, утворюють карбонат, який може бути вибраний з метилкарбонату, метоксиметилкарбонату, 9-флуоренілметилкарбонату, етилкарбонату, 5 брометилкарбонату, 2-(метилтіометоксі)етилкарбонату, 2,2,2-трихлор етилкарбонату, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбонату, 2-(триметилсиліл)етилкарбонату, 2-[диметил(2-нафтилметил)силіл]етилкарбонату, 2-(фенілсульфоніл)етилкарбонату, 2-(трифенілфософніо)етилкарбонату, цис-[4-[(метокситритил)сульфеніл]окси]тетрагідро фуран-3-іл]оксикарбонату, ізобутилкарбонату, трет-бутилкарбонату, вінілкарбонату, алілкарбонату, 10 цинамілкарбонату, пропаргілкарбонату, п-хлорфенілкарбонату, п-нітрофенілкарбонату, 4-етокси-1-нафтилкарбонату, 6-бром-7-гідроксикумарин-4-ілметил карбонату, бензилкарбонату, о-нітробензилкарбонату, п-нітробензилкарбонату, п-метоксибензилкарбонату, 3,4-диметоксибензилкарбонату, антрахінон-2-ілметилкарбонату, 2-дансилетилкарбонату, 2-(4-нітрофеніл)етилкарбонату, 2-(2,4-динітрофеніл)етил карбонату, 2-(2-нітрофеніл)пропілкарбонату, 2-(3,4-метилендіокси-6-нітрофеніл)пропіл карбонату, 2-ціано-1-фенілетилкарбонату, 2-(2-піридил)аміно-1-фенілетилкарбонату, 2-[N-метил-N-(2-піридил)]аміно-1-фенілетилкарбонату, фенацилкарбонату, 3', 5'-диметоксибензоїлкарбонату, метилдитіокарбонату і S-бензилтіокарбонату. І у випадку карбаматів, захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН, до якого вона приєднана, утворюють карбамат, який 20 може бути вибраний з диметилтіокарбамату, N-фенілкарбамату і N-метил-N-(о-нітрофеніл)карбамату.

У об'ємі даного винаходу амінозахисна група визначена як N-зв'язана група, яка виникає в результаті захисту аміногрупи за допомогою утворення прийнятної захищеної аміногрупи. Приклади захищених аміногруп включають карбамати, сечовини, аміді, гетероциклічні системи, 25 N-алкіламіни, N-алкеніламіни, N-алкінілуміни, N-ариламіни, іміни, енаміни, похідні N-металів, похідних N-N, похідних N-P, Похідних N-Si і похідних N-S. У випадку карбаматів, захисна група для аміногрупи разом з аміногрупою, до якої вона приєднана, утворюють карбамат, який може бути вибраний з метилкарбамату, етилкарбамату, 9-флуоренілметилкарбамату, 2,6-ди-трет-бутил-9-флуоренілметил карбамату, 2,7-біс(триметилсиліл)флуоренілметилкарбамату, 9-(2-сульфо)флуоренілметил карбамату, 9-(2,7-дибром)флуоренілметилкарбамату, 17-тетрабензо[а, с, g, і]флуоренілметилкарбамату, 2-хлор-3-інденілметилкарбамату, бенз[і]нден-3-ілметилкарбамату, 1,1-діоксобензо[б]тіофен-2-ілметилкарбамату, 2-метилсульфоніл-3-феніл-1-проп-2-енілкарбамату, 2,7-ди-трет-бутил-[9,(10,10-діоксо-10,10,10-тетрагідро тіоксантил)]метилкарбамату, 2,2,2-трихлоретилкарбамату, 2-триметилсилілетилкарбамату, (2- 35 феніл-2-триметилсиліл)етилкарбамату, 2-фенілетилкарбамату, 2-хлоретилкарбамату, 1,1-диметил-2-галоетилкарбамату, 1,1-диметил-2,2-диброметилкарбамату, 1,1-диметил-2,2-трихлоретилкарбамату, 2-(2'-піридил)етилкарбамату, 2-(4'-піридил)етилкарбамату, 2,2-біс(4'-нітрофеніл)етилкарбамату, 2-[(2-нітрофеніл)дитіо]-1-фенілетилкарбамату, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етилкарбамату, трет-бутилкарбамату, фтористого ВОС карбамату, 40 1-адамантилкарбамату, 2-адамантилкарбамату, 1-(1-адамантил)-1-метилетилкарбамату, 1-метил-1-(4-біфеніліл)етилкарбамату, 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетилкарбамату, триізопропілсилілоксикарбамату, вінілкарбамату, алілкарбамату, пренілкарбамату, 1-ізопропілулілкарбамату, цинамілкарбамату, 4-нітроцинамілкарбамату, 3-(3'-піридил)проп-2-енілкарбамату, гексادیєнілкарбамату, пропаргілкарбамату, 1,4-бут-2-инілбіскарбамату, 8-хінолілкарбамату, N-гідроксипіперидинілкарбамату, алкілдитіо карбамату, бензилкарбамату, 45 3,5-ди-трет-бутилбензилкарбамату, п-метоксибензил карбамату, п-нітробензилкарбамату, п-бромбензилкарбамату, п-хлорбензилкарбамату, 2,4-дихлорбензилкарбамату, 4-метилсульфінілбензилкарбамату, 4-трифторметилбензил карбамату, фтористого бензилкарбамату, 2-нафтилметилкарбамату, 9-антриметил карбамату, 50 дифенілметилкарбамату, 4-фенілацетоксибензилкарбамату, 4-азидобензил карбамату, 4-азидометоксибензилкарбамату, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамату, п-(дигідроксисорил)бензилкарбамату, 5-бензізоксазолілметилкарбамату, 2-(трифторметил)-6-хромонілметилкарбамату, 2-метилтіоетилкарбамату, 2-метилсульфонілетилкарбамату, 2-(п-толуолсульфоніл)етилкарбамату, 2-(4-нітрофенілсульфоніл)етилкарбамату, 2-(2,4-динітрофенілсульфоніл)етилкарбамату, 2-(4-трифторметилфенілсульфоніл)етилкарбамату, [2-(1,3-дитіаніл)]метилкарбамату, 2-фосфоніоетилкарбамату, 2-[феніл(метил)сульфоніо] 55 етилкарбамату, 1-метил-1-(трифенілфосфоніо)етилкарбамату, 1,1-диметил-2-ціаноетил карбамату, 2-дансилетилкарбамату, 2-(4-нітрофеніл)етилкарбамату, 4-метилтіофеніл карбамату, 2,4-диметилтіофенілкарбамату, м-нітрофенілкарбамату, 3,5-диметоксибензил карбамату, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилкарбамату, α-метилнітропіперолін карбамату, о-

нітробензилкарбамату, 3,4-диметокси-6-нітробензилкарбамату, феніл(о-нітрофеніл)метилкарбамату, 2-нітрофенілетилкарбамату, 6-нітровератрилкарбамату, 4-метоксифенацилкарбамату, 3', 5'-диметоксибензоинкарбамату, 9-ксантенілметил карбамату, N-метил-N-(о-нітрофеніл)карбамату, трет-амілкарбамату, 1-метилциклобутилкарбамату, 1-метилциклогексилкарбамату, 1-метил-1-циклопропілметил карбамату, циклобутилкарбамату, циклопентилкарбамату, циклогексилкарбамату, ізобутилкарбамату, ізоборнилкарбамату, циклопропілметилкарбамату, п-децилоксибензилкарбамату, діізопропілметилкарбамату, 2,2-диметоксикарбонілвініл карбамату, о-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензилкарбамату, 1,1-диметил-3-(N,N-диметил-карбоксамідо)пропілкарбамату, бутинілкарбамату, 1,1-диметилпропінілкарбамату, 2-йодетилкарбамату, 1-метил-1-(4'-піридил)етилкарбамату, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл) етилкарбамату, п-(п'-метоксифенілазо)бензилкарбамату, п-(фенілазо)бензилкарбамату, 2,4,6-триметилбензилкарбамату, ізонікотинілкарбамату, 4-(триметиламоній)бензил карбамату, п-ціанобензилкарбамату, ди(2-піридил)метилкарбамату, 2-фуранілметил карбамату, фенілкарбамату, 2,4,6-три-трет-бутилфенілкарбамату, 1-метил-1-фенілетил карбамату і S-бензилтіокарбамату. У випадку сечовин, захисні групи для аміногрупи можуть бути вибрані з фенотіазиніл-(10)-карбонілу, N'-р-толуолсульфоніламінокарбонілу, N'-феніламініотіокарбонілу, 4-гідроксифеніламінокарбонілу, 3-гідрокситриптамінокарбонілу і N'-феніламініотіокарбонілу. У випадку амідів, захисна група для аміно разом з аміногрупою, до якої вона приєднана, утворюють амід, який може бути вибраний з формаміду, ацетаміду, хлорацетаміду, трихлорацетаміду, трифторацетаміду, фенілацетаміду, 3-феніл пропанаміду, пент-4-енаміду, піколинаміду, 3-піридилкарбоксаміду, N-бензоїлфенілаланіламіду, бензаміду, п-фенілбензаміду, о-нітрофенілацетаміду, 2,2-диметил-2-(о-нітрофеніл)ацетаміду, о-нітрофеноксиацетаміду, 3-(о-нітрофеніл) пропанаміду, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)пропанаміду, 3-метил-3-нітробутанаміду, о-нітро циннамід, о-нітробензаміду, 3-(4-трет-бутил-2,6-динітрофеніл)-2,2-диметилпропанаміду, о-(бензоїлоксиметил)бензаміду, 2-(ацетоксиметил)бензаміду, 2-[(трет-бутилдифенілсилокси) метил]бензаміду, 3-(3', 6'-діоксо-2', 4', 5'-триметилциклогекса-1', 4'-дієн)-3,3-диметил пропіонаміду, о-гідрокси-транс-циннамід, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанаміду, 4-хлорбутанаміду, ацетоацетаміду, 3-(п-гідроксифеніл)пропанаміду, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетаміду і N-ацетилметилнінаміду. У разі гетероциклічних систем, захисна група для аміногрупи разом з аміногрупою, до якої вона приєднана, утворюють гетероциклічну систему, яка може бути вибрана з 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-ону, N-фталіміду, N-дихлорфталіміду, N-тетрахлорфталіміду, N-4-нітрофталіміду, N-тіодигликолоїлу, N-дитіасукциніміду, N-2,3-дифенілмалеїміду, N-2,3-диметилмалеїміду, N-2,5-диметилпіролу, N-2,5-біс(триізопропілсилокси)піролу, N-1,1,4,4-тетраметилдисиліл азіацклопентанового аддукту, N-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаїзоіндоліну, N-дифенілсилілдіетилену, N-5-заміщеного-1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-ону, N-5-заміщеного-1,3-бензил-1,3,5-триазациклогексан-2-ону, 1-заміщеного 3,5-динітро-4-піридону і 1,3,5-діоксазину. У випадку N-алкіл-, N-алкеніл-, N-алкініл- або N-ариламінів, захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-метилу, N-трет-бутилу, N-алілу, N-пренілу, N-цинамілу, N-фенілалілу, N-пропаргілу, N-метоксиметилу, N-[2-(триметил силіл)етокси]метилу, N-3-ацетоксипропілу, N-ціанометилу, N-2-азанорборненов, N-бензилу, N-4-метоксибензилу, N-2,4-диметоксибензилу, N-2-гідроксибензилу, N-ферроценілметилу, N-2,4-динітрофенілу, о-метоксифенілу, п-метоксифенілу, N-9-фенілфлуоренілу, N-флуоренілу, N'-оксиду N-2-піколіламіну, N-7-метоксикумар-4-илметилу, N-дифенілметилу, N-біс(4-метоксифеніл)метилу, N-5-дибензосуберилу, N-трифенілметилу, N-(4-метилфеніл)дифенілметилу і N-(4-метоксифеніл)дифенілметилу. У випадку імінів, захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-1,1-диметилтіометилу, N-бензилідену, N-п-метоксибензилідену, N-дифенілметилу, N-[(2-піридил)мезитил]метилу, N-(N',N'-диметиламінометилу), N-(N',N'-дибензиламінометилу), N-(N'-трет-бутиламіно метилу), N,N'-ізопропілідену, N-п-нітробензилідену, N-саліцилідену, N-5-хлорсаліцилідену, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметилу, N-циклогексилідену і N-трет-бутилідену. У випадку енамінів, захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенілу), N-2,7-дихлор-9-флуоренілметилу, N-1-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиден)етилу, N-(1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-триоксопіримідин-5-іліден)метилу, N-4,4,4-трифтор-3-оксо-1-бутенілу і N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-ілу). У разі похідних N-металу, захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-борану, N-дифенілборонового ефіру, N-діетилборонового ефіру, N-9-борабіциклононату, N-дифторборонового ефіру і 3,5-біс(трифторметил)фенілборонової кислоти; і також включаючи N-феніл(пентакарбонілхром)карбеніл, N-феніл(пентакарбонілвольфрам) карбеніл, N-метил(пентакарбонілхром)карбеніл, N-метил(пентакарбонілвольфрам)карбеніл, хелат N-міді,

хелат N-цинку і 18-краун-6-похідне. У разі N-N похідних, захисна група для аміногрупи разом з аміногрупою, до якої вона приєднана, утворюють N-N похідну, яка може бути вибрана з N-нітроаміно, N-нітрозоаміно, N-оксиду аміну, азиду, похідної триазену і N-триметилсилілметил-N-бензилгідразину. У разі N-P похідних, захисна група для аміногрупи разом з аміногрупою, до якої вона приєднана, утворюють N-P похідну, яка може бути вибрана з дифенілфосфонаміду, диметилтіофосфонаміду, дифенілтіофосфонаміду, диалкілфосфороамідату, дибензилфосфороамідату, дифенілфосфороамідату і імінотрифенілфосфору. У разі N-Si похідних, захисна група для NH₂ може бути вибрана з трет-бутилдифенілсилілу і трифенілсилілу. У разі N-S похідних, захищена аміногрупа може бути вибрана з похідних N-сульфенілу або N-сульфонілу. Похідні N-сульфенілу можуть бути вибрані з бензолсульфенаміду, 2-нітробензолсульфенаміду, 2,4-динітробензолсульфенаміду, пентахлорбензолсульфенаміду, 2-нітро-4-метоксибензолсульфенаміду, трифенілметилсульфенаміду, 1-(2,2,2-трифтор-1,1-дифеніл)етилсульфенаміду і N-3-нітро-2-піридинсульфенаміду. Похідні N-сульфонілу можуть бути вибрані з метансульфонаміду, трифторметансульфонаміду, трет-бутилсульфонаміду, бензилсульфонаміду, 2-(триметилсиліл)етансульфонаміду, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, о-анізилсульфонаміду, 2-нітробензолсульфонаміду, 4-нітробензолсульфонаміду, 2,4-динітробензолсульфонаміду, 2-нафталинсульфонаміду, 4-(4', 8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонаміду, 2-(4-метилфеніл)-6-метокси-4-метилсульфонаміду, 9-антраценсульфонаміду, піридин-2-сульфонаміду, бензотіазол-2-сульфонаміду, фенацилсульфонаміду, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонаміду, 2,4,6-триметоксибензолсульфонаміду, 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонаміду, пентаметилбензолсульфонаміду, 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонаміду, 4-метоксибензолсульфонаміду, 2,4,6-триметилбензолсульфонаміду, 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонаміду, 3-метокси-4-трет-бутилбензолсульфонаміду і 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонаміду.

У об'ємі даного винаходу амінозахисна група визначена як S-зв'язана група, яка виникає в результаті захисту SH групи за допомогою утворення прийнятної захищеної SH групи. Приклади таких захищених SH груп включають прості тіоефіри, дисульфіді, силілтїоефіри, складні тіоефіри, тіокарбонати і тіокарбамати. У випадку простих тіоефірів, захисна група для SH може бути вибрана з S-алкілу, S-бензилу, S-п-метоксибензилу, S-о-гідроксибензилу, S-п-гідроксибензилу, S-о-ацетоксибензилу, S-п-ацетоксибензилу, S-п-нітробензилу, S-о-нітробензилу, S-2,4,6-триметилбензилу, S-2,4,6-триметоксибензилу, S-4-піколілу, S-2-піколіл-N-оксиду, S-2-хінолінілметилу, S-9-антриметилу, S-9-флуореніл метилу, S-ксантенілу, S-фероценілметилу, S-дифенілметилу, S-біс(4-метоксифеніл)метилу, S-5-добензосуверилу, S-трифенілметилу, 4-метокситритилу, S-дифеніл-4-піридилметилу, S-фенілу, S-2,4-динітрофенілу, S-2-хінолілу, S-трет-бутилу, S-1-адамантилу, S-метоксиметилу, S-ізобутоксиметилу, S-бензилоксиметилу, S-1-етоксіетилу, S-2-тетрагідропіранілу, S-бензилтіометилу, S-фенілтіометилу, S-ацетамідометилу (Acм), S-триметилацетамідометилу, S-бензамідометилу, S-алілоксикарбоніламінометилу, S-N-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(N'-піперидино)феніл-N-алілоксикарбоніламінометилу, S-фталімідо метилу, S-фенілацетамідометилу, S-ацетилметилу, S-карбоксиметилу, S-ціанометилу, S-(2-нітро-1-феніл)етилу, S-2-(2,4-динітрофеніл)етилу, S-2-(4'-піридил)етилу, S-2-ціаноетилу, S-2-(триметилсиліл)етилу, S-2,2-біс(карбоетоксі)етилу, S-(1-м-нітрофеніл-2-бензоїл)етилу, S-2-фенілсульфонілетилу, S-1-(4-метилфенілсульфоніл)-2-метилпроп-2-ілу і S-п-гідроксифенацилу. У випадку дисульфідів, захищена SH група може бути вибрана з S-етилдисульфіді, S-трет-бутилдисульфіді, S-2-нітрофенілдисульфіді, S-2,4-динітрофеніл дисульфіді, S-2-фенілазофенілдисульфіді, S-2-карбоксифенілдисульфіді і S-3-нітро-2-піридилдисульфіді. У випадку силілтїоефірів, захисна група для SH може бути вибрана зі списку груп, які перераховані вище для захисту OH простими ефірами силілу. У випадку тіоефірів, захисна група для SH може бути вибрана з S-ацетилу, S-бензоїлу, S-2-метоксіізобутирилу, S-трифторацетилу, S-N-[[п-біфеніл]ізопропілокси]карбоніл-N-метил-γ-амінотіобутирату і S-N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил-γ-амінотіобутирату. У випадку тіокарбонату, захисна група для SH може бути вибрана з S-2,2,2-трихлоретоксикарбонілу, S-трет-бутоксикарбонілу, S-бензилоксикарбонілу, S-п-метоксибензилоксикарбонілу і S-флуоренілметилкарбонілу. У випадку тіокарбамату, захищена SH група може бути вибрана з S-(N-етилкарбамату) і S-(N-метоксиметилкарбамату).

Згадка цих груп не треба інтерпретувати як обмеження об'єму винаходу, оскільки вони були згадані як проста ілюстрація захисних груп для груп OH, аміно і SH, але інші групи, що мають вказану функцію, можуть бути відомі фахівцям в даній галузі техніки, і потрібно розуміти, що вони також охоплюються даним винаходом.

Для більш лаконічного опису, деякі кількісні вирази, наведені в цьому документі, не доповнені терміном "приблизно". Мається на увазі, що незалежно від того, чи використовується термін "приблизно" явним чином чи ні, кожна величина, вказана в цьому документі, призначена для посилання на фактичне дане значення, а також мається на увазі, що воно стосується
 5 наближення до такого заданого значення, яке розумно виводиться на основі звичайних навичок в даній галузі техніки, включаючи еквіваленти і наближення, зумовлені умовами експерименту і/або вимірювання для такого заданого значення.

"Кон'югати антитіло-лікарський засіб (ADC)" являють собою таргетну стратегію доставки цитотоксичної молекули до ракової клітини [див., наприклад, міжнародні заявки на патент WO-A-2004/010957, WO-A-2006/060533 і WO-A-2007/024536]. Такі сполуки звичайно називають
 10 "кон'югатами" лікарського засобу, токсину і радіонукліду. Знищення пухлинної клітини відбувається при зв'язуванні кон'югата лікарського засобу з пухлинною клітиною і виділенні і/або активації цитотоксичної активності групи лікарського засобу. Селективність, що забезпечується кон'югатами лікарського засобу, мінімізує токсичність для нормальних клітин, тим самим
 15 підвищуючи переносимість лікарського засобу у пацієнта. Три приклади кон'югатів лікарський засіб-антитіло цього типу, що отримали схвалення на ринку, включають: Гемтузумаб озогаміцин для гострого мієлогенного лейкозу, Брентуксимаб ведотинфор для рецидивуючої і стійкої до лікування лімфоми Ходжкіна або анапластичної великоклітинної лімфоми і адо-Трастузумаб емтанзин для раку грудей, особливо HER2+.

Ефективність лікарських засобів для хіміотерапії раку звичайно залежить від відмінностей в швидкості росту, біохімічних шляхах і фізіологічних характеристиках між раковими і нормальними тканинами. Отже, більшість стандартних хіміотерапевтичних агентів відносно неспецифічні і виявляють токсичність, яка обмежує дозу, яка сприяє субоптимальним
 20 терапевтичним ефектам. Один з підходів до виборчого націлювання на злоякісні клітини, а не на здорові тканини, полягає у використанні специфічних моноклональних антитіл (mAb), які розпізнають пухлиноасоційовані антигени, які експресуються на поверхні пухлинних клітин [Meyer, D.L. & Senter, P.D. (2003) Recent advances in antibody drug conjugates for cancer therapy. Annu. Rep. Med. Chem., 38, 229-237; Chari, R.V. (2008) Targeted cancer therapy: conferring
 25 specificity to cytotoxic drugs. Acc. Chem. Res. 41, 98-107]. Більше ніж 30 імуноглобулінів G-типу (IgG) і споріднених агентів було схвалено протягом останніх 25 років в основному для раку і запальних захворювань.

Альтернативною стратегією є пошук хімічного кон'югата малих антинеопластичних молекул з mAb, що використовуються як у вигляді носіїв (збільшений період напівжиття), так і як таргетних агенти (селективність). Значні зусилля були спрямовані на використання
 35 моноклональних антитіл (mAb) для таргетної доставки лікарських засобів завдяки їхній високій селективності відносно пухлиноасоційованих антигенів, сприятливій фармакокінетиці і відносно низькій властивій токсичності. Кон'югати mAb-лікарський засіб (ADC) отримують ковалентним зв'язуванням протиракових лікарських засобів з mAb, звичайно через умовно стабільну лінкерну систему. Після зв'язування з антигенами клітинної поверхні, mAb, що використовуються для
 40 більшості ADC, активно транспортуються в лізосоми або інші внутрішньоклітинні компартменти, де ферменти, низький pH або відновлювальні агенти сприяють вивільненню лікарського засобу. Однак в цей час в розробці знаходяться обмежені ADC.

Антигени повинні мати високу селективність до пухлинних клітин, щоб обмежити токсичність і нецільові ефекти. Множина пухлиноасоційованих антигенів була досліджена в доклінічних
 45 моделях і в клінічних випробуваннях, включаючи антигени, надекспресовані в В-клітинах (наприклад, CD20, CD22, CD40, CD79), Т-клітинах (CD25, CD30), клітинах карциноми (HER2, EGFR, EpcAM, EphB2, PSMA), ендотеліальних (ендогліні) або стромальних клітинах (фіброblast-активованій білок), щоб назвати кілька [Teicher BA. Antibody-drug conjugate targets. Curr Cancer Drug Targets 9(8):982-1004, 2009]. Важливою властивістю мішеней ADC є їхня
 50 здатність до інтерналізації; це може бути властивою особливістю самого антигена або може бути викликано зв'язуванням антитіла з його антигеном. Дійсно, інтерналізація ADC має вирішальне значення для зниження токсичності, пов'язаної з позаклітинною доставкою корисного навантаження лікарського засобу.

Що стосується кон'югованих малих молекул і на відміну від величезної різноманітності передбачуваних антигенних мішеней, обмежену кількість сімейств цитотоксичних препаратів, що використовуються як корисне навантаження в ADC, в цей час активно досліджуються в
 55 клінічних випробуваннях: каліхеаміцин (Pfizer), дуокарміцини (Synthon), піролобензодіазепіни (Spirogen), іринотекан (Immunomedics), майтанзиноїди (DM1 і DM4; ImmunoGen+Genentech/Roche, Sanofi-Aventis, Biogen Idec, Centocor/Johnson & Johnson, Millennium/Takeda) і ауристатини [MMAE і MMAF; Seattle Genetics+Genentech/Roche,
 60

MedImmune/AstraZeneca, Bayer-Schering, Celldex, Progenics, Genmab]. Каліхеаміцин, дуокарміцини і піролобензодіазепіни є білками, що зв'язуються з малою борозною ДНК, іринотекан є інгібітором топоізомерази I, а майтанзиноїди і ауристатини є агентами деполімеризації тубуліну.

Цікаво, що представник трьох з цих цитотоксичних ADC досяг пізньої стадії клінічних випробувань. Трастузумаб емтанзин (Т-DM1), трастузумаб, пов'язаний з майтанзиноїдним напівсинтетичним лікарським засобом стабільним лінкером (схвалення FDA від 22 лютого 2013 року для поширеного HER2 позитивного раку грудей); Інотузумаб озогаміцин (СМС-544), гуманізоване анти-CD22 mAb (G5/44, IgG4), кон'юговане з каліхеаміцином кислотолабільним лінкером (ацетилфенокси-бутановий) (В-клітинна неходжкінська лімфома); Брентуксимаб ведотин, гуманізоване анти-CD30 mAb, зв'язане з монометилауристатином Е (ММАЕ) через малеїмідкапроїл-валіл-цитрулініл-п-амінобензилкарбаматний лінкер (схвалення FDA від 19 серпня 2011 року для анапластичної великоклітинної лімфоми і лімфоми Ходжкіна).

Лінкери представляють ключовий компонент ADC структур. Було досліджено кілька класів лінкерів другого покоління, включаючи кислотолабільні гідразоніві лінкери (лізосоми) (наприклад гемтузумаб і інотузумаб озогаміцин); лінкери на основі дисульфідів (відновна внутрішньоклітинне середовище); нерозщеплювані тіоефірні лінкери (катаболічне розкладання в лізосомах) (наприклад, трастузумаб емтанзин); пептидні лінкери (наприклад, цитрулін-валін) (подібний лізосомальним протеазам катепсин-В) (наприклад брентуксимаб ведотин): см, наприклад, [WO-A-2004/010957, WO-A-2006/060533 і WO-A-2007/024536]. Очищення кон'югатів антитіло-лікарський засіб ексклюзивною хроматографією по розміру (EXP) також описана [див., наприклад, Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 8618-8623 (1996) і Chari et al., Cancer Research, 52: 127-131 (1992)].

Трастузумаб (Герцептин) являє собою моноклональне антитіло, яке взаємодіє з рецептором HER2/неу. Його основним застосуванням є лікування певних раків грудей. Рецепторами HER є білки, які вбудовані в клітинну мембрану і передають молекулярні сигнали ззовні клітини (молекули, які називаються EGF) всередину клітини і вмикають і вимикають гени. Білки HER стимулюють проліферацію клітин. При деяких формах раку, особливо при деяких типах раку грудей, HER2 надекспресується і спричиняє неконтрольоване розмноження ракових клітин.

Ген HER2 ампліфікований в 20-30 % ранній стадії раку грудей, що примушує його надекспресувати рецептори епідермального фактора росту (EGF) в клітинній мембрані. При деяких типах раку, HER2 може направляти сигнали без прибуття факторів росту і їхнє зв'язування з рецептором, що робить його дію в клітині конститутивним; однак трастузумаб в цьому випадку не ефективний.

Шлях HER2 сприяє росту і поділу клітин, коли він функціонує нормально; однак, коли він надекспресується, ріст клітин прискорюється вище нормальних меж. При деяких типах раку цей шлях використовується для прискорення росту і проліферації клітин і, отже, утворення пухлин. У ракових клітинах білок HER2 може експресуватися в 100 разів більше, ніж в нормальних клітинах (2 мільйони проти 20 000 на клітину). Ця надекспресія приводить до сильної і постійної передачі сигналів проліферації і, отже, до утворення пухлини. Надекспресія HER2 також викликає деактивацію контрольних точок, що сприяє ще більшому збільшенню проліферації.

У сполуках даного винаходу Ab є групою, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт. У альтернативному варіанті здійснення, Ab може бути будь-яким прийнятним агентом, який здатний зв'язуватися з клітиною мішенню, переважно, клітиною тварини, і більш переважно, клітиною людини. Приклади таких агентів включають лімфокіни, гормони, фактори росту і молекули, що переносять поживні речовини (наприклад, трансферин). У іншому прикладі, Ab може бути аптамером і може включати нуклеїнову кислоту або пептидний аптамер.

Якщо Ab є групою, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, група переважно є антигензв'язуючим пептидом або поліпептидом. У переважному варіанті здійснення, групою є антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент.

Термін "антитіло" в кон'югатах лікарського засобу даного винаходу стосується будь-якого імуноглобуліну, переважно повнорозмірного імуноглобуліну. Переважно, термін охоплює моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, мультиспецифічні антитіла, такі як біспецифічні антитіла, і їхні фрагменти, поки вони виявляють бажану біологічну активність. Антитіла можуть бути отримані від будь-якого виду, але, переважно, походять від гризунів, наприклад, щура або миші, людини або кролика. Альтернативно, антитіла, переважно, моноклональні антитіла, можуть бути гуманізованими, химерними або фрагментами антитіла. Термін "химерні антитіла" може також включати "приматизовані" антитіла, що містять антигензв'язуючі послідовності варіабельного домена, отримані від приматів, що не належать до людини (наприклад, "старосвітської" мавпи, мавп і т. д.) і послідовності константної області людини. Імуноглобуліни

також можуть бути будь-якого типу (наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD і IgA), класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) або підкласу молекули імуноглобуліну.

Термін "моноклональне антитіло" стосується по суті гомогенної популяції молекул антитіла (тобто де окремі антитіла, що складають популяцію, ідентичні, за винятком можливих мутацій, що зустрічаються в природі, які можуть бути присутніми в незначних кількостях), що продукується одним клоном В-клітинної лінії, часто гібридомою. Важливо зазначити, що кожне моноклональне антитіло має однакову антигенну специфічність - тобто воно спрямоване проти однієї детермінанти антигена.

Отримання моноклональних антитіл може проводитися способами, відомими в даній галузі техніки. Однак, як приклад, моноклональні антитіла можуть бути отримані способом гібридоми [(Kohler et al (1975) *Nature* 256:495), методом В-клітинної гібридоми людини (Kozbor et al., 1983, *Immunology Today* 4: 72) або методом EBV-гібридоми (Cole et al., 1985, *Monoclonal Antibodies i Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)]. Альтернативно, моноклональне антитіло може бути отримане із застосуванням способів рекомбінантної ДНК [див., US 4816567] або виділене з фагових бібліотек антитіл із застосуванням методів, [описаних в Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al (1991) *Biol.*, 222:581-597].

Поліклональними антитілами є антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів). Ця гетерогенна популяція антитіла може бути отримана з сироватки імунізованих тварин з використанням різних методів, добре відомих в даній галузі техніки.

Термін "біспецифічне антитіло" стосується штучного антитіла, що складається з двох різних моноклональних антитіл. Вони можуть бути сконструйовані для зв'язування або з двома сусідніми епітопами на одному антигені, тим самим збільшуючи авідність і специфічність, або для зв'язування двох різних антигенів для множини застосувань, але особливо для залучення цитотоксичних Т-клітин і природних кілерів (NK) або перенацілювання токсинів, радіонуклідів або цитотоксичних лікарських засобів для лікування раку [Holliger & Hudson, *Nature Biotechnology*, 2005, 23(9), 1126-1136]. Біспецифічне антитіло може мати гібридний важкий ланцюг імуноглобуліну з першою специфічністю зв'язування в одному плечі, і гібридну пару важкий ланцюг-легкий ланцюг імуноглобуліну (яка забезпечує другу специфічність зв'язування) в іншому плечі. Ця асиметрична структура полегшує відділення бажаної біспецифічної сполуки від небажаних комбінацій ланцюгів імуноглобуліну, оскільки присутність легкого ланцюга імуноглобуліну тільки в одній половині біспецифічної молекули забезпечує простий спосіб розділення [WO 94/04690; Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 1986, 121:210; Rodrigues et al., 1993, *J. of Immunology* 151:6954-6961; Carter et al., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167; Carter et al., 1995, *J. of Hematotherapy* 4:463-470; Merchant et al., 1998, *Nature Biotechnology* 16:677-681].

Способи отримання гібридних або біспецифічних антитіл відомі в даній галузі техніки. У одному способі, біспецифічні антитіла можуть бути отримані злиттям двох гібридом в єдину "квадрому" шляхом хімічного перехресного зв'язування або генетичного злиття двох різних модулів Fab або scFv [Holliger & Hudson, *Nature Biotechnology*, 2005, 23(9), 1126-1136].

Термін "химерне" антитіло стосується антитіла, різні частини якого отримані від різних видів тварин. Наприклад, химерне антитіло може отримати варіабельну область від миші і константну область від людини. Навпаки, "гуманізоване антитіло" походить переважно від людини, навіть якщо воно містить не людські частини. Зокрема, гуманізовані антитіла являють собою імуноглобуліни людини (реципієнтне антитіло), в яких залишки з гіперваріабельної області реципієнта замінені залишками з гіперваріабельних областей видів, що не належать до людини (донорне антитіло), таких як миша, щур, кролик або примат, що не належить до людини, що мають бажану специфічність, афінність і місткість. У деяких випадках, залишки каркасної області (FR) імуноглобуліну людини замінюються прийнятними не людськими залишками. Більше того, гуманізовані антитіла можуть містити залишки, які не знайдені в реципієнтному антитілі або в донорному антитілі. Ці модифікації роблять для подальшого поліпшення ефективності антитіла. Загалом, гуманізоване антитіло буде включати по суті всі з щонайменше одного і, звичайно, двох варіабельних доменів, в яких всі або по суті всі гіперваріабельні петлі відповідають петлям не людського імуноглобуліну, і всі або по суті всі FR належать до послідовностей імуноглобуліну людини. Гуманізоване антитіло необов'язково також буде включати щонайменше частину константної області імуноглобуліну (Fc), звичайно імуноглобуліну людини.

Рекомбінантні антитіла, такі як химерні і гуманізовані моноклональні антитіла, можуть бути отримані методами рекомбінантної ДНК, відомими в даній галузі техніки. Повністю людські антитіла можуть бути отримані з використанням трансгенних мишей, які не здатні експресувати гени важкого і легкого ланцюгів ендogenous імуноглобуліну, але які можуть експресувати гени важкого і легкого ланцюгів людини. Трансгенних мишей імунізують звичайним способом

вибраним антигеном. Моноклональні антитіла, спрямовані проти антигена, можуть бути отримані із застосуванням звичайного методу гібридоми. Трансгени людського імуноглобуліну, що містяться в трансгенних мишах, перебудовуються під час диференціації В-клітин і згодом піддаються перемикаючому класів і соматичній мутації. Таким чином, використовуючи такий

5 метод, можна отримати терапевтично корисні антитіла IgG, IgA, IgM і IgE. Для огляду цього методу отримання антитіл людини див. Lonberg і Huszar [1995, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93]. Детальне обговорення цього методу отримання антитіл людини і моноклональних антитіл людини і протоколи отримання таких антитіл див., наприклад, [патенти США №№ 5625126; 5633425; 5569825; 5661016; 5545806]; кожний з яких включений в цей документ як посилання повністю. Інші антитіла людини можуть бути отримані комерційно, наприклад, від [Abgenix, Inc. (Freemont, CA) і Genpharm (San Jose, CA)].

Термін "антигензв'язуючий фрагмент" в кон'югаті лікарського засобу даного винаходу стосується частини повнорозмірного антитілу, де такі антигензв'язуючі фрагменти антитіл зберігають антигензв'язуючу функцію прийнятного повнорозмірного антитіла. Антигензв'язуючий

15 фрагмент може включати частину варіабельної області антитіла, де вказана частина містить щонайменше один, дві, переважно, три CDR, вибрані з CDR1, CDR2 і CDR3. Антигензв'язуючий фрагмент може також включати частину легкого і важкого ланцюга імуноглобуліну. Приклади фрагментів антитіла включають Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, di-scFv, sdAb і BiTE (біспецифічні активатори, які залучають Т-клітини), Fv фрагменти, включаючи нанотіла, діатіла, злиття діатіло- Fc, триатіла і тетратіла; мінітіла; лінійні антитіла; фрагменти, які продукуються бібліотекою експресії Fab, анти-ідіотипічні (анти-Id) антитіла, CDR- (ділянка, яка визначає комплементарність) і епітоп-зв'язувальні фрагменти будь-якого з вищеперелічених, які імуноспецифічно зв'язуються з антигеном-мішенню, таким як антигени ракових клітин, вірусні антигени або мікробні антигени, молекули одноланцюжкових або однодомених антитіл,

20 включаючи антитіла, які мають тільки важкі ланцюги, наприклад, домени VHH верблюда і V-NAR акули; і мультиспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіл. Для порівняння, повнорозмірним антитілом, яке називається "антитіло", є антитіло, що містить домени VL і VH, а також повні константні домени легкого і важкого ланцюгів.

Антитіло може також мати одну або кілька ефektorних функцій, які стосуються біологічної активності, що приписується Fc області (Fc області з нативною послідовністю або Fc області варіанту амінокислотної послідовності, сконструйованою способами, відомими в даній галузі техніки, для зміни зв'язування рецептора) антитіла. Приклади ефektorних функцій антитіла включають зв'язування C1q; комплементзалежну цитотоксичність; зв'язування з рецептором Fc; антитілозалежну клітиноопосередковану цитотоксичність (ADCC); фагоцитоз; придушення

30 рецепторів клітинної поверхні (наприклад, В-клітинного рецептора; BCR) і т. д.

Антитіло також може бути функціонально активним фрагментом (що також називається в цьому документі як імунологічно активна частина), похідним або аналогом антитілу, яке імуноспецифічно зв'язується з цільовим антигеном, таким як антиген ракової клітини, вірусний антиген або мікробний антиген, або іншими антитілами, зв'язаними з пухлинними клітинами. У цьому відношенні, функціонально активний означає, що фрагмент, похідне або аналог здатний викликати анти-ідіотипічні антитіла, які розпізнають той же антиген, який розпізнає антитіло, з якого отриманий фрагмент, похідне або аналог. Зокрема, в типовому варіанті здійснення, антигенність ідіотипу молекули імуноглобуліну може бути посилена делецією послідовностей каркаса і CDR, які є С-кінцевими відносно послідовності CDR, яка специфічно розпізнає антиген.

45 Щоб визначити, які послідовності CDR зв'язують антиген, синтетичні пептиди, що містять послідовності CDR, можуть застосовуватися в аналізах зв'язування з антигеном будь-яким методом аналізу зв'язування, відомим в даній галузі техніки (наприклад, аналізом BIAcore), див., наприклад, [Kabat et al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, *J. of Immunology* 125(3):961-969].

Термін "антитіло" може також включати злитий білок антитіла або його функціонально активний фрагмент, наприклад, в якому антитіло злите через ковалентний зв'язок (наприклад, пептидний зв'язок) або на N-кінці, або на C-кінці, з амінокислотною послідовністю іншого білка (або її частиною, такою як щонайменше частина білка з 10, 20 або 50 амінокислот), яка не є антитілом. Антитіло або його фрагмент може бути ковалентно зв'язане з іншим білком на N-кінці

50 константного домену.

Крім того, антитіло або антигензв'язуючі фрагменти за даним винаходом може включати аналоги і похідні антитіл або їхні антигензв'язуючі фрагменти, які або модифіковані, наприклад, шляхом ковалентного приєднання будь-якого типу молекули, доти, поки таке ковалентне приєднання дозволяє антитілу зберігати імуноспецифічність зв'язування з антигеном. Приклади модифікацій включають глікозилування, ацетилювання, пегилування, фосфорилування,

60

амідування, дериватизацію відомими захисними/блокуючими групами, протеолітичне розщеплення, зв'язування з одиницею клітинного антитіла або іншим білком, і т. д. Будь-яка з численних хімічних модифікацій може бути проведена відомими методами, включаючи, але не обмежуючись ними, специфічне хімічне розщеплення, ацетилювання, формілювання, метаболічний синтез в присутності тунікаміцину і т. д. Крім того, аналог або похідне можуть містити одну або кілька амінокислот, які не існують в природі.

Антитіла або антигензв'язуючі фрагменти даного винаходу можуть також мати модифікації (наприклад, заміни, делеції або додавання) в Fc домені антитіла. Зокрема, модифікації можуть бути в Fc-шарнірній області і приводити до посиленого зв'язування рецептора FcRn [WO 97/34631].

В одному варіанті здійснення, антитіло в кон'югаті лікарського засобу за представленим винаходом може являти собою будь-яке антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, переважно моноклональне антитіло, яке є прийнятним в лікуванні захворювання, переважно раку, та більш переважно раку, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми, де рак переважно являє собою HER2-позитивний рак, де види HER2-позитивного раку включають HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, більш переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

Антитіла, які можуть застосовуватися в лікуванні раку, включають, але не обмежені ними, антитіла проти наступних антигенів: CA125 (яєчники), CA15-3 (карциноми), CA19-9 (карциноми), L6 (карциноми), Lewis Y (карциноми), Lewis X (карциноми), альфа фетопротейну (карциноми), CA 242 (колоректальний), плацентарної лужної фосфатази (карциноми), специфічного антигена простати (простата), простатичної кислої фосфатази (простата), епідермального фактора росту (карциноми), наприклад, білка EGF рецептора 2 (рак грудей), MAGE-I (карциноми), MAGE-2 (карциноми), MAGE-3 (карциноми), MAGE-4 (карциноми), анти-трансферинового рецептора (карциноми), p97 (меланома), MUC1-KLH (рак грудей), CEA (колоректальний), gp100 (меланома), MART1 (меланома), PSA (простата), IL-2 рецептора (Т-клітинний лейкоз і лімфоми), CD20 (неходжкінська лімфома), CD52 (лейкоз), CD33 (лейкоз), CD22 (лімфома), хоріонічного гонадотропіну людини (карцинома), CD38 (множинна мієлома), CD40 (лімфома), муцину (карциноми), P21 (карциноми), MPG (меланома) і Neu онкогенного продукту (карциноми). Деякі конкретні корисні антитіла включають, але не обмежені ними, BR96 mAb (Trail, P. A., et al Science (1993) 261, 212-215), BR64 [Trail, PA, et al Cancer Research (1997) 57, 100-105], mAb проти CD40 антигена, такі як S2C6 mAb (Francisco, J. A., et al Cancer Res. (2000) 60:3225-3231)], mAb проти CD70 антигена, такі як 1F6 mAb, і mAb проти CD30 антигена, такі як AC10 [Bowen, M. A., et al (1993) J. Immunol., 151:5896-5906; Wahl et al., 2002 Cancer Res. 62(13):3736-3742]. Багато інших інтерналізує антигенів, які зв'язуються з пухлиноасоційованими антигенами, можуть застосовуватися і були описані [Franke, A. E., et al Cancer Biother Radiopharm. (2000) 15:459-476; Murray, J. L., (2000) Semin Oncol, 27:64-70; Breitling, F. і Dubel, S., Recombinant Antibodies, John Wiley і Sons, New York, 1998].

Інші пухлиноасоційовані антигени включають, але не обмежені ними, BMP1B, E16, STEAP1, STEAP2, 0772P, MPF, Napi3b, Sema5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, TrpM4, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20Rα, Бревікан, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79A, CXCR5, HLA-DOB, P2 × 5, CD72, LY64, FCRH1, IRTA2 і TENB2.

У додатковому варіанті здійснення, антитіло або антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з епітопом, який присутній на клітині, такий як пухлинна клітина. Переважно, якщо клітиною є пухлинна клітина, епітоп пухлинної клітини відсутній на не пухлинних клітинах або присутній в нижчій концентрації або в іншій просторовій конфігурації, ніж в пухлинних клітинах.

У одному варіанті здійснення, антитіло або антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з епітопом, присутнім в контексті одного з наступних антигенів: CA125, CA15-3, CA19-9 L6, Lewis Y, Lewis X, альфа фетопротейн, CA 242, плацентарна лужна фосфатаза, специфічний антиген простати, простатична кислота фосфатаза, епідермальний фактор росту, наприклад, білок EGF рецептора 2, MAGE-I, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, анти-трансфериновий рецептор, p97, MUC1-

KLH, CEA, gp100, MART1, PSA, IL-2 рецептор, CD20, CD52, CD33, CD22, хоріонічний гонадотропін людини, CD38, CD40, муцин, P21, MPG, Neu онкогенний продукт, BMP1B, E16, STEAP1, STEAP2, 0772P. MPF, Napi3b, Sema5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, TrpM4, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20R α , Бревікан, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79A, CXCR5, HLA-DOB, P2 $\times$ 5, CD72, LY64, FCRH1, IRTA2, TENB2.

В одному варіанті здійснення, якщо антигеном є ErbB2 (також відомий як ERBB2, CD340 або HER2; ці терміни можуть застосовуватися взаємозамінно), антитіло або антигензв'язуючий фрагмент може зв'язуватися з одним або декількома з наступних епітопів: ARHC L (SEQ ID NO: 1), QNGS (SEQ ID NO: 2) і PPFCVARC PSG (SEQ ID NO: 3). Ці епітопи відповідають положенням 557-561, 570-573 і 593-603, відповідно, поліпептидної послідовності HER2 людини [Доступ: NM_004448, Версія: NM_004448.3].

Антитілом, яке зв'язує молекулярну мішень або антиген, який становить інтерес, наприклад, антиген ErbB2, є антитіло, здатне зв'язувати цей антиген з достатньою афінністю, так що антитіло корисне для націлювання на клітину, яка експресує антиген. Якщо антитілом є таке, яке зв'язує ErbB2, воно звичайно переважно зв'язує ErbB2 на відміну від інших рецепторів ErbB і може бути таким, яке не вступає в значну перехресну реакцію з іншими білками, такими як EGFR, ErbB 3 або ErbB4. У таких варіантах здійснення, ступінь зв'язування антитіла з цими не-ErbB2 білками (наприклад, зв'язування клітинної поверхні з ендегенним рецептором), буде меншим 10 %, за даними аналізу сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS) або радіоімунопреципітації (RIA). Іноді анти-ErbB2 антитіло не буде значне перехресно реагувати з білком нецелю, наприклад, як [описано в Schecter et al., Nature 312:513-516 (1984) і Drebin et al., Nature 312:545-548 (1984)].

У іншому варіанті здійснення, антитіло кон'югата лікарського засобу або мішень даного винаходу може бути вибрано з антитіла або мішені в таблиці нижче. Такі антитіла є імуноспецифічними для антигена-мішені, і можуть бути отримані комерційно або отримані будь-яким способом, відомим в даній галузі техніки, таким як, наприклад, методи рекомбінантної експресії.

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
<u>3F8</u>		<u>GD2 гангліозид</u>
<u>8H9</u>		B7-H3
<u>Абаговомаб</u>		<u>CA-125</u> (імітація)
<u>Абітузумаб</u>		CD51
<u>Адекатумумаб</u>		EpCAM
<u>Алемтузумаб</u>	Campath, Lemtrada	<u>CD52</u>
<u>Алтумомаб</u>	Hybri-ceaker	<u>CEA</u>
<u>Аматуксимаб</u>		мезотелін
<u>Андекаліксимаб</u>		желатиназа B
<u>Анетумаб</u>		MSLN
<u>Апрутумаб</u>		FGFR2
<u>Аскринвакумаб</u>		Активін-рецептороподібна кіназа 1
<u>Атезолізумаб</u>	Tecentriq	PD-L1
<u>Атинумаб</u>		RTN4
<u>Авелумаб</u>	Bavencio	PD-L1
<u>Азінтуксизумаб</u>		CD319
<u>Бавітуксимаб</u>		<u>фосфатидилсерин</u>
<u>BCE-100</u>		PD-1
<u>Белантамаб</u>		BCMA
<u>Бемаритузумаб</u>		FGFR2
<u>Бермекімаб</u>	Xilonix	IL1A
<u>Берсанлімаб</u>		ICAM-1
<u>Бесилесомаб</u>	Scintimun	<u>CEA</u> - споріднений антиген
<u>Бевацизумаб</u>	Avastin	<u>VEGF-A</u>
<u>Біватузумаб</u>		<u>CD44 v6</u>
<u>Блонтуветмаб</u>	Blontress	CD20

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
<u>Брентуксимаб</u>	Adcentris	<u>CD30</u> (TNFRSF8)
Бронтиктумаб		Notch 1
Кабіраліумаб		CSF1R
Каміданлумаб		CD25
Камреліумаб		Запрограмована загибель клітин 1
Кантузумаб		MUC-1
Капромаб	Prostascint	клітини карциноми передміхурової залози
Карлумаб		MCP-1
Каротуксимаб		ендогліл
Катумаксомаб	Removab	EpCAM, <u>CD3</u>
cBR96		Lewis-Y антиген
Цемиплімаб		PCDC1
Цергугузумаб		IL2
<u>Цетрелімаб</u>		Запрограмована загибель клітин 1
Цетуксимаб	Erbitux	<u>EGFR</u>
Цибісатамаб		CEACAM5
Цирмтузумаб		ROR1
Циксугумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Кліватузумаб	hPAM4-Cide	<u>MUC1</u>
Кодритузумаб		гліпікан 3
Кофетузумаб		PTK7
Колтуксимаб		CD19
Конатумумаб		TRAIL-R2
Кузатузумаб		CD70
Дацетузумаб		CD40
Далотузумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Дапіролізумаб пегол		CD154 (CD40L)
<u>Даратумумаб</u>	Darzalex	<u>CD38</u>
Дектрекумаб		IL-13
Демцизумаб		DLL4
Денінтузумаб		CD19
<u>Деносумаб</u>	Prolia	<u>RANKL</u>
Депатуксизумаб		EGFR
Дерлотуксимаб		Гістоновий комплекс
Детумомаб		В-клітини лімфоми
Динутуксимаб	Unituxin	GD2 гангліозид
Достарлімаб		PCDP1
Дрозитумаб		DR5
DS-8201		HER2
Дуліготузумаб		ERBB3 (HER3)
Дурвалумаб	Imfinzi	PD-L1
Дусигітумаб		ILGF2
Екромексимаб		GD3 гангліозид
Едреколомаб	Panorex	EpCAM
Елгемтумаб		ERBB3 (HER3)
<u>Елотузумаб</u>	Empliciti	<u>SLAMF7</u>
Елсилімомаб		<u>IL-6</u>
Емактузумаб		CSF1R
Емибетузумаб		HHGFR
Енапотумаб		AXL
Енаватузумаб		<u>TWEAK рецептор</u>
Енфортумаб		нектин-4
Енлімомаб пегол		<u>ICAM-1</u> (CD54)

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
Еноблітузумаб		CD276
Енситуксимаб		5AC
Епітумомаб		епісіалін
Епратузумаб		CD22
Ертумаксумаб	Rexomun	HER2/neu, CD3
Етарацизумаб	Abegrin	інтегрин $\alpha\beta_3$
Етигилімаб		TIGIT
Фарицимаб		VEGF-A та Ang-2
Фарлетузумаб		фолатний рецептор 1
FBTA05	Lymphomun	CD20
Фібатузумаб		Ефриновий рецептор A3
Фіклатузумаб		HGF
Фігитумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Фланвотумаб		TYRP1 (глікопротеїн 75)
Футуксимаб		EGFR
Галіксимаб		CD80
Ганитумаб		1 рецептор (CD221)
Гатипотузумаб		MUC1
Гедивумаб		Гемаглютинін HA
Гемтузумаб	Mylotarg	CD33
Гілветмаб		PCDC1
Гірентуксимаб	Rencarex	карбоангідраза 9 (CA-IX)
Глембатумумаб		GNMB
IBI308		PD1
Ібритумомаб	Zevalin	CD20
Ікрукумаб		VEGFR-1
Іфаботузумаб		EPHA3
Іладатузумаб		CD97B
IMAV362		CLDN18.2
Імалумаб		MIF
Імапрелімаб		MCAM
Імгатузумаб		EGFR
Індатуксимаб		SDC1
Індусатумаб		GUCY2C
Інебілізумаб		CD19
Інотузумаб	Besponsa	CD22
Інтетумумаб		CD51
Іпілімумаб	Yervoy	CD152
Іратумумаб		CD30 (TNFRSF8)
Ізатуксимаб		CD38
Іскалімаб		CD40
Істиратумаб		IGF1R, CD221
Лабетузумаб	CEA-Cide	CEA
Лакнотузумаб Ланаделумаб Ландогрозумаб Ларкавиксимаб Лебрикізумаб Лемалесумаб Ленвервимаб Лерделіумаб Лібівірумаб Лігелізумаб		CSF1, MCSF

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
Лоделцизумаб		
Локіветмаб		
Лулізумаб пегол		
Ладиратузумаб		LIV-1
Лапритуксимаб		EGFR
Лендалізумаб		C5
Лензилумаб		CSF2
Леронлімаб		CCR5
Лезофавумаб		Гемаглютинін НА
Лексатумумаб		TRAIL-R2
Ліфастузумаб		Натрій-фосфатний співтранспортер
Лілотомаб		CD37
Лінтузумаб		CD33
Лірилумаб		KIR2D
Лонкастуксимаб		CD19
Лосатуксизумаб		EGFR, ERBB1 HER1
Лорвотузумаб		CD56
Лукатумумаб		CD40
Луміліксимаб		CD23 (IgE рецептор)
Лумретузумаб		ERBB3 (HER3)
Лупартумаб		LYPD3
Лутикізумаб		Інтерлейкін 1 альфа
Мапатумумаб		TRAIL-R1
Маргетуксимаб		HER2
Матузумаб		EGFR
Мілатузумаб		CD74
Мінретумомаб		TAG-72
Мірветуксимаб		Фолатний рецептор альфа
Мітумомаб		GD3 гангліозид
Модотуксимаб		EGFR позаклітинний домен III
Могаулізумаб	Poteligeo	CCR4
Моналізумаб		NKG2A
Моролімуаб		Резус фактор
Мосунетузумаб		CD3E, MS4A1, CD20
Моксетумомаб		CD22
Намілумаб		CSF2
Наратуксимаб		CD37
Нарнатумаб		RON
Навіцисизумаб		DLL4
Накситамаб		C-Met
Нецитумумаб	Portrazza	EGFR
Нерелімомаб		TNF- α
Несвакумаб		ангіопоетин 2
Німотузумаб	Theracim, Theraloc	EGFR
Ніволумаб	Opdivo	PD-1
Обінутузумаб	Gazyva	CD20
Окаратузумаб		CD20
Офатумумаб	Arzerra	CD20
Оларатумаб	Lartruvo	PDGF-R α
Олеклумаб		5'-нуклеотидаза
Омбуртумаб		CD276
Онартузумаб		рецепторна кіназа фактора розсіювання людини
Онтуксизумаб		TEM1

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
Онватилімаб		VSIR
Ореговомаб	OvaRex	CA-125
Отеліксизумаб		CD3
Отлертузумаб		CD37
Памревлумаб		CTGF
Панітумумаб	Vectibix	EGFR
Панкомаб		Пухлиноспецифічне гликолізування MUC1
Парсатузумаб		EGFL7
Пазотуксизумаб		Фолатгідролаза
Патритумаб		ERBB3 (HER3)
PDR001		PD-1
Пембролізумаб	Keytruda	PD1
Пемтумомаб	Theragyn	MUC1
Пертузумаб	Omnitarg	HER2/neu
Підилізумаб		PD-1
Пінатузумаб		CD22
Пінтумомаб		антиген аденокарциноми
Погалізумаб		член 4 надродини TNFR
Полатузумаб		CD79B
Презалізумаб		ICOSL
Притумумаб		віментин
Ракотумомаб	Vaxira	NGNA гангліозид
Радретумаб		екстра домен-В фібронектину
Рамуцирумаб	Cyramza	VEGFR2
Релатлімаб		LAG3
Ремтолумаб		Інтерлейкін 17 альфа, TNF
Рилотумумаб		HGF
Ритуксимаб	MabThera, Rituxan	CD20
Робатумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Ромилкімаб		Інтерлейкін 13
Росмантузумаб		Кореневий тромбоцит-специфічний спондин 3
Ровальпітузумаб		DLL3
Сацитузумаб		TROP-2
Самалізумаб		CD200
Самротамаб		LRRC15
Сатумомаб		TAG-72
Селікрелумаб		CD40
Серибантумаб		ERBB3 (HER3)
Сетрусумаб		SOST
Сибротузумаб		FAP
SGN-CD19A		CD19
Силтуксимаб	Sylvant	IL-6
Синтилімаб		PD-1
Сиртратаумаб		SLITRK6
Софітузумаб		CA-125
Сонтузумаб		епіціалін
Спарталізумаб		PDCD1, CD279
Табалумаб		BAFF
Такатузумаб	AFP-Cide	альфа-фетопротеїн
Талакотузумаб		CD123
Тамтуветмаб	Tactress	CD52
Таплітумомаб		CD19
Тарекстумаб		Notch рецептор

Таблиця 1:

Терапевтичні моноклональні антитіла

Назва	Торгове найменування	Мішень
Таволімаб		CD134
Телізотуумаб		HGFR
Тенатумомаб		<u>тенасцин С</u>
Теподитамаб		Асоційований з дендритними клітинами лектин 2
Тезидолумаб		C5
Тетуломаб		CD37
Тигатузумаб		TRAIL-R2
Тимігузузумаб		HER2
Тимолумаб		AOC3
Тираготумаб		TIGIT
Тислелізумаб		PCDC1, CD279
Тізотумаб		Фактор коагуляції III
Томузотуксимаб		EGFR, HER1
Тозитумомаб	Bexxar	<u>CD20</u>
Товетумаб		<u>CD140a</u>
<u>Трастузумаб</u>	Herceptin	<u>HER2/neu</u>
<u>TRBS07</u>	Ektomab	GD2 гангліозид
Трегалізумаб		<u>CD4</u>
Тремелімумаб		CTLA-4
Тукотузумаб		ЕpCAM
Ублітуксимаб		MS4A1
Улокуплумаб		CXCR4 (CD184)
Урелумаб		<u>4-1BB</u> (CD137)
Утомілумаб		4-1BB (CD137)
Вадастуксимаб		CD33
Ваналімаб		CD40
Вандортузумаб		STEAP1
Вантиктумаб		<u>Frizzled рецептор</u>
Ванікузумаб		ангіопоетин 2
Вапаліксимаб		<u>AOC3</u> (VAP-1)
Варісакумаб		VEGF-A
Варлілумаб		CD27
Вателізумаб		ITGA2 (CD49b)
Велтузумаб		<u>CD20</u>
Везенкумаб		NRP1
Волоциксимаб		<u>інтегрин $\alpha_5\beta_1$</u>
Вонлеролізумаб		CD134
Вопрателімаб		ICOS
<u>Ворсетузумаб</u>		<u>CD70</u>
Вотумумаб	HumaSPECT	<u>пухлинний антиген CTAA16.88</u>
Вунакізумаб		Інтерлейкін 17 альфа
Ксентузумаб		IGF1, IGF2
ХМАВ-5574		CD19
Залутумумаб	HuMax-EGFr	<u>EGFR</u>
Занолімумаб	HuMax-CD4	<u>CD4</u>
Затуксимаб		<u>HER1</u>
Зенокутузумаб		ERBB3, HER3
Зиралімумаб		CD147 (basigin)
Золбетуксимаб		CLDN18

У доповнення до вищесказаного, антитілом кон'югата лікарський засіб-антитіло даного винаходу може бути Вітаксин, який є гуманізованим антитілом для лікування саркоми; Smart IDIO, який є гуманізованим анти-HLA-DR антитілом для лікування неходжкінської лімфоми;

Онколім, який є анти-HLA-Dr10 антитілом миші з радіоактивною міткою для лікування неходжкінської лімфоми; і Алломун, яке є гуманізованим анти-CD2 mAb для лікування хвороби Ходжкіна або неходжкінської лімфоми.

- 5 Антитілом кон'югата лікарського засобу даного винаходу також може бути будь-яке антитіло-фрагмент, відоме для лікування будь-якого захворювання, переважно, раку. Знову ж, такі фрагменти антитіла є імуноспецифічними відносно антигена-мішені і можуть бути отримані комерційно або отримані будь-яким способом, відомим в даній галузі техніки, таким як, наприклад, методи рекомбінантної експресії. Приклади таких доступних антитіл включають будь-яке з наведеної нижче таблиці.

10

Таблиця 2:

Фрагменти терапевтичних моноклональних антитіл

Тип/формат фрагмента	Назва	Торгове найменування	Мішень
F(ab'') ₂ /гуманізоване	алацизумаб пегол		VEGFR2
Fab/миші	анатумомаб		TAG-72
Fab/вівці		CroFab	Зміїна отрута
Fab/вівці		DigiFab	Дигоксин
Fab/вівці		Digibind	Дигоксин
Fab'/миші	арцитумомаб	CEA-scan	CEA
Fab'/миші	бектумомаб	LymphoScan	CD22
BiTE/миші	блінатумомаб	Blincyto	CD19
Fab/гуманізоване	цитатузумаб		EpCAM
scFv/химерне гуманізоване	дувортуксизумаб		CD19, CD3E
scFv/human	ганкотамаб		невідома
F(ab'') ₂ /миші	иговомаб	Indimacis-125	CA-125
Fab/миші	наколомаб		C242 антиген
Fab/миші	наптумомаб		5T4
Fab/миші	нофетумомаб		невідома
scFv/гуманізоване	опортузумаб	Vicinium	EpCAM
BiTE/миші	солитомаб		EpCAM
Fab/гуманізоване		Thromboview	D-димер
Fab/ПЕГильоване гуманізоване	CDP791		VEGF
Fab/біспецифічне гуманізоване	MDX-H210		Her2/Neu & CD64 (γFcR1)
(ScFv) ₄ , миші злите зі стрептавідином	CC49		антиген TAG-72 панкарциноми
ScFv людини злите з β-лактамазою	SGN-17		P97 антиген
ScFv людини злите з ПЕГ	F5 scFv-PEG Імуноліпосома		Her2
Діатіло (V _H -V _L) ₂ людини	C6.5K-A		Her2/Neu
Діатіло (V _H -V _L) ₂ людини	L19 L19-γIFN		EDB домен фібронектину
Діатіло (V _L -V _H) ₂ людини	T84.66		CEA
Мінітіло (scFv-C _H 3) ₂ химера миші-людини (мінітіло)	T84.66		CEA
Мінітіло	10H8		Her2

Таблиця 2:

Фрагменти терапевтичних моноклональних антитіл

Тип/формат фрагмента	Назва	Торгове найменування	Мішень
химера миші-людини (мінітіло)			
ScFv димер Fc (ScFv) ₂ -Fc химера миші-людини (мінітіло)	T84.66		CEA
Біспецифічне scFv (V _L -V _H -V _H -V _L) миші	r28M		CD28 та MAP
Біспецифічне scFv (V _L -V _H -V _H -V _L) походження невідоме	BiTE MT103		CD19 та CD3
Біспецифічне scFv (V _L -V _H -V _H -V _L) походження невідоме	BiTE		Er-CAM та CD3
Біспецифічне тандемне діатіло (V _H -V _L -V _H -V _L) (миші)	тандаб		CD19 та CD3
V _H H-β-лактамаза, злите, верблюже	нанотіло		CEA
Dab/людини	Анти-TNFα dAb		TNFα
V _H H/ верблюже	нанотіло		TNFα
V _H H/ верблюже	нанотіло		фактор фон Віллебранда

Fab фрагмент, антигензв'язуючий (одне плече)

F(ab')₂ фрагмент, антигензв'язуючий, включаючи шарнірну область (обидва плеча)

Fab' фрагмент, антигензв'язуючий, включаючи шарнірну область (одне плече)

5 scFv одноланцюжковий варіабельний фрагмент

ди-scFv димерний одноланцюжковий варіабельний фрагмент

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

У переважному варіанті здійснення, антитіло в кон'югатах лікарського засобу даного винаходу цілеспрямовано впливає на антиген клітинної поверхні.

10 У переважних варіантах здійснення, антитіло в кон'югатах лікарського засобу даного винаходу може зв'язуватися з рецептором, кодованим ErbB геном. Антитіло може специфічно зв'язуватися з ErbB рецептором, вибраним з EGFR, HER2, HER3 і HER4. Переважно, антитіло в кон'югаті лікарського засобу може специфічно зв'язуватися з позаклітинним доменом HER2-рецептора і інгібувати ріст пухлинних клітин, які надекспресують HER2-рецептор.

15 кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло. Переважно, гуманізованим антитілом може бути huMAb4D5-1, huMAb4D5-2, huMAb4D5-3, huMAb4D5-4, huMAb4D5-5, huMAb4D5-6, huMAb4D5-7 або huMAb4D5-8 (Трастузумаб), особливо переважно, Трастузумаб. Антитілом також може бути фрагмент антитілу, наприклад, Fab фрагмент.

20 Інші переважні антитіла включають:

(i) анти-CD4 антитіла. Антитілом кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло;

25 (ii) анти-CD5 антитіла. Антитілом кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло;

(iii) анти-CD13 антитіла. Антитілом кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло;

(iv) анти-CD20 антитіла. Антитілом кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло. Переважно, гуманізованим антитілом є Ритуксимаб або його фрагмент антитілу, наприклад, Fab фрагмент; і

5 (v) анти-CD30 антитіла. Антитілом кон'югата лікарського засобу може бути моноклональне антитіло, наприклад, моноклональне антитіло миші, химерне антитіло або гуманізоване антитіло. Переважно, гуманізованим антитілом є Брентуксимаб ведотин або його фрагмент антитіла.

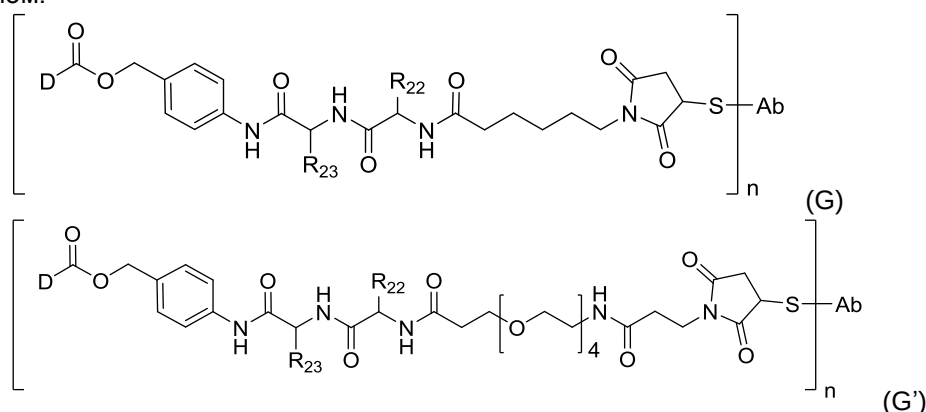
10 У одному варіанті здійснення винаходу, кон'югат лікарський засіб-антитіло може демонструвати одну або кілька з наступних дій: (i) підвищена цитотоксичність (або зниження виживаності клітин), (ii) підвищена цитостатична активність (цитостаз), (iii) підвищена афінність зв'язування з антигеном або епітопом-мішенями, (iv) підвищена інтерналізація кон'югата, (v) зменшення побічних ефектів у пацієнта, і/або (vi) поліпшений профіль токсичності. Таке збільшення може бути порівняно з відомим в даній галузі кон'югатом лікарського засобу-антитіла, який зв'язує той же або інший епітоп або антиген.

15 Способи отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло

Кон'югати лікарський засіб-антитіло за даним винаходом можуть бути отримані по методиках, добре відомих в даній галузі техніки. Способи кон'югування груп, що містять антитіла з щонайменше одним антигензв'язуючим сайтом, наприклад антитіла до ряду різних лікарських засобів, з використанням різних процесів, були описані і проілюстровані раніше в, 20 наприклад, [WO-A-2004/010957, WO-A-2006/060533 і WO-A-2007/024536], змісту яких включені в цей документ як посилання. Вони включають використання лінкерної групи, яка дериватизує лікарський засіб, токсин або радіонуклід таким чином, щоб потім його можна було приєднати до такої групи, як антитіло. Приєднання до такої групи, як антитіло, звичайно здійснюється одним з 25 трьох шляхів: через вільні тиольні групи в цистеїнах після часткового відновлення дисульфідних груп в антитілі; через вільні аміногрупи в лізінах в антитілі; і через вільні гідроксильні групи в серинах і/або треонінах в антитілі. Спосіб приєднання варіюється залежно від сайту приєднання фрагмента, такого як антитіло. Також описане очищення кон'югата антитіло-лікарський засіб за допомогою ексклюзійної хроматографії по розміру (EXP) [див., наприклад, Liu et al., Proc. Natl. Acad. Set (USA), 93: 8618-8623 (1996) і Chari et al., Cancer Research, 52: 127-131 (1992)].

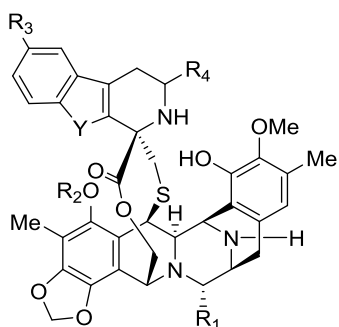
Як відмічено вище, представлений спосіб отримання кон'югата лікарського засобу за даним винаходом, який включає кон'югування групи Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, і лікарського засобу D формули (I) або (IH), Ab та D, які є такими, як визначається в даному документі.

35 Один з прикладів отримання кон'югата лікарського засобу даного винаходу включає отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло формули (G) або (G') даного винаходу таким чином:



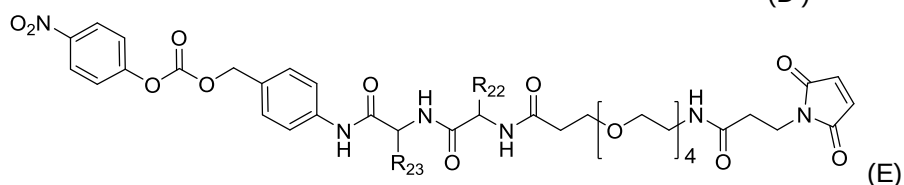
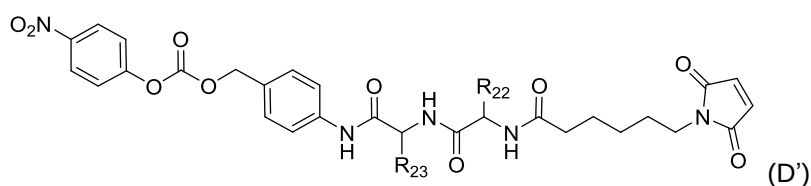
40 де вказаний спосіб включає наступні стадії:

(i) взаємодії лікарського засобу (D-H) формули (IH)-H:



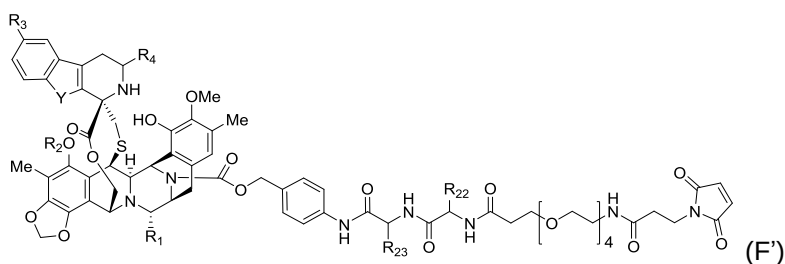
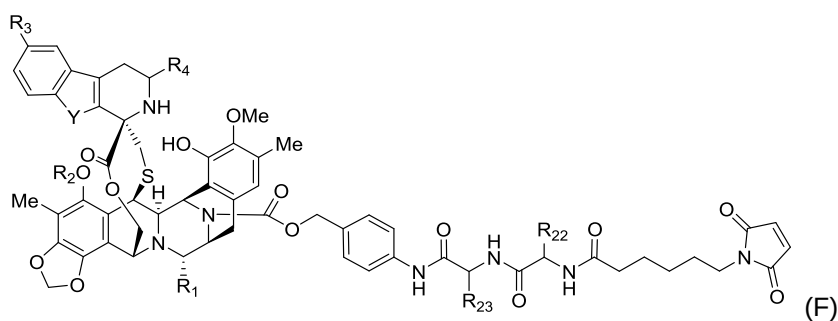
де замісники у визначенні (IH)-H є такими, як визначається вище для формули (IH), зі сполукою формули (D'') або (E):

5



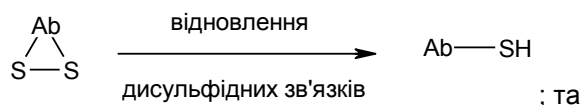
з отриманням сполуки формули (F) або (F'), відповідно:

10



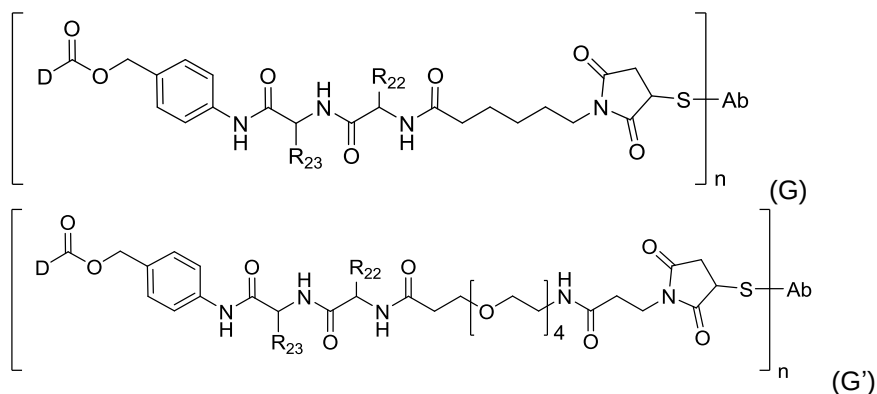
(ii) часткового відновлення одного або декількох дисульфідних зв'язків в антитілі, призначеному для кон'югування, з отриманням відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи:

15



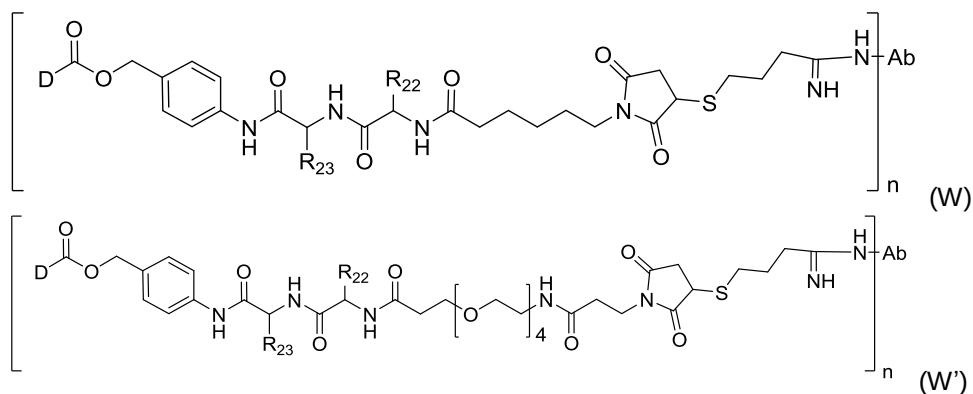
20

(iii) взаємодії частково відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи, зі сполукою формули (F) або (F'), отриманою на стадії (i), з отриманням бажаного кон'югата лікарський засіб-антитіло формули (G) або (G') відповідно:



5 В іншому переважному варіанті здійснення цього способу, антитіло є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, або є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та, найбільш переважно, воно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину. Більше того, часткове відновлення цього моноклонального антитіла проводять із застосуванням гідрохлориду три[2-карбоксіетил]фосфіну (TCEP).

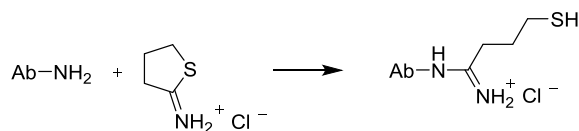
10 Інший приклад способу отримання кон'югата лікарського засобу даного винаходу включає отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло формули (W) або (W') даного винаходу, таким чином:



20

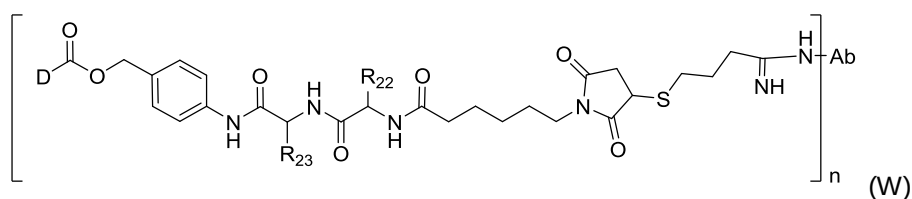
де вказаний спосіб включає наступні стадії:

(i) взаємодії антитіла з гідрохлоридом 2-імінотіолану (реагентом Трота) з отриманням тіол-активованого антитіла:

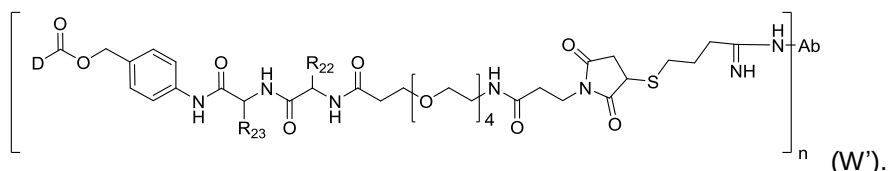


25

(ii) взаємодії тіол-активованого антитіла зі сполукою формули (F) або (F'), з отриманням бажаного кон'югата лікарський засіб-антитіло формули (W) або (W'), відповідно.

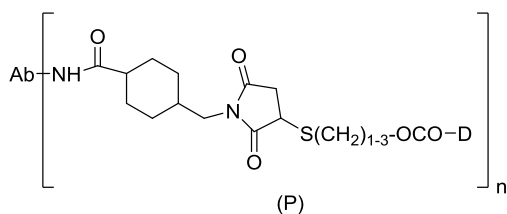
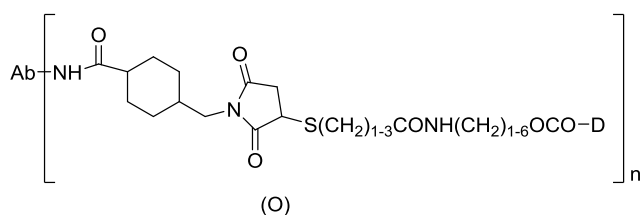


30



В іншому переважному варіанті здійснення цього способу, антитіло є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як 5 Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигенз'в'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, або є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигенз'в'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та найбільш переважно воно являє собою Трастузумаб або його антигенз'в'язуючий фрагмент або імунологічно активну 10 частину.

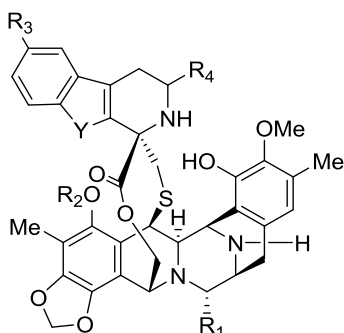
Інший приклад способу отримання кон'югата лікарського засобу даного винаходу включає отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло формули (O) або (P) таким чином:



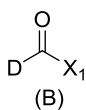
де зазначений спосіб включає наступні стадії:

(i) або:

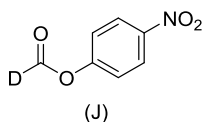
(а) взаємодії лікарського засобу (D-H) формули (IH)-H:



де замісники у визначеннях (IH)-H такі, як визначено вище, зі сполукою формули $X_2-C(O)-X_1$, де X_1 і X_2 є відхідними групами, з отриманням сполуки формули (B):



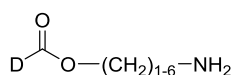
і точкою приєднання $-(C=O)X_1$ групи є вільна $-NH_2$ група сполуки формули D-H, або (b) взаємодії вказаного лікарського засобу (D-H) формули (IH)-H, як визначено вище, з 4-нітрофенілхлорформіатом з отриманням сполуки формули (J):



і точкою приєднання (4-нітрофеніл)-O-CO- групи є такою ж, як для $X_1(\text{CO})$ групи в (а) вище;

(ii) або:

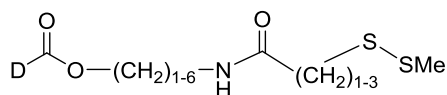
- 5 (с) взаємодії сполуки формули (В), отриманої на стадії (i), з гідроксисполукою формули $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NHProt}^{\text{NH}}$ і видалення Prot^{NH} групи із спряженої сполуки з отриманням сполуки формули (С):



(C)

10

з подальшою взаємодією отриманої сполуки формули (C) зі сполукою формули $\text{Me-S-S}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-CO}_2\text{H}$ з отриманням сполуки формули (K):

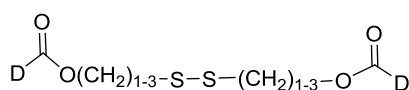


(K)

, або

15

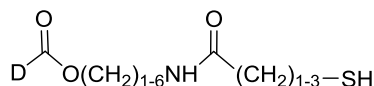
(d) взаємодії сполуки (J), отриманої на стадії (i), зі сполукою формули $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$ і видалення Prot^{NH} групи зі спряженої сполуки з отриманням сполуки формули (L):



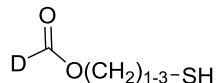
(L)

20

(iii) взаємодії (K) або (L), отриманої на стадії (ii), з дитіотретіолом в умовах відновлення дисульфїду з отриманням сполуки формули (M) і (N), відповідно:



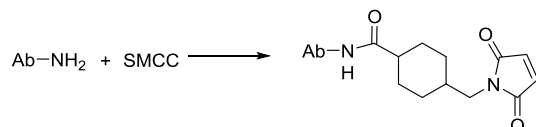
(M)



(N)

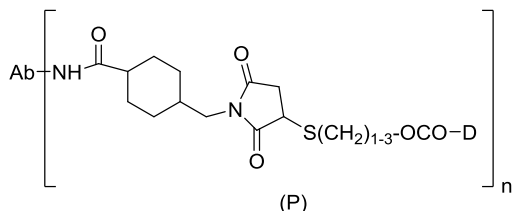
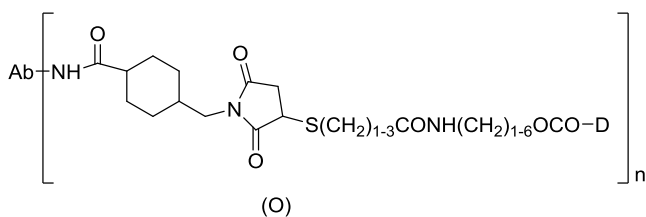
25

(iv) взаємодії кон'югованого антитіла з сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилатом для дериватизації вказаного антитіла в одній або кількох лізинових групах з сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбонільною групою:



30

(v) взаємодії дериватизованого антитілу, отриманої на стадії (iv), або з (M), або з (N), отриманими на стадії (iii), з отриманням бажаного кон'югата лікарський засіб-антитіло формули (O) або (P):



Сполукою формули $\text{X}_2\text{-C(O)-X}_1$ переважно є 1,1'-карбонілдіімідазол. Аналогічно, гідроксисполукою, яка взаємодіє зі сполукою формули (B), переважно є $\text{HO-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{-NHProt}^{\text{NH}}$, і більш переважно, $\text{HO-(CH}_2\text{)}_3\text{-NHProt}^{\text{NH}}$.

В одному переважному варіанті здійснення даного винаходу, сполукою, яка взаємодіє зі сполукою формули (C) з отриманням сполуки формули (K), є 3-(метилдисульфаніл)пропанова кислота.

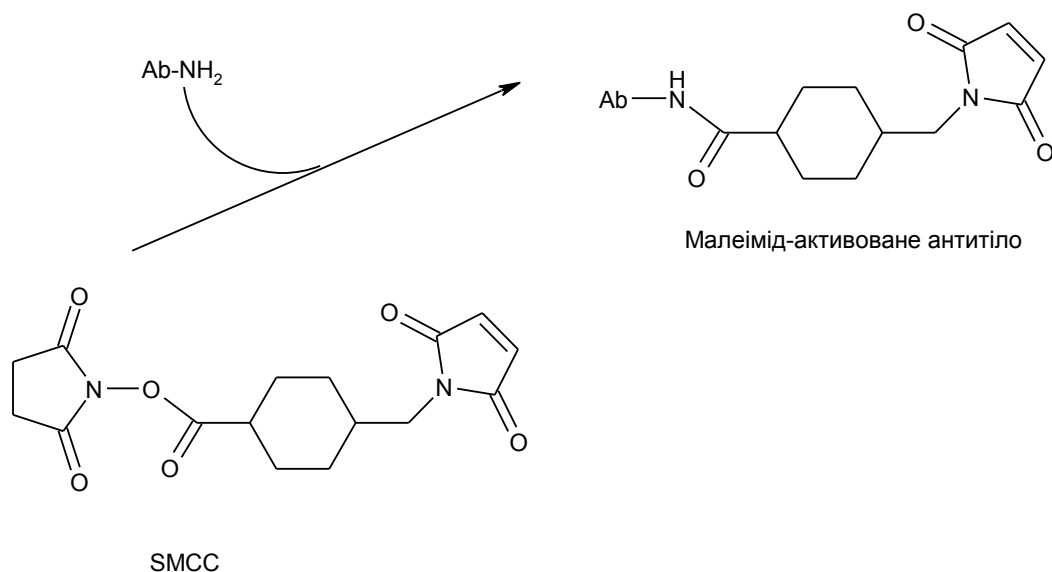
В іншому переважному варіанті здійснення, сполукою $\text{HO-(CH}_2\text{)}_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$, яка взаємодіє зі сполукою формули (J) з отриманням сполуки формули (L), є $\text{HO-(CH}_2\text{)}_3\text{SProt}^{\text{SH}}$.

Якщо приєднання до лінкерної групи лікарського засобу здійснюється через вільні тіольні групи в цистеїнах після часткового відновлення дисульфідних груп в групі, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, такий як моноклональне антитіло, часткове відновлення звичайно проводять спочатку розбавленням до прийнятної концентрації і буферизацією розчину перед частковим відновленням дисульфідних зв'язків шляхом додавання прийнятного відновлювального агента, такого як гідрохлорид тріс[2-карбоксіетил]фосфіну (ТСЕР) або дитіотреїтол (DTT). Шляхом вибору прийнятних співвідношень групи, що підлягає відновленню, такої як моноклональне антитіло, і відновлювального агента, умов реакції і часу відновлення, можна отримати бажане співвідношення вільного тіолу до групи, наприклад чотири вільні тіольні групи на моноклональне антитіло.

Частково відновлену групу, таку як частково відновлене моноклональне антитіло, що має вільні тіольні групи, отриману, як описано вище, потім піддають взаємодії зі сполукою лікарський засіб-лінкер за винаходом формули $\text{D-(X)}_b\text{-(AA)}_w\text{-(T)}_g\text{-L}_1$ (де групою L_1 в такій сполуці є малеїмідна група, яка може вільно взаємодіяти з тіольними групами). Отримані кон'югати лікарський засіб-антитіло очищають будь-якими прийнятними засобами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, ексклюзійною хроматографією по розміру (EXP) [див., наприклад, Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 93: 8618-8623 (1996) і Chari et al., Cancer Research, 52: 127-131 (1992)].

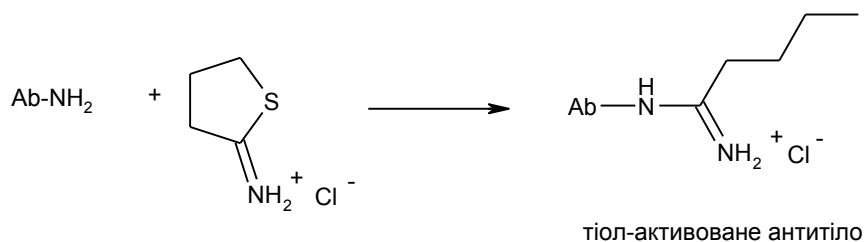
В одному переважному варіанті здійснення даного винаходу, частково відновленим моноклональним антитілом є анти-HER2 антитіло, таке як Трастузумаб, або анти-CD13 антитіло або їхній антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активна частина, переважно, Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активна частина; або, переважно, анти-CD13 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активна частина.

В альтернативному варіанті здійснення винаходу, лізини в групі, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, такий як моноклональне антитіло, спочатку можуть взаємодіяти з сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилатом. Вільна амінова група на антитілі може взаємодіяти зі складним ефіром N-гідроксисукциніміду з отриманням малеїмід-активованого антитіла:



Малеїмід-активоване антитіло потім може взаємодіяти зі сполукою формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, що має реакційноздатну тіольну групу.

- 5 У альтернативному варіанті здійснення винаходу, лізини в групі, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, такий як моноклональне антитіло, спочатку можуть взаємодіяти з гідрохлоридом 2-імінотіолану (реагентом Трота). Вільна амінова група антитіла може взаємодіяти з імідним тіолактоном з отриманням тіол-активованого антитіла.



Один конкретний приклад способів отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ даного винаходу кон'югуванням через вільні тіольні групи в цистеїнах після часткового відновлення дисульфідних груп в антитілі показаний на фігурі 1.

15 Інший конкретний приклад способів отримання кон'югатів лікарський засіб-антитіло формули $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ даного винаходу кон'югуванням через вільні аміногрупи в лізинах після взаємодії антитіла з реагентом Трота показаний на фігурі 2.

Композиції, які містять кон'югат лікарський засіб-антитіло за винаходом, і їхнє застосування
Також представлену фармацевтична композиція, що містить кон'югат лікарського засобу за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій. Приклади форм введення кон'югата лікарського засобу, що має загальну формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ за даним винаходом, включають, без обмежень, пероральну, місцеву, парентеральну, підязикову, ректальну, вагінальну, очну і інтраназальну. Парентеральне введення включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудинні методи ін'єкції або інфузії. Переважно, композиції вводять парентерально. Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути складені таким чином, щоб дозволити кон'югату лікарського засобу даного винаходу бути біодоступним при введенні композиції тварині, переважно, людині. Композиції можуть приймати форму однієї або більше дозованих одиниць, де, наприклад, таблетка може представляти одиничну дозовану одиницю, а контейнер з кон'югатом лікарський засіб-антитіло за даним винаходом в аерозольній формі може містити множину дозованих одиниць.

30 Фармацевтично прийнятний носій або наповнювач може бути у вигляді частинок, так що композиції мають, наприклад, таблетовану або порошкову форму. Носій (носії) може бути рідиною, при цьому композиції являють собою, наприклад, пероральний сироп або рідину для ін'єкцій. Крім того, носій (носії) може бути газоподібним, щоб забезпечити аерозольну композицію, корисну, наприклад, при інгаляційному введенні. Термін "носій" стосується розріджувача, ад'юванта або ексципієнта, з яким вводять кон'югати лікарський засіб-антитіло за

даним винаходом. Такі фармацевтичні носії можуть бути рідинами, такими як вода і масла, включаючи масла нафтового, тваринного, олії рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і подібні. Носіями можуть бути сольовий розчин, аравійська камедь, желатин, крохмальна паста, тальк, кератин, колоїдний діоксид кремнію, сечовина і подібні. Крім того, можуть використовуватися допоміжні, стабілізуючі, загущувальні, мастильні і фарбувальні агенти. У одному варіанті здійснення, при введенні тварині, кон'югати лікарський засіб-антитіло даного винаходу або композиції і фармацевтично прийнятні носії є стерильними. Вода є переважним носієм, якщо кон'югати лікарський засіб-антитіло за даним винаходом вводять внутрішньовенно. Сольові розчини і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть використовуватися як рідкі носії, особливо для розчинів для ін'єкцій. Прийнятні фармацевтичні носії також включають ексципієнти, такі як крохмаль, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, вода, етанол і подібні. Дані композиції, за бажанням, можуть також містити невеликі кількості змочувальних або емульгуювальних агентів або рН буферних агентів.

Коли композиція призначена для перорального введення, композиція переважно має тверду або рідку форму, де напівтверді, напіврідкі, суспензійні і гелеві форми включені в форми, що розглядаються в цьому документі як тверді або рідкі.

Як тверда композиція для перорального введення, композиція може бути складена у вигляді порошку, гранули, пресованої таблетки, пілюлі, капсули, жувальної гумки, вафлі або подібної форми. Така тверда композиція звичайно містить один або кілька інертних розріджувачів. Крім того, може бути присутньо одне або кілька з наступних: зв'язуючі, такі як карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза або желатин; ексципієнти, такі як крохмаль, лактоза або декстрини, розпушувачі, такі як альгінова кислота, альгінат натрію, кукурудзяний крохмаль і подібні; мастильні речовини, такі як стеарат магнію; гліданти, такі як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувачі, такі як сахароза або сахарин; ароматизатор, такий як м'ята перцева, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор; і барвник.

Коли композиція має форму капсули (наприклад, желатинової капсули), вона може містити, крім матеріалів вищезгаданого типу, рідкий носій, такий як поліетиленгліколь, циклодекстрин або жирне масло.

Композиція може бути в формі рідини, наприклад еліксиру, сиропу, розчину, емульсії або суспензії. Рідина може бути корисною для перорального введення або для доставки шляхом ін'єкції. Коли композиція призначена для перорального введення, вона може містити один або кілька підсолоджувачів, консервантів, барвників/пігменту і підсилювачів смаку. У композицію для введення ін'єкцією, також можуть бути включені одне або кілька з поверхнево-активної речовини, консерванта, змочувальної агента, диспергуювального агента, суспендувального агента, буфера, стабілізатора і ізотонічного агента.

Переважним шляхом введення є парентеральне введення, включаючи, але не обмежене ними, внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне, внутрішньовенне, підшкірне, інтраназальне, епідуральне, інтраназальне, внутрішньомозкове, внутрішньошлуночкове, інтратекальне, інтравагінальне або трансдермальне. Переважний спосіб введення залишений на розсуд практикуючого лікаря і буде частково залежати від місця захворювання (такого як вогнище раку). У більш переважному варіанті здійснення, дані кон'югати лікарський засіб-антитіло за даним винаходом вводять внутрішньовенно.

Рідкі композиції за винаходом, незалежно від того, чи є вони розчинами, суспензіями або іншою подібною формою, також можуть включати один або кілька з наступних: стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, переважно, сольовий розчин, розчин Рінгера, ізотонічний хлорид натрію, нелеткі масла, такі як синтетичні моно- або дигліцериди, поліетиленгліколі, гліцерин або інші розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабен; і агенти для коректування тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза. Парентеральна композиція може бути поміщена в ампулу, одноразовий шприц або флакон для багаторазових доз зі скла, пластику або іншого матеріалу. Переважним ад'ювантом є сольовою розчин.

Кількість кон'югата лікарського засобу даного винаходу, яка ефективна при лікуванні конкретного розладу або стану, буде залежати від природи розладу або стану і може бути визначена стандартними клінічними методами. Крім того, необов'язково можуть застосовуватися *in vitro* або *in vivo* аналізи, щоб допомогти визначити оптимальні діапазони доз. Точна доза, що використовується в композиціях, також буде залежати від шляху введення і серйозності захворювання або розладу, і повинна визначатися прийнятно до думки практикуючого лікаря і обставин кожного пацієнта.

Композиції містять ефективну кількість кон'югата лікарського засобу даного винаходу, так щоб отримати прийнятне дозування. Правильне дозування сполуки буде варіюватися залежно від конкретного складу, способу застосування і конкретної ділянки застосування, хазяя і хвороби, яку лікують, наприклад, раку і, якщо це так, то типу пухлини. Потрібно брати до уваги інші чинники, такі як вік, маса тіла, стать, харчування, час введення, швидкість виведення, стан хазяя, комбінації лікарських засобів, чутливість реакції і тяжкість захворювання. Введення може проводитися безперервно або періодично в межах максимально переносимої дози.

Кон'югат лікарського засобу за даним винаходом або композиції можна вводити будь-яким зручним шляхом, наприклад, шляхом інфузії або болюсної ін'єкції, шляхом абсорбції через епітеліальні або шкірно-слизові оболонки.

У конкретних варіантах здійснення, може бути бажано вводити один або кілька кон'югатів лікарського засобу даного винаходу або композицій локально в ділянку, яка потребує лікування. У одному варіанті здійснення, введення може здійснюватися шляхом прямої ін'єкції в місце (або колишнє місце) раку, пухлину або неопластичну або передпухлинну тканину. У іншому варіанті здійснення, введення може здійснюватися прямою ін'єкцією в місце (або колишнє місце) вияву аутоімунного захворювання.

Також може застосовуватися легеневе введення, наприклад, за допомогою інгалятора або небулайзера і складу з аерозолізувальним агентом, або шляхом перфузії у фторвуглеці або синтетичній легеневої поверхнево-активній речовині. У деяких варіантах здійснення, кон'югат лікарський засіб-антитіло за даним винаходом або композиції можуть бути складені у вигляді супозиторіїв з традиційними зв'язувальними агентами і носіями, такими як тригліцериди.

Дані композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пілюль, пелетів, капсул, капсул, що містять рідини, порошоків, складів з уповільненим вивільненням, супозиторіїв, емульсій, аерозолів, спреїв, суспензій або будь-якої іншої форми, відповідної для використання. Інші приклади прийнятних фармацевтичних носіїв описані в "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Фармацевтичні композиції можуть бути приготовані з використанням методології, добре відомої в галузі фармацевтики. Наприклад, композиція, призначена для введення шляхом ін'єкції, може бути приготована шляхом об'єднання кон'югата лікарського засобу за даним винаходом з водою з утворенням розчину. Поверхнево-активна речовина може бути додана для полегшення складання гомогенного розчину або суспензії.

Ми виявили, що кон'югати лікарського засобу і композиції даного винаходу особливо ефективні при лікуванні раку.

Таким чином, як описується раніше, представлений винахід передбачає спосіб лікування пацієнта, який цього потребує, зокрема людини, що страждає на рак, який включає введення хворому індивідууму терапевтично ефективної кількості кон'югату лікарського засобу або композиції за представленим винаходом. Представлений винахід передбачає кон'югат лікарського засобу відповідно до представленого винаходу для застосування в лікуванні раку, та більш переважно раку, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми. Найбільш переважний вид раку являє собою рак молочної залози. Рак переважно являє собою HER2-позитивний рак, де види HER2-позитивного раку включають HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, більш переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

Кон'югати лікарського засобу і композиції за даним винаходом корисні для інгібування розмноження пухлинної клітини або ракової клітини або для лікування раку у тварини. Кон'югат лікарського засобу і композиції даного винаходу можуть застосовуватися прийнятно у множині умов для лікування раку тварин. Кон'югати за винаходом, що містять групу Лікарський засіб-Лінкер, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, можуть застосовуватися для доставки Лікарського засобу або одиниці Лікарського засобу до пухлинної клітини або ракової клітини. Не будучи пов'язаними теорією, в одному варіанті здійснення Група, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, кон'югата лікарського засобу за даним винаходом,

зв'язується або асоціює з раковою клітиною або антигеном, асоційованим з пухлинною клітиною, і кон'югат лікарського засобу за даним винаходом може бути поглинений всередину пухлинної клітини або ракової клітини через рецептор-опосередкований ендцитоз. Антиген може бути приєднаний до пухлинної клітини або ракової клітини, або може бути білком позаклітинного матриксу, пов'язаним з пухлинною клітиною або раковою клітиною. Потрапивши всередину клітини, одна або кілька специфічних послідовностей в Лінкері гідролітично розщеплюються однією або кількома асоційованою з пухлинною клітиною або раковою клітиною протеазами або гідролазами, що приводить до вивільнення Лікарського засобу або Сполуки Лікарський засіб-Лінкер. Лікарський засіб, що вивільнився, або Сполука Лікарський засіб-Лінкер потім вільно мігрує в клітині і індукує цитотоксичну активність. У альтернативному варіанті здійснення, Лікарський засіб або одиниця Лікарського засобу відщеплюється від кон'югата лікарського засобу даного винаходу поза пухлинною клітиною або раковою клітиною, і Лікарський засіб або Сполука Лікарський засіб-Лінкер згодом проникає в клітину.

В одному варіанті здійснення, фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, зв'язується з пухлинною клітиною або раковою клітиною. В іншому варіанті здійснення, фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, зв'язується з антигеном пухлинної клітини або ракової клітини, який знаходиться на поверхні пухлинної клітини або ракової клітини. В ще одному варіанті здійснення, фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, зв'язується з антигеном пухлинної клітини або ракової клітини, який є протеїном позаклітинного матриксу, асоційованим з пухлинною клітиною або раковою клітиною.

Специфічність фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язувальний сайт, до певної пухлинної клітини або ракової клітини може бути важливою для визначення тих пухлин або раків, які лікуються найбільш ефективно. Наприклад, кон'югати лікарського засобу за даним винаходом, що мають одиницю Трастузумабу, можуть бути корисні для лікування антиген-позитивних карцином, включаючи лейкоз, рак легень, рак товстої кишки, лімфоми (наприклад, хвороба Ходжкіна, неходжкінську лімфому), солідні пухлини, такі як саркома і карциноми, множинну мієлому, рак нирок і меланому. Раком може бути рак легень, колоректальний рак, рак грудей, карцинома підшлункової залози, рак нирок, лейкоз, множинна мієлома, лімфома або рак яєчників. Наприклад, кон'югати лікарського засобу за даним винаходом, що мають одиницю Ритуксимабу, можуть бути корисні для лікування пухлин, які експресують CD-20, такого як гематологічні раки, включаючи лейкоз і лімфоми. Наприклад, кон'югати лікарського засобу за даним винаходом, які мають одиницю анти-CD4-антитіла, можуть бути корисні для лікування пухлин, які експресують CD-4, такого як гематологічні раки, включаючи лімфоми. Наприклад, кон'югати лікарського засобу за даним винаходом, які мають одиницю анти-CD5 антитіла, можуть бути корисні для лікування пухлин, які експресують CD-5, такого як гематологічні раки, включаючи лейкоз і лімфоми. Наприклад, кон'югати лікарського засобу за даним винаходом, які мають одиницю анти-CD13 антитіла, можуть бути корисні для лікування пухлин, які експресують CD-13, такого як гематологічні раки, включаючи лейкоз і лімфоми.

Інші конкретні типи раку, які можна лікувати кон'югатами лікарського засобу за даним винаходом, включають, але не обмежені ними: раки системи кровотворення, включаючи всі форми лейкозу; лімфоми, такі як хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома і множинна мієлома.

Зокрема, кон'югати лікарського засобу і композиції даного винаходу виявляють чудову активність при лікуванні раку грудей.

Кон'югати лікарського засобу і композиції даного винаходу забезпечують специфічне до кон'югування таргетування пухлини або раку, тим самим знижуючи загальну токсичність цих кон'югатів. Лінкерні одиниці стабілізують кон'югат лікарський засіб-антитіло в крові, але розщеплюються пухлинспецифічними протеазами і гідролазами всередині клітини, вивільняючи Лікарський засіб.

Кон'югати лікарського засобу і композиції даного винаходу можуть вводитися тварині, яка також отримує хірургію як лікування раку. У одному варіанті здійснення даного винаходу, додатковим способом лікування є радіаційна терапія.

У конкретному варіанті здійснення даного винаходу, кон'югат лікарського засобу або композиція даного винаходу може вводитися з радіотерапією. Радіотерапія може вводитися одночасно, до або після лікування кон'югатом лікарського засобу або композицією даного винаходу. У варіанті здійснення, кон'югат лікарського засобу або композицію даного винаходу вводять одночасно з радіаційною терапією. У іншому конкретному варіанті здійснення, радіаційну терапію вводять до або після введення кон'югата лікарського засобу або композиції даного винаходу, переважно щонайменше через годину, п'ять годин, 12 годин, день, тиждень,

місяць, більш переважно, кілька місяців (наприклад, аж до трьох місяців), до або після введення кон'югата лікарський засіб-антитіло або композиції даного винаходу.

Що стосується радіаційної терапії, можна використовувати будь-який протокол радіаційної терапії залежно від типу раку, що підлягає лікуванню. Приклад, але не як обмеження, можна застосовувати рентгенівське випромінювання; зокрема, високоенергетичне мегавольтне випромінювання (випромінювання з енергією більше 1 MeV) може використовуватися для лікування глибоких пухлин, а електронно-променеве і ортовольтне рентгенівське випромінювання може використовуватися при раку шкіри. Також можна вводити радіоізоотоп, що випромінюють гамма-промені, такі як радіоактивні ізотопи радію, кобальту і інших елементів.

В представленому винаході, передбаченим є набір, що містить терапевтично ефективну кількість кон'югату лікарського засобу відповідно до представленого винаходу та фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті здійснення, передбаченим є набір, що містить композицію відповідно до представленого винаходу та, необов'язково, інструкції щодо застосування в лікуванні раку, та більш переважно раку, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

В одному варіанті здійснення, набір відповідно до даного аспекту є призначеним для застосування в лікуванні раку, та більш переважно раку, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми. Найбільш переважний набір є призначеним для застосування в лікуванні раку молочної залози.

Короткий опис креслень

Винахід ілюстрований діаграмами, наприклад, в прикладених кресленнях, в яких:

На Фіг. 1 представлено схематична ілюстрація одного способу за даним винаходом, де кон'югування антитіла здійснюється через вільні тіольні групи;

На Фіг. 2 представлено схематична ілюстрація одного способу за даним винаходом, де кон'югування антитіла здійснюється через вільні аміногрупи.

Приклади

Даний винахід навіть ілюстрований за допомогою наступних не обмежувальних прикладів. У прикладах, застосовують наступні скорочення:

CDI, 1,1'-Карбонілдіімідазол

DIPEA, N,N-Діізопропілетиламін

Hex, Гексан

EtOAc, Етилацетат

DCM, Дихлорметан

NMP, N-Метил-2-піролідон

DMF, Диметилформамід

EDC, N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид

EDTO, Етилендіамінтетраоцтова кислота

MeOH, Метанол

DTT, Дитіотреїтол

Pu, Піридин

TGF, Тетрагірафуран

TCEP, Три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид

MC, 6-Малеїмідокапроїл

Fmoc, 9-Флуоренілметоксикарбоніл

Cit, Цитрулін

Val, Валін

DMCO, Диметилсульфоксид

Trt, Трифенілметил

HOBT, 1-Гідроксибензотриазол

DIPCDI, N,N'-Діізопропілкарбодіімід

TFO, Трифтороцтова кислота

PABOH, 4-Амінобензил спирт

bis-PNP, бис(4-нітрофеніл) карбонат

NAC, N-Ацетилцистеїн

SEC, Ексклюзійна хроматографія

ВЕРХ, Високоєфективна рідинна хроматографія

ADC, Кон'югат антитіло-лікарський засіб

ATCC, American Type Culture Collection

5 DMEM, Середовище Ігла, модифіковане за Дульбекко

RPMI, Середовище Roswell Park Memorial Institute Medium

ITS, Інсулін-трансферин-селеніт натрію домішка до середовища

FCS, Фетальна теляча сироватка

SRB, Сульфородамін В

10 PBS, Фосфатно-сольовий буферний розчин

DR, Дозозалежний

УФ, Ультрафіолет

SMCC, Сукциніміділ-4-(N-малеїдометил)циклогексан-1-карбоксилат

LAR, Співвідношення лінкера до антитіла

15 Приклад 1. Синтез лікарських засобів

Сполуки 1 та 2 отримували за процедурами, описаними в WO2003066638 (Приклади 69 та 65, відповідно, на сторінках 112-116).

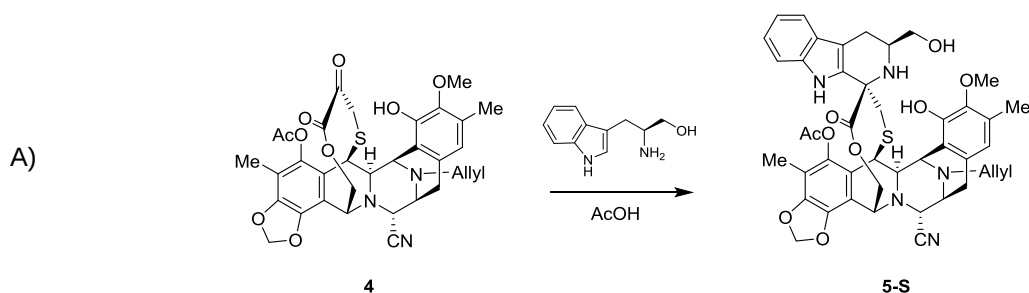
Сполука 4 отримували за процедурою, описаною в WO2003066638 (Приклад 12, на сторінках 61-62).

20 Сполуки 8-S та 8-R отримували за процедурою, описаною в WO2018197663 (Приклад 8, на сторінках 97-98).

Сполука 16-S отримували за процедурою, описаною в WO2018197663 (Приклад 19, на сторінці 117).

Приклад 1-1

25

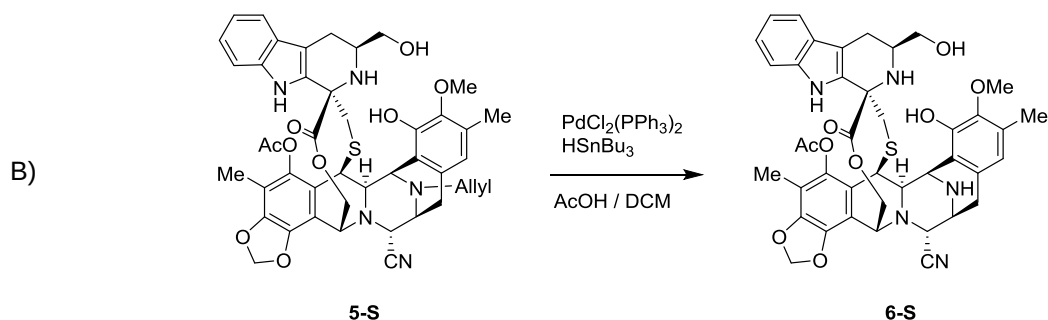


До розчину 4 (35 мг, 0,054 ммоль) в оцтовій кислоті (0,7 мл, 0,08 М) додавали L-триптофанол (36 мг, 0,189 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 год., та потім оцтову кислоту випаровували. Додавали водний насичений розчин NaHCO₃, та суміш екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Флеш хроматографія (Гексан: EtOAc, 1:1) дає чисту сполуку 5-S (28 мг, 63 %).

R_f=0,25 (Гексан: EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,72 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,91-5,80 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,17-5,04 (м, 3H), 4,60 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,36 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,7, 2,1 Гц, 1H), 4,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,59-3,44 (м, 3H), 3,35 (дд, J=11,1, 9,0 Гц, 1H), 2,97-2,64 (м, 5H), 2,61 (дд, J=15,3, 4,6 Гц, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

ESI-MS m/z: Розраховано для C₄₄H₄₅N₅O₉S: 819,3. Знайдено: 820,3 (M+1)⁺.



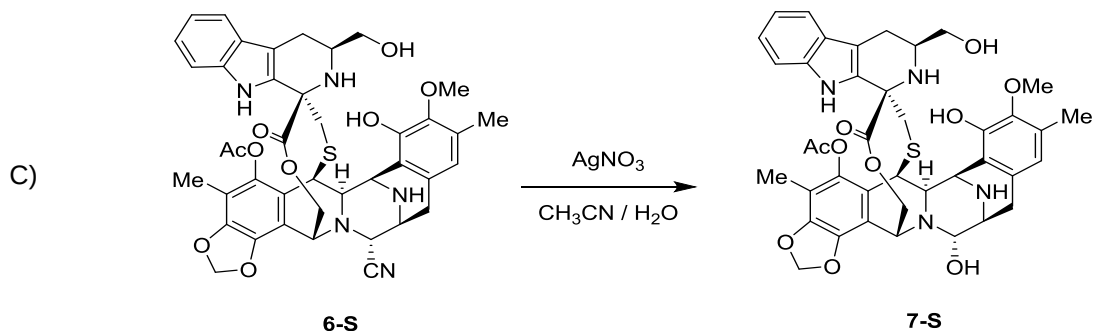
40

До розчину 5-S (26 мг, 0,032 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,02 ммоль), оцтову кислоту (0,069 мл, 1,2 ммоль) та HSnBu_3 (0,17 мл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 2 год. Сирий продукт концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан: EtOAc, від 1:9 до 9:1) дає чисту сполуку 6-S (17 мг, 68 %).

5 $R_f=0,15$ (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,74 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,15 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,50 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,29 (дд, $J=11,7, 2,1$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,67-3,49 (м, 1H), 3,49 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,36 (дд, $J=11,0, 9,1$ Гц, 1H), 3,11-2,85 (м, 3H), 2,60 (дд, $J=15,3, 4,5$ Гц, 1H), 2,42 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 2,38-2,22 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

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



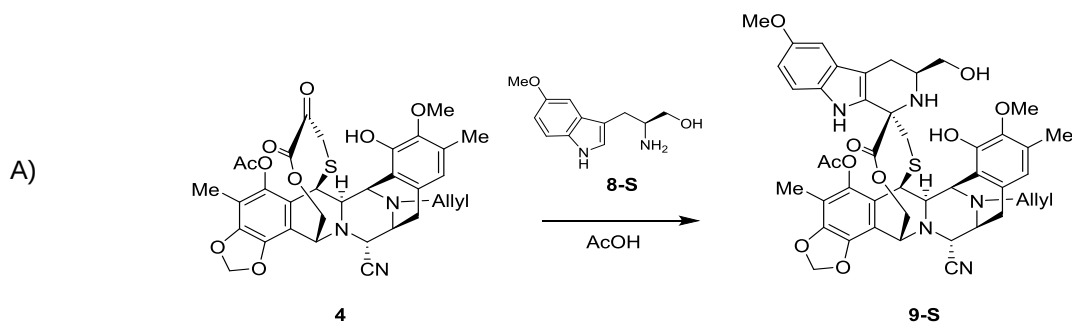
15 До розчину 6-S (14 мг, 0,018 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 1,3 мл, 0,015 М) додавали AgNO_3 (61 мг, 0,36 ммоль). Через 17 год. при 23 °C, реакцію гасили сумішшю 1:1 насичених водних розчинів з насиченого сольового розчину та NaHCO_3 , перемішували протягом 15 хв., розбавляли CH_2Cl_2 , перемішували протягом 5 хв., та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням флеш хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, від 99:1 до 85:15) з отриманням чистої 7-S (3 мг, 22 %).

20 $R_f=0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (с, 1H), 7,35 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,26 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,37 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,67-3,50 (м, 4H), 3,36 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,04-2,82 (м, 3H), 2,61 (дд, $J=15,2, 5,8$ Гц, 1H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).

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

Приклад 1-2



35 До розчину 4 (400 мг, 0,62 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл, 0,08 М) додавали 8-S (468 мг, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 52°C протягом 17 год., та потім оцтову кислоту випаровували. Додавали водний насичений розчин NaHCO_3 , та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, 1:1) дає чисту сполуку 9-S (325 мг, 62 %).

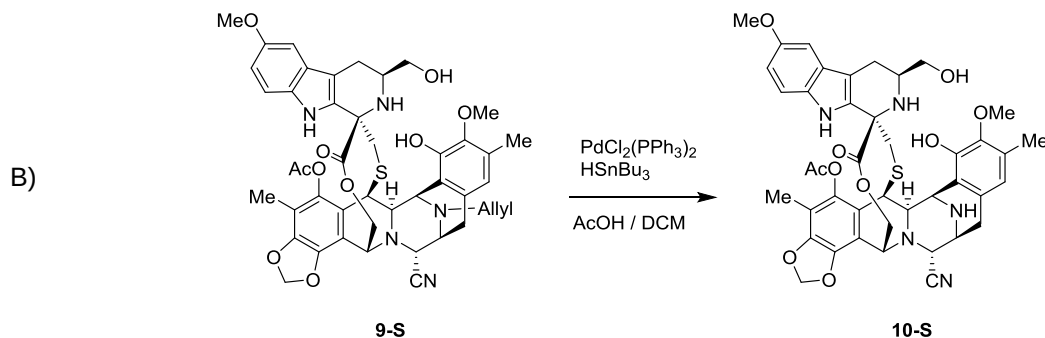
$R_f=0,30$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,65 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 6,23 (д, $J=1,3$ Гц, 2H), 6,02 (д, $J=1,3$ Гц, 2H), 5,85 (дддд, $J=17,1, 10,2, 6,8, 5,8$ Гц, 1H), 5,75

(с, 1H), 5,15-5,00 (м, 3H), 4,59 (с, 1H), 4,43-4,22 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,53 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,46 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,86 (д, J=4,4 Гц, 1H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,58 (дд, J=15,2, 4,6 Гц, 1H), 2,42-2,30 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ESI-МС m/z: Розраховано для C₄₅H₄₇N₅O₁₀S: 849,9. Знайдено: 850,3 (M+1)⁺.

5

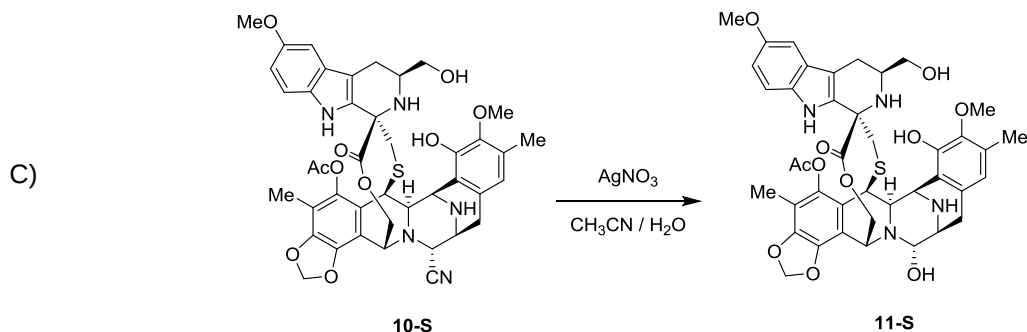


До розчину 9-S (325 мг, 0,38 ммоль) в CH₂Cl₂ додавали PdCl₂(PPh₃)₂ (160 мг, 0,23 ммоль), оцтову кислоту (0,82 мл, 14,2 ммоль) та HSnBu₃ (1,7 мл, 6,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 1,5 год. Сирий продукт концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:ЕtОAc, від 1:9 до 9:1) дає чисту сполуку 10-S (180 мг, 59 %).

R_f=0,15 (Гексан:ЕtОAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,19 (с, 1H), 6,79 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,03 (д, J=1,4 Гц, 2H), 5,77 (д, J=11,5 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,48 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,64-3,33 (м, 4H), 3,03-2,90 (м, 4H), 2,59 (д, J=14,6 Гц, 2H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ESI-МС m/z: Розраховано для C₄₂H₄₃N₅O₁₀S: 809,3. Знайдено: 810,3 (M+1)⁺.



До розчину 10-S (180 мг, 0,22 ммоль) в CH₃CN:H₂O (1,39:1, 16 мл, 0,015 M) додавали AgNO₃ (756 мг, 4,40 ммоль). Через 18 год. при 23 °C, реакцію гасили сумішшю 1:1 насичених водних розчинів з насиченого соляного розчину та NaHCO₃, перемішували протягом 15 хв., розбавляли CH₂Cl₂, перемішували протягом 5 хв., та екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням флеш хроматографії (CH₂Cl₂:CH₃OH, від 99:1 до 85:15) з отриманням чистої 11-S (100 мг, 56 %).

R_f=0,35 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,15 (дд, J=8,8, 0,6 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=2,5, 0,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,27 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,08 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,31 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,44 (ддтд, J=4,9, 1,5, 1,0, 0,5 Гц, 2H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,61-3,42 (м, 3H), 3,13-2,95 (м, 3H), 2,80 (дд, J=10,4, 5,4 Гц, 2H), 2,68 (дд, J=15,1, 4,2 Гц, 2H), 2,55 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,51-2,36 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

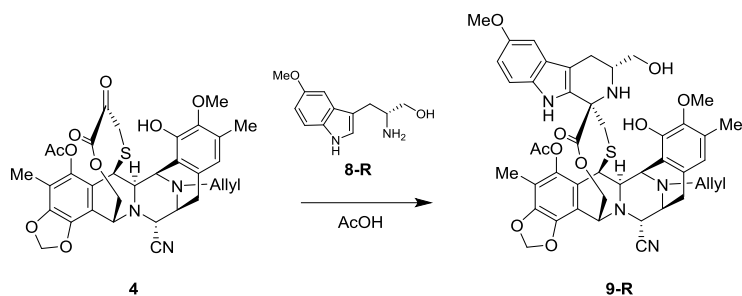
¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD): δ 172,6, 169,2, 155,1, 148,0, 147,2, 144,7, 142,4, 142,1, 133,1, 132,6, 132,2, 131,1, 128,2, 125,5, 122,2, 122,0, 116,3, 112,9, 112,8, 111,4, 109,0, 103,5, 100,9, 91,0, 66,6, 65,0, 61,8, 60,3, 59,2, 57,1, 56,1, 51,7, 47,2, 45,5, 43,8, 39,0, 28,2, 25,4, 20,6, 16,3, 9,5.

ESI-МС m/z: Розраховано для C₄₁H₄₄N₄O₁₁S: 800,3. Знайдено: 783,4 (M-H₂O+1)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 800,2796 [M+H]⁺ (розраховано для C₄₁H₄₄N₄O₁₁S: 800,2727).

Приклад 1-3

A)



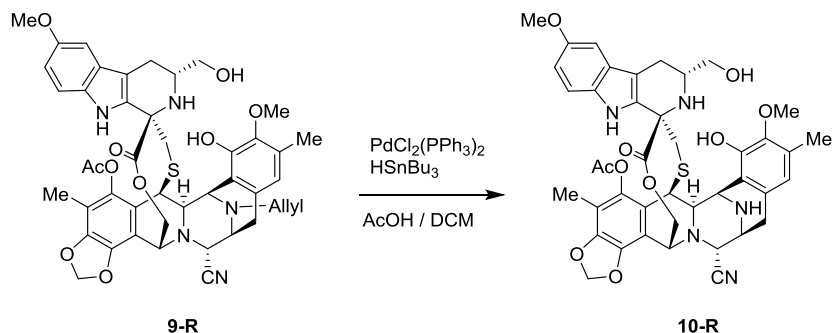
До розчину 4 (400 мг, 0,62 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл, 0,08 М) додавали 8-R (468 мг, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 52 °С протягом 17 год., та потім оцтову кислоту випаровували. Додавали водний насичений розчин NaHCO_3 , та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, 1:1) дає чисту сполуку 9-R (390 мг, 77 %).

$R_f=0,30$ (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (с, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,18 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,91-5,80 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,15-4,92 (м, 3H), 4,62 (с, 1H), 4,42-4,23 (м, 2H), 4,23-4,03 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,68-3,48 (м, 2H), 3,43 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,01-2,68 (м, 3H), 2,57-2,41 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,22-2,20 (м, 1H), 2,07 (с, 3H).

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

B)

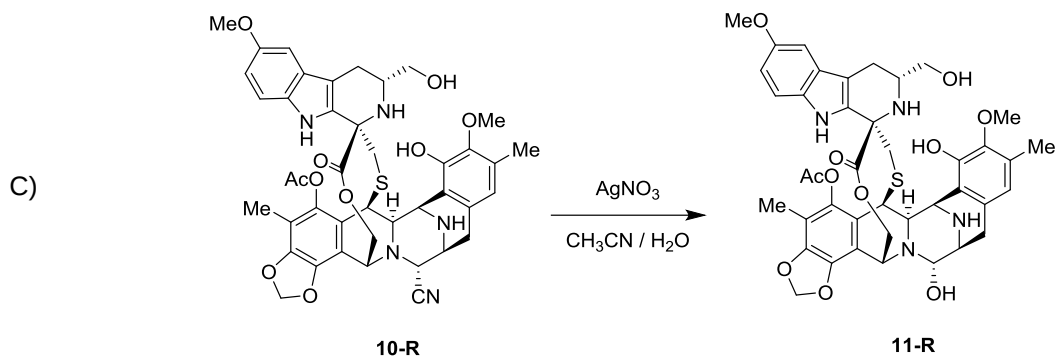


До розчину 9-R (390 мг, 0,46 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (193 мг, 0,28 ммоль), оцтова кислота (1,0 мл, 17,2 ммоль) та HSnBu_3 (2,04 мл, 7,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 1,5 год. Сирий продукт концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, від 1:9 до 9:1) давала чисту сполуку 10-R (210 мг, 57 %).

$R_f=0,15$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,22 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,51 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 3,85 (дд, $J=8,1, 4,1$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,72-3,57 (м, 1H), 3,45 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,12 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,99 (дд, $J=17,9, 9,6$ Гц, 1H), 2,54 (с, 2H), 2,46 (д, $J=14,7$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,33-2,19 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

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



До розчину 10-R (210 мг, 0,26 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 18 мл, 0,015 М) додавали AgNO_3 (883 мг, 5,20 ммоль). Через 18 год. при 23 °С, реакцію гасили сумішшю 1:1 насичених водних розчинів з насиченого сольового розчину та NaHCO_3 , перемішували протягом 15 хв., розбавляли CH_2Cl_2 , перемішували протягом 5 хв., та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням флеш хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, від 99:1 до 85:15) з отриманням чистої 11-R (140 мг, 66 %).

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

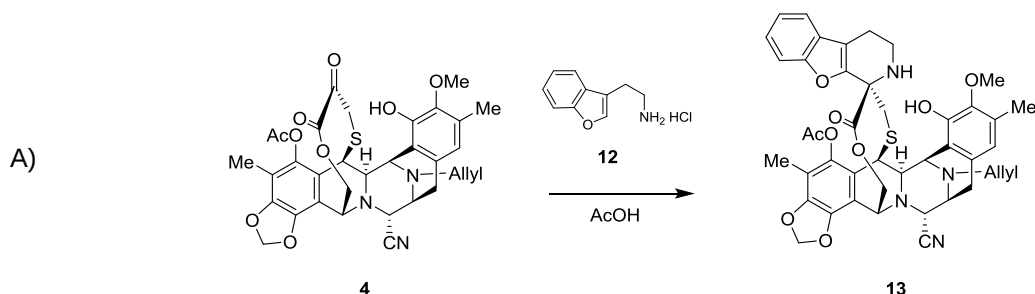
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,13 (дд, $J=8,8$, 0,6 Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,25 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,80-4,72 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,45 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,55-3,48 (м, 3H), 3,16 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 3,03 (дд, $J=17,7$, 9,8 Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,25-2,11 (м, 2H), 2,04 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171,6, 153,6, 146,6, 145,9, 143,4, 141,3, 140,9, 132,1, 131,1, 130,8, 129,7, 126,4, 121,2, 120,7, 114,8, 112,1, 111,5, 110,0, 108,8, 107,6, 107,6, 102,1, 99,5, 89,6, 65,4, 63,1, 60,1, 59,0, 57,8, 55,9, 54,7, 52,7, 45,9, 26,6, 25,1, 24,2, 19,4, 19,1, 14,8, 13,0, 8,2.

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

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 800,2781 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 800,2727).

Приклад 1-4.



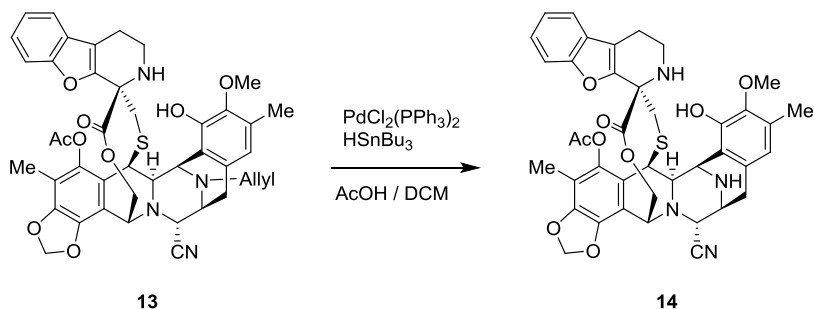
До розчину 4 (350 мг, 0,54 ммоль) в оцтовій кислоті (7 мл, 0,08 М) додавали 2-бензофуран-3-іл-етиламіні гідрохлорид (12) (1,52 г, 7,70 ммоль, Sigma Aldrich). Реакційну суміш перемішували при 52 °С протягом 72 год., та потім оцтову кислоту випаровували. Додавали водний насичений розчин NaHCO_3 , та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан: EtOAc , 1:1) дає чисту 13 (180 мг, 42 %).

$R_f=0,5$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,29 (м, 2H), 7,23-7,07 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,19 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,97-5,80 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,19-4,97 (м, 3H), 4,54 (с, 1H), 4,36 (дд, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,20 (дд, $J=11,4$, 1,9 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,47 (дд, $J=7,0$, 2,9 Гц, 1H), 3,25 (ддд, $J=11,4$, 8,1, 5,0 Гц, 1H), 3,04 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,98-2,72 (м, 5H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,07 (с, 3H).

ESI-MS m/z : Розраховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 790,9. Знайдено: 791,5 ($\text{M}+1$)⁺.

B)



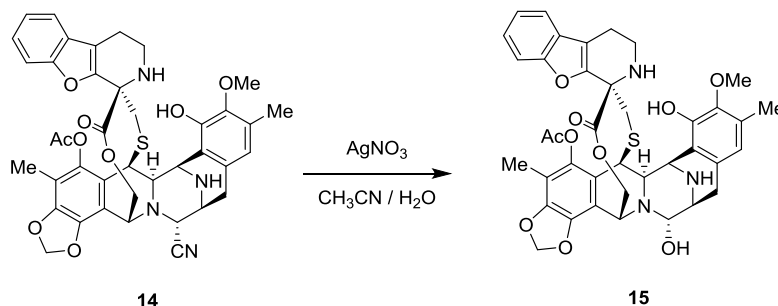
До розчину 13 (320 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 мг, 0,24 ммоль), оцтову кислоту (0,86 мл, 15 ммоль) та SnBu_3H (1,78 мл, 6,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 1,5 год. Сирий продукт концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, від 1:9 до 9:1) дає чисту 14 (130 мг, 43 %).

$R_f=0,15$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,31 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,19 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,21 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,79 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 3,46 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,19 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 2,99 (дд, $J=17,9, 9,4$ Гц, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,53 (дт, $J=7,9, 4,8$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,07 (м, 3H).

ESI-MS m/z : Розраховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 750,8. Знайдено: 751,9 ($\text{M}+1$)⁺.

C)



До розчину 14 (130 мг, 0,17 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 12 мл, 0,015 М) додавали AgNO_3 (578 мг, 3,40 ммоль). Через 3 год. при 23 °C, додавали суміш 1:1 насичених водних розчинів з насиченого сольового розчину та NaHCO_3 , перемішували протягом 15 хв., розбавляли CH_2Cl_2 , перемішували протягом 5 хв., та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням флеш хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, від 99:1 до 85:15) з отриманням чистої 15 (80 мг, 64 %).

$R_f=0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,45-7,34 (м, 2H), 7,26-7,09 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,06 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,47 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,57 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 3,04 (дд, $J=17,8, 9,5$ Гц, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,83 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,59-2,56 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 2,05 (с, 3H).

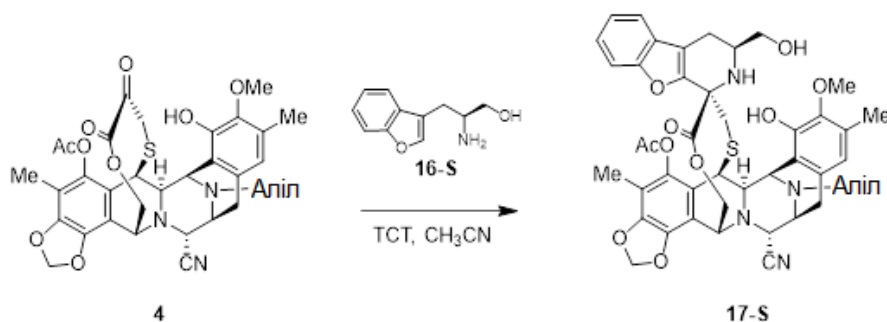
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171,9, 170,7, 156,0, 150,5, 148,7, 147,0, 144,8, 142,4, 142,1, 132,6, 131,2, 128,6, 125,5, 124,7, 123,8, 122,3, 121,2, 120,2, 116,8, 114,9, 114,0, 112,3, 103,5, 91,4, 90,7, 63,7, 62,3, 60,4, 58,7, 57,1, 47,2, 43,5, 40,8, 39,3, 28,2, 21,5, 20,6, 16,2, 9,6.

ESI-MS m/z : Розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 741,8. Знайдено: 724,9 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 741,2416 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (розраховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 741,2356).

Приклад 1-5

A)

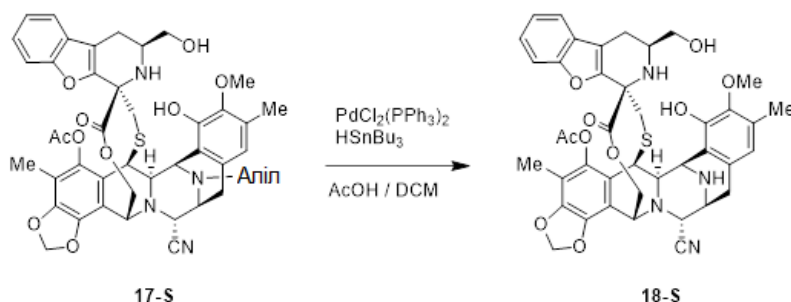


До розчину 4 (150 мг, 0,24 ммоль) в CH_3CN (15 мл, 0,016 М) додавали 16-S (230 мг, 1,20 ммоль) та цианурхлорид (ТСТ) (45 мг, 30 %). Реакційну суміш перемішували протягом 24 год. при 85 °С, та додавали потім водний насичений розчин NaHCO_3 , та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, від 9:1 до 1:9) дає чисту 17-S (145 мг, 73 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (дт, $J=8,2$, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=7,6$, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,4$, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,85 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,16-5,08 (м, 3H), 4,58 (с, 1H), 4,40-4,32 (м, 2H), 4,28 (дд, $J=11,5$, 2,2 Гц, 1H), 4,19 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,50 (дд, $J=11,3$, 4,1 Гц, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,90-2,73 (м, 4H), 2,58 (дд, $J=15,7$, 4,9 Гц, 1H), 2,52 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ESI-MS m/z : 821,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)

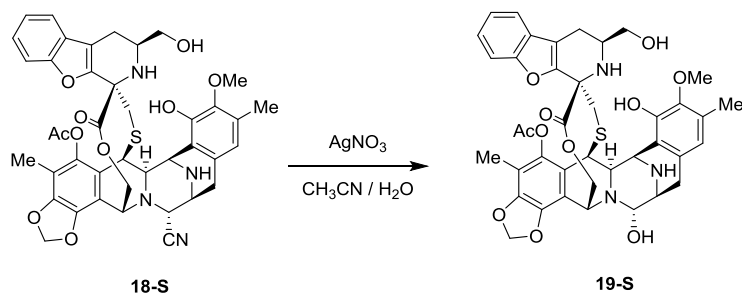


До розчину 17-S (140 мг, 0,17 ммоль) в CH_2Cl_2 додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (19 мг, 0,027 ммоль), оцтову кислоту (0,097 мл, 1,70 ммоль) та SnBu_3H (1,65 мл, 6,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., при 23 °С. Сирий продукт концентрували в вакуумі. Флеш хроматографія (Гексан:EtOAc, від 1:9 до 9:1) дає чисту 18-S (94 мг, 71 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (дт, $J=8,2$, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (дт, $J=7,6$, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,3$, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,20 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J=11,5$, 1,1 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,52 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,27 (дд, $J=11,5$, 2,1 Гц, 1H), 4,20 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,85 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,34 (дд, $J=11,2$, 9,2 Гц, 1H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,92 (тт, $J=8,6$, 4,3 Гц, 1H), 2,60-2,47 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

ESI-MS m/z : 781,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



До розчину 18-S (90 мг, 0,11 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 8 мл, 0,015 М) додавали AgNO_3

(580 мг, 3,45 ммоль). Через 18 год. при 23 °С, додавали суміш 1:1 насичених водних розчинів з насиченого сольового розчину та NaHCO_3 , перемішували протягом 15 хв., розбавляли CH_2Cl_2 , перемішували протягом 5 хв., та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням флеш хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, від 99:1 до 85:15) отримуючи чисту 19-S (60 мг, 68 % вихід).

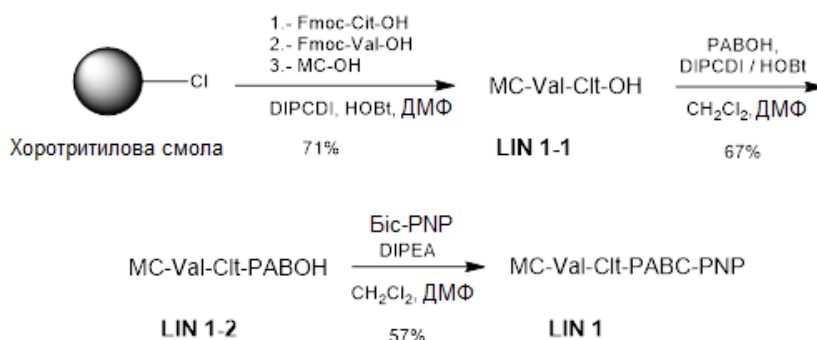
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,19 (тд, $J=8,3$, 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,18 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,60-4,46 (м, 2H), 4,18 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,83-3,71 (м, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,32 (т, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,54 (дд, $J=15,6$, 5,0 Гц, 2H), 2,37-2,23 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ESI-MS m/z : 754,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺.

Приклад 2. Синтез лінкерів

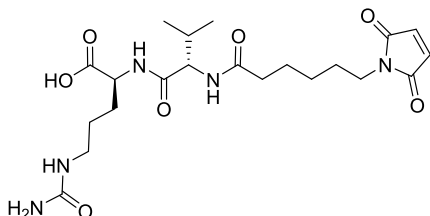
Отримання LIN 1: MC-Val-Cit-PABC-PNP

Схема реакції



(а) Отримання LIN 1-1: MC-Val-Cit-OH

LIN 1-1



Cl-TrtCl-смоли (20 г, 1,49 ммоль/г) (Iris Biotech, Ref.: BR-1065, 2-Хлортритилхлоридну смоли (200-400 меш, 1 % DVB, 1,0-1,6 ммоль/г), CAS 42074-68-0) вміщують на пластину фільтрпреса. 100 мл ДХМ додають до смоли і суміш перемішують протягом 1 год. Розчинник видаляють фільтрацією у вакуумі. Розчин Фмос-Cit-OH (11,83 г, 29,78 ммоль) і ДІПЕА (17,15 мл, 98,45 ммоль) в ДХМ (80 мл) додають і суміш перемішують протягом 10 хв. Після цього додають ДІПЕА (34,82 ммоль, 199,98 ммоль) і суміш перемішують протягом 1 год. Реакцію зупиняють додаванням MeOH (30 мл) після перемішування протягом 15 хвилин. Смоли Фмос-Cit-O-TrtCl-, отриману в результаті, піддають наступним промиванням/обробкам: ДХМ (5×50 мл х 0,5 хв.), ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.), піперидин:ДМФ (1:4, 1×1 хв., 2×10 хв.), ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.), ДХМ (5×50 мл х 0,5 хв.). Кінцеве промивання піперидином дає $\text{NH}_2\text{-Cit-O-TrtCl-}$ смоли. Розраховують навантаження: 1,15 ммоль/г.

$\text{NH}_2\text{-Cit-O-TrtCl-}$ смоли, отриману вище, промивають ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.) і розчин Фмос-Val-OH (31,22 г, 91,98 ммоль), HOBT (11,23 г, 91,98 ммоль) в ДМФ (100 мл) додають до $\text{NH}_2\text{-Cit-O-TrtCl-}$ смоли, перемішують і додають ДІПКДІ (14,24 мл, 91,98 ммоль), і суміш перемішують протягом 1,5 год. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.). Фмос-Val-Cit-O-TrtCl-смоли, отриману таким чином, обробляють піперидином:ДМФ (1:4, 1×1 хв., 2×10 хв.) і промивають ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.). Кінцеве промивання піперидином дає $\text{NH}_2\text{-Val-Cit-O-TrtCl-}$ смоли.

Розчин 6-малеїмідокапронової кислоти (MC-OH) (9,7 г, 45,92 ммоль), HOBT (6,21 г, 45,92 ммоль) в ДМФ (100 мл) додають до $\text{NH}_2\text{-Val-Cit-O-TrtCl-}$ смоли, отриманої вище, перемішують і

додають ДІПКДІ (7,12 мл, 45,92 ммоль), і суміш перемішують протягом 1,5 год. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×50 мл х 0,5 хв.) і ДХМ (5×50 мл х 0,5 хв.).

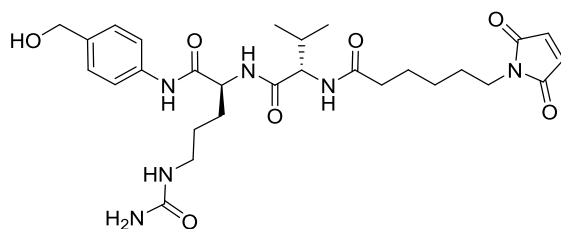
Пептид відщеплюють від смоли обробками ТФК:ДХМ (1:99, 5×100 мл). Смолу промивають ДХМ (7×50 мл х 0,5 хв.). Об'єднані фільтрати випарюють досуха при зниженому тиску і отриману тверду речовину розтирають з Et₂O і фільтрують з отриманням LIN 1-1 (7,60 г, 71 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,47 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,20 (дд, J=9,0, 6,8 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,50-1,31 (м, 6H), 1,21-1,11 (м, 2H), 0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,80 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Розраховано для C₂₁H₃₃N₅O₇: 467,2. Знайдено: 468,3 (M+H)⁺.

(b) Отримання LIN 1-2: MC-Val-Cit-PABON

LIN 1-2



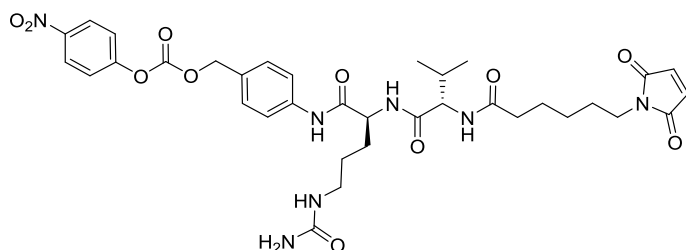
До розчину LIN 1-1 (1,6 г, 3,42 ммоль) і 4-амінобензилового спирту (PABON) (0,84 г, 6,84 ммоль) в ДХМ (60 мл) додають розчин HOBt (0,92 г, 6,84 ммоль) в ДМФ (5 мл). Додають ДІПКДІ (1,05 мл, 6,84 ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 23 °С, додають Et₂O (150 мл) і отриману тверду речовину фільтрують в фільтрпресі у вакуумі з отриманням LIN 1-2 (1,31 г, 67 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,88 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=12,2, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,99 (с, 3H), 6,01-5,92 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,22-2,03 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,63-1,28 (м, 6H), 1,25-1,11 (м, 2H), 0,84 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,81 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Розраховано для C₂₈H₄₀N₆O₇: 572,3. Знайдено: 573,3 (M+H)⁺.

(c) Отримання LIN 1: MC-Val-Cit-PAB-PNP

LIN 1



До розчину LIN 1-2 (500 мг, 0,87 ммоль) і біс(4-нітрофеніл) карбонату (біс-PNP) (2,64 г, 8,72 ммоль) в ДХМ:ДМФ (8:2, 25 мл) додають ДІПЕА (0,45 мл, 2,61 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 20 год. при 23 °С і виливають на колонку з силікагелем (ДХМ:CH₃OH, від 50:1 до 10:1) з отриманням чистого цільового LIN 1 (364 мг, 57 %).

R_f=0,40 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

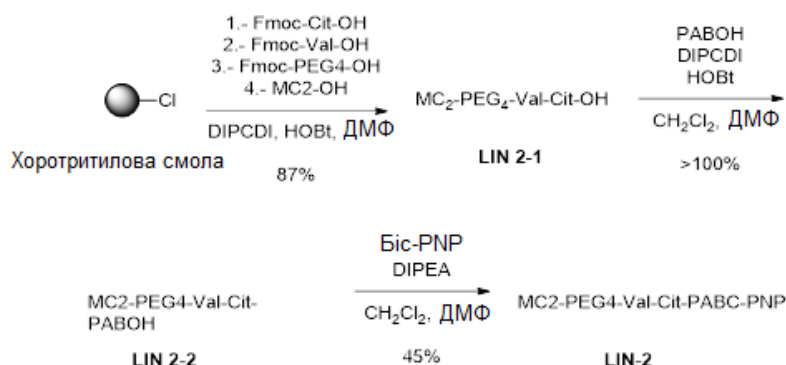
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD): δ 9,45 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,65 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,56 (дт, J=10,5, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=8,0, 6,4 Гц, 2H), 3,16-2,89 (м, 2H), 2,21 (дд, J=8,3, 6,6 Гц, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,73-1,46 (м, 7H), 1,34-1,20 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 174,4, 172,4, 171,1, 170,6, 160,5, 155,5, 152,5, 145,3, 138,7, 134,1, 129,9, 129,5, 125,2, 121,8, 120,0, 70,6, 59,0, 53,2, 37,5, 35,8, 30,6, 29,6, 29,3, 28,1, 26,2, 26,2, 25,1, 19,1, 18,1.

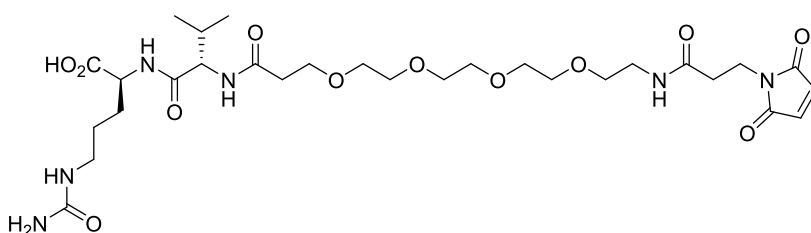
ESI-МС m/z: Розраховано для C₃₅H₄₃N₇O₁₁: 737,3. Знайдено: 738,3 (M+H)⁺.

Отримання LIN-2: MC2-PEG4-Val-Cit-PABC-PNP

Схема реакції



5 а) Отримання LIN 2-1: MC₂-PEG₄-Val-Cit-OH
LIN 2-1



10 Cl-TrtCl-смола (5 г, 1,49 ммоль/г) вміщують на пластину фільтрпреса. До смоли додають CH₂Cl₂ (25 мл) і суміш перемішують протягом 1 год. при 23 °С. Розчинник видаляють фільтрацією у вакуумі. Розчин Fmoc-Cit-OH (2,95 г, 7,44 ммоль) і ДІПЕА (4,29 мл, 24,61 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) додають і суміш перемішують протягом 10 хв. при 23 °С. Додають ще ДІПЕА (8,70 мл, 49,99 ммоль) і суміш перемішують протягом 1 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють додаванням MeOH (10 мл) і перемішують 15 хв. при 23 °С. Fmoc-Cit-O-TrtCl-смола піддають наступним промивкам/обробці: CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 хв.), ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.), піперидин:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.), ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.), CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 хв.). Розраховують навантаження: 1,17 ммоль/г.

20 NH₂-Cit-O-TrtCl-смола промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.) і додають розчин Fmoc-Val-OH (7,80 г, 22,99 ммоль) і HOBT (2,80 г, 24,5 ммоль) в ДМФ (25 мл) до NH₂-Cit-O-TrtCl-смоли, потім додають ДІПКДІ (3,56 мл, 24,5 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.). Fmoc-Val-Cit-O-TrtCl-смола обробляють піперидином:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.) і промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.).

25 Розчин 15-(9-Флуоренілметилоксикарбоніл)аміно-4,7,10,13-тетраоксапентадеканової кислоти (Fmoc-NH-PEG₄-OH) (4,27 г, 8,75 ммоль) і HOBT (1,18 г, 8,72 ммоль) в ДМФ (30 мл) додають до NH₂-Val-Cit-O-TrtCl-смоли, потім додають ДІПКДІ (1,35 мл, 8,72 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 24 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.). Fmoc-NH-PEG₄-Val-Cit-O-TrtCl-смола обробляють піперидином:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.) і промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.).

30 Розчин 3-(Малеїмідо)пропіонової кислоти (MC₂-OH) (3,95 г, 23,35 ммоль) і HOBT (3,16 г, 23,37 ммоль) в ДМФ (30 мл) додають до NH₂-PEG₄-Val-Cit-O-TrtCl-смоли, потім додають ДІПКДІ (3,62 мл, 23,37 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.) і CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 хв.).

35 Пептид відщеплюють від смоли обробками ТФК:CH₂Cl₂ (1:99, 5×50 мл). Смола промивають CH₂Cl₂ (7×50 мл х 0,5 хв.). Об'єднані фільтрати випарюють досуха при зниженому тиску, отриману тверду речовину розтирають з Et₂O і фільтрують з отриманням LIN 2-1 (4,59 г, 87 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

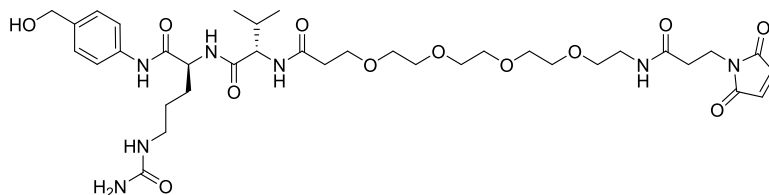
40 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,67-7,57 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,11 (т, J=5,4 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 4,49 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,82 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,68-3,56 (м, 13H), 3,56-3,45 (м, 2H), 3,39 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,55 (q, J=7,0, 6,0 Гц,

4H), 2,16-1,99 (м, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,43 (с, 2H), 0,94 (д, = 9,7 Гц, 3H), 0,93 (д, = 9,7 Гц, 3H).

ESI-МС m/z: 673,3 (M+H)⁺.

(b) Отримання LIN 2-2: MC2-PEG4-Val-Cit-PABON

5 LIN 2-2

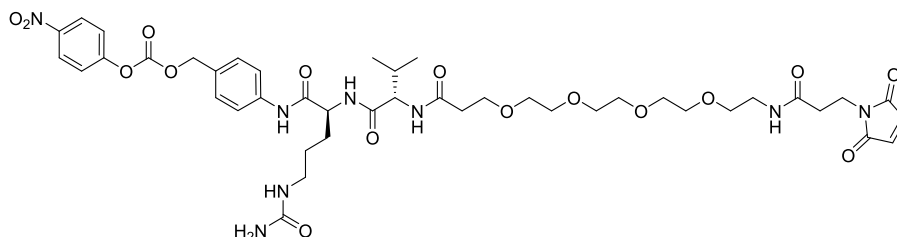


10 До розчину LIN 2-1 (1,5 г, 2,22 ммоль) і 4-амінобензилового спирту (PABON) (0,55 г, 4,45 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) додають розчин HOBt (0,60 г, 4,45 ммоль) в ДМФ (5 мл), потім додають ДІПКДІ (0,69 мл, 4,45 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 23 °С, додають Et₂O (150 мл) і отриману тверду речовину фільтрують у вакуумі з отриманням неочищеного LIN 2-2 (2,37 г, >100 % вихід) який застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

15 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,57 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,50 (дд, J=9,1, 5,1 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,80-3,68 (м, 4H), 3,65-3,59 (м, 12H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20 (дд, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 3,12 (дт, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (тд, J=6,1, 2,1 Гц, 2H), 2,46 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 2H), 0,99 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 3H).

20 ESI-МС m/z: 778,4 (M+H)⁺.

(с) Отримання LIN 2: MC2-PEG4-Val-Cit-PABC-PNP



25 До розчину LIN 2-2 (1,73 г, 2,22 ммоль) і біс(4-нітрофеніл) карбонату (біс-PNP) (3,38 г, 11,12 ммоль) в ДХМ:ДМФ (8:2, 75 мл) додають ДІПЕА (1,16 мл, 6,07 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 19 год. при 23 °С і виливають на колонку з силікагелем (CH₂Cl₂:CH₃OH, від 50:1 до 10:1) з отриманням чистого LIN 2 (945 мг, 45 % вихід).

30 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,22 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,67 (с, 2H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 12H), 3,63-3,50 (м, 16H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,51 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,45 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 2H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,8 Гц, 3H).

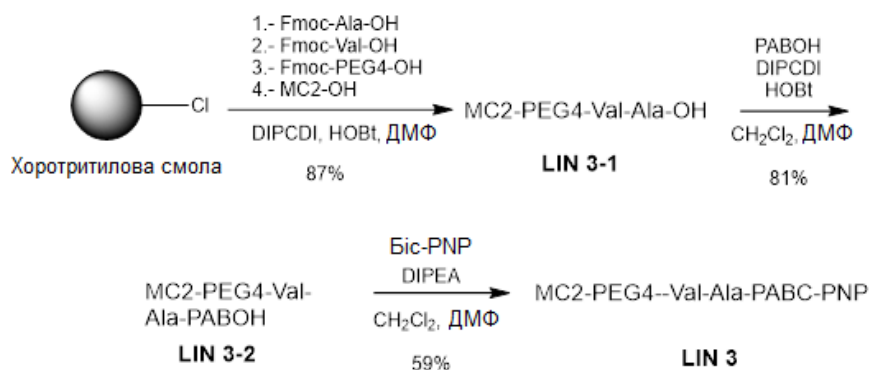
35 ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃/CD₃OD): δ 174,4, 172,9, 172,4, 172,4, 171,6, 170,9, 170,8, 170,7, 163,7, 155,8, 155,7, 152,5, 145,4, 138,8, 134,1, 131,3, 130,4, 129,2, 128,7, 125,7, 124,9, 121,8, 119,8 (x2), 115,1, 70,2 (x2), 70,1 (x2), 70,0, 69,9, 69,8, 69,0, 66,9, 59,2, 53,5, 39,0, 36,0, 34,4, 34,1, 30,4, 29,0, 18,5, 17,5.

ESI-МС m/z: 943,4 (M+H)⁺.

R_f=0,20 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

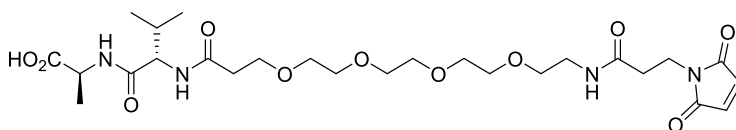
40 Отримання LIN 3: MC2-PEG4-Val-Ala-PABC-PNP

Схема реакції



(а) Отримання LIN 3-1: MC2-PEG4-Val-Ala-OH
LIN 3-1

5



10 Cl-TrtCl-смола (5 г, 1,49 ммоль/г) вміщують на пластину фільтрпреса. До смоли додають CH_2Cl_2 (25 мл) і суміш перемішують протягом 1 год. при 23 °С. Розчинник видаляють фільтрацією у вакуумі. Розчин Fmoc-Ala-OH (2,31 г, 7,41 ммоль) і ДІПЕА (4,28 мл, 24,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додають, і суміш перемішують протягом 10 хв. при 23 °С. Додають ще ДІПЕА (8,60 мл, 49,37 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють додаванням MeOH (10 мл) і перемішують 15 хв. при 23 °С. Fmoc-Ala-O-TrtCl-смола піддають наступним промивкам/обробці: CH_2Cl_2 (5×15 мл х 0,5 хв.), ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.), піперидин:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.), ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.), CH_2Cl_2 (5×15 мл х 0,5 хв.). Розраховують навантаження: 1,34 ммоль/г.

20 $\text{NH}_2\text{-Ala-O-TrtCl}$ -смола промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.) і розчин Fmoc-Val-OH (9,09 г, 26,79 ммоль) і HOBT (3,62 г, 26,79 ммоль) в ДМФ (25 мл) додають до $\text{NH}_2\text{-Ala-O-TrtCl}$ -смоли, потім додають ДІПҚДІ (4,14 мл, 26,79 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішують протягом 1,5 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.). Fmoc-Val-Ala-O-TrtCl-смола обробляють піперидином:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.) і промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.).

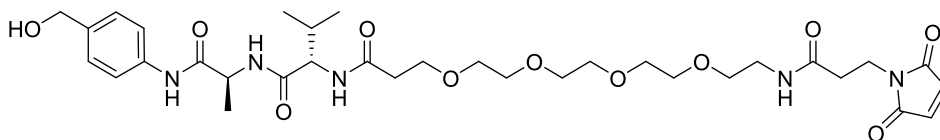
25 Розчин 15-(9-Флуоренілметилоксикарбоніл)аміно-4,7,10,13-тетраоксапентадеканової кислоти (Fmoc-NH-PEG4-OH) (4,90 г, 8,75 ммоль) і HOBT (1,35 г, 9,98 ммоль) в ДМФ (30 мл) додають до $\text{NH}_2\text{-Val-Ala-O-TrtCl}$ -смоли, потім додають ДІПҚДІ (1,55 мл, 10,0 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 22 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.). Fmoc-NH-PEG4-Val-Ala-O-TrtCl-смола обробляють піперидином:ДМФ (1:4, 15 мл, 1×1 хв., 2×10 хв.) і промивають ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.).

30 Розчин 3-(Малеїмідо)пропіонової кислоти (MC2-OH) (4,53 г, 26,78 ммоль) і HOBT (3,62 г, 26,77 ммоль) в ДМФ (30 мл) додають до $\text{NH}_2\text{-PEG4-Val-Ala-O-TrtCl}$ -смоли, потім додають ДІПҚДІ (4,15 мл, 26,80 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при 23 °С. Реакцію зупиняють промиванням ДМФ (5×15 мл х 0,5 хв.) і CH_2Cl_2 (5×15 мл х 0,5 хв.).

35 Пептид відщеплюють від смоли обробками ТФК: CH_2Cl_2 (1:99, 5×50 мл). Смола промивають CH_2Cl_2 (7×50 мл х 0,5 хв.). Об'єднані фільтрати випарюють досуха при зниженому тиску, отриману тверду речовину розтирають з Et₂O і фільтрують з отриманням L 3-1 (4,73 г, 87 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

40 ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,67 (bs, 1H), 7,31 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,85 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 4,51 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=8,9, 6,9 Гц, 1H), 3,84 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,69-3,59 (м, 12H), 3,55 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,41 (qd, J=5,0, 1,7 Гц, 2H), 2,62-2,49 (м, 4H), 2,19-2,01 (м, 1H), 1,44 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,95 (д, J=11,9 Гц, 1H), 0,94 (д, J=11,9 Гц, 1H).

(b) Отримання LIN 3-2: MC2-PEG4-Val-Ala-PABOH
LIN 3-2

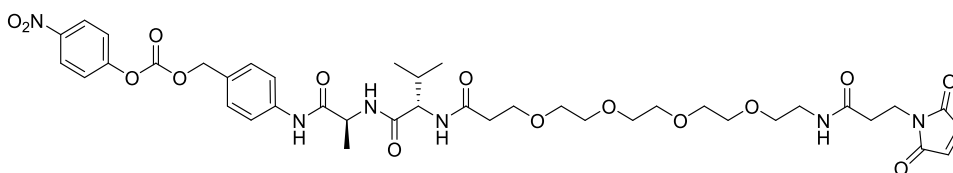


До розчину LIN 3-1 (1,84 г, 3,13 ммоль) і 4-амінобензилового спирту (PABOH) (0,77 г, 6,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) додають розчин HOBt (0,84 г, 6,27 ммоль) в ДМФ (5 мл) потім додають ДІПКДІ (0,97 мл, 6,27 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 23 °С, додають Et_2O (150 мл) і отриману тверду речовину фільтрують у вакуумі з отриманням неочищеного LIN 3-2 (1,74 г, 81 % вихід), який застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 7,58 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,81 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,52-4,41 (м, 1H), 4,21 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,91 (п, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,81-3,67 (м, 4H), 3,65-3,54 (м, 12H), 3,49 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,56 (дд, $J=6,6, 5,5$ Гц, 2H), 2,46 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,12 (г, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,45 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=12,1$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=12,1$ Гц, 3H).

(с) Отримання LIN 3: MC2-PEG4-Val-Ala-PABC-PNP

LIN 3



До розчину LIN 3-2 (1,74 г, 2,51 ммоль) і біс(4-нітрофеніл) карбонату (біс-PNP) (3,82 г, 12,57 ммоль) в CH_2Cl_2 :ДМФ (8:1, 70 мл) додають ДІПЕА (1,31 мл, 7,54 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 20 год. при 23 °С і виливають на колонку з силікагелем (CH_2Cl_2 : CH_3OH , від 50:1 до 10:1) з отриманням чистого LIN 3 (1,26 г, 59 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,82 (с, 1H), 8,27 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=9,1$ Гц, 4H), 7,15 (дд, $J=21,8, 7,2$ Гц, 2H), 6,69 (с, 2H), 6,62 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,67 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,24 (дд, $J=6,8, 5,7$ Гц, 1H), 3,91-3,76 (м, 2H), 3,71 (ддд, $J=10,1, 6,1, 4,3$ Гц, 1H), 3,66-3,54 (м, 14H), 3,53 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,76-2,57 (м, 1H), 2,57-2,42 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 1H), 1,46 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,01 (д, $J=12,1$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=12,1$ Гц, 3H).

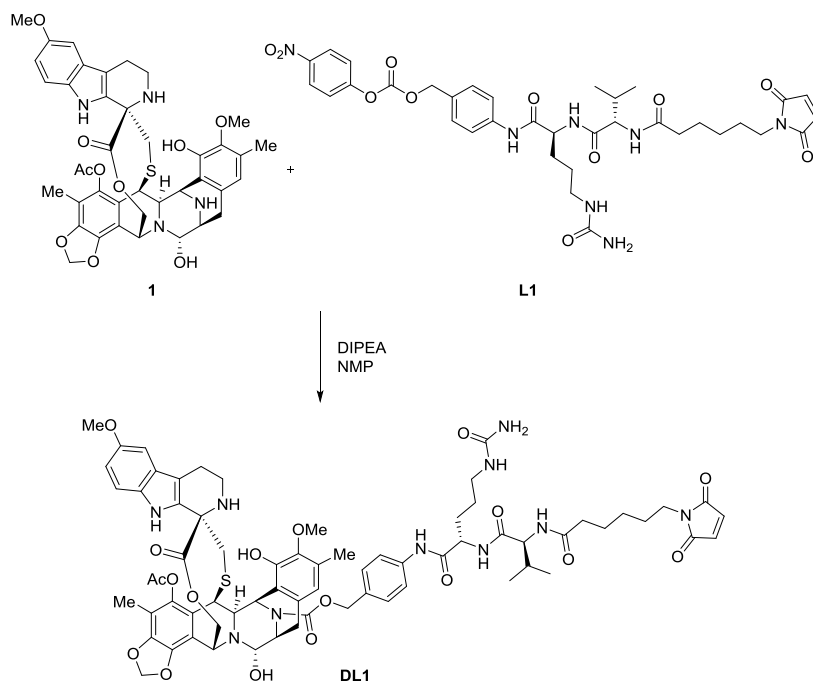
^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD): δ 173,0, 172,1, 171,6 (x2), 170,7, 163,8, 155,7, 152,5, 145,4, 140,3, 138,9, 134,1, 130,4, 129,1, 125,6, 124,8, 121,9, 119,7, 115,1, 70,2, 70,1 (x3), 70,0, 69,9, 69,8, 69,0, 66,9, 59,1, 53,4, 49,7, 39,0, 36,0, 34,3, 34,1, 30,4, 18,3, 17,3, 16,6.

ESI-МС m/z : 857,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$R_f=0,45$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

Приклад 3: Синтез сполуки формули D-X-(AA) $_w$ -(T) $_g$ -L $_1$

Отримання Сполука DL-1

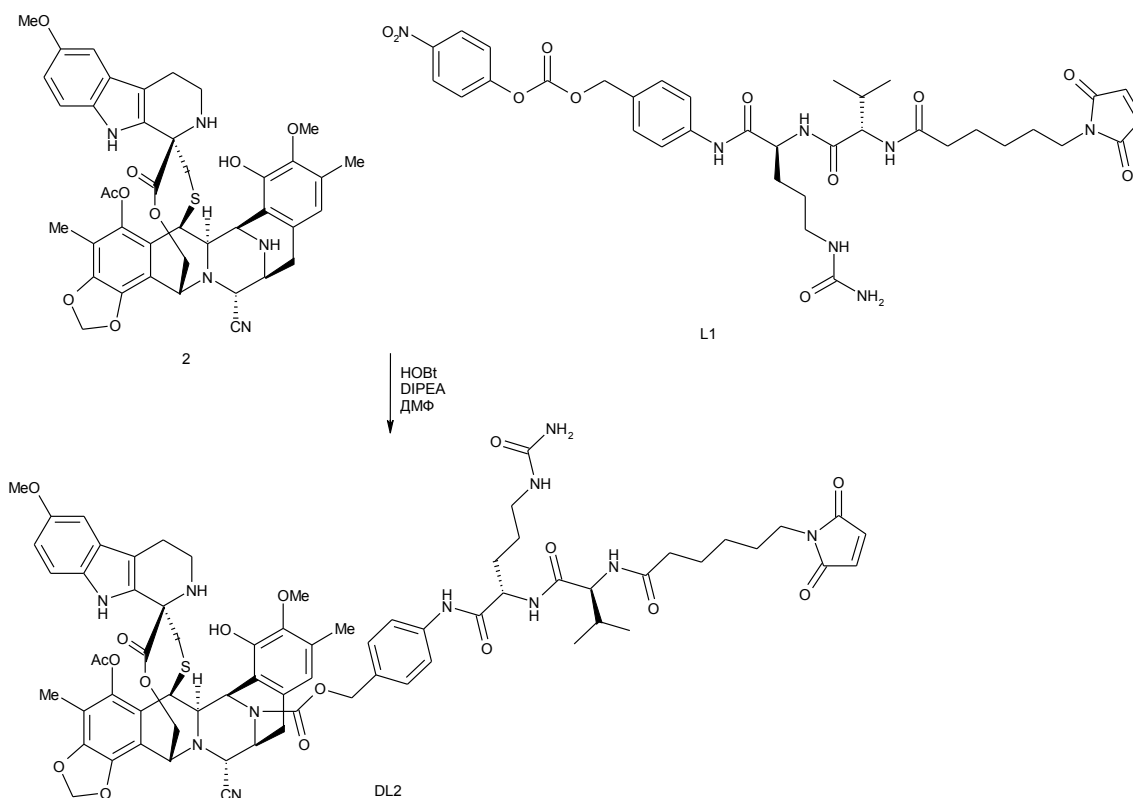


До розчину 1 (15 мг, 0,019 ммоль) та L1 (14 мг, 0,019 ммоль) в 1-метил-2-піролідоні (NMP) (1 мл, 0,019 M) додавали DIPEA (3 мкл, 0,019 ммоль) при 23 °C. Через 72 год., додавали EtOAc, та реакційну суміш промивали водою, та органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи чисту DL1 (7,5 мг, 29 % вихід).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 6,82 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,67 (ддд, J=8,9, 2,5, 1,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,23 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 6,07 (т, J=1,4 Гц, 1H), 5,64 (ддд, J=12,4, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (дд, J=22,0, 11,1 Гц, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 5,14-5,04 (м, 1H), 5,04-4,96 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,50 (ддд, J=8,7, 5,1, 3,3 Гц, 1H), 4,30 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,22-4,11 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,11 (ддд, J=13,7, 10,6, 6,6 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=17,5, 9,8 Гц, 1H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,76 (дд, J=15,3, 2,4 Гц, 1H), 2,59 (дд, J=7,0, 4,9 Гц, 2H), 2,36-2,24 (м, 6H), 2,14-2,07 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 4H), 1,35-1,25 (м, 4H), 0,97 (м, 6H).

ESI-MC m/z: 1352,2 (M-H₂O+H)⁺.

Отримання Сполука DL-2



До розчину 2 (21 мг, 0,027 ммоль) в диметилформаміді (ДМФ) (2 мл, 0,013 М) додавали L1 (22 мг, 0,029 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (HOBT, 3,9 мг, 0,029 ммоль) та DIPEA (26 мкл, 0,15 ммоль) при 23 °С. Через 72 год., додавали EtOAc, та реакційну суміш промивали водою, та органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Отриманий залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи чисту DL2 (3,5 мг, 9 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=21,6, 8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,64 (с, 2H), 6,54 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,63 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,11 (д, J=12,5 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,90 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,29-4,19 (м, 2H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,43 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,34 (т, J=1,9 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,98-2,72 (м, 5H), 2,50 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,81 (с, 1H), 1,63-1,50 (т, J=7,4 Гц, 4H), 1,48-1,39 (м, 4H), 1,28-1,19 (м, 3H), 0,90-0,86 (м, 6H).

ESI-MS m/z: 1379,5 (M+H)⁺.

Приклад 4: Отримання кон'югатів антитіло-лікарський засіб (ADC)

У цьому прикладі описаний синтез кон'югатів антитіло-лікарський засіб за даним винаходом. Потрібно зазначити, що ці синтези є типовими, і що описані процеси можуть застосовуватися до всіх сполук і антитіл, описаних в цьому документі.

Приклад 4а Отримання анти-CD13 моноклонального антитіла

Анти-CD13 моноклональні антитіла отримують добре відомими методами, що широко застосовуються в даній галузі техніки. Коротко, мишей BALB/c імунізують ендотеліальними клітинами людини, виділеними з пуповини. Для цього 1,5 E7 клітин вводять ін'єкцією мишам внутрішньочеревинно в дні -45 і -30 і внутрішньовенно в день -3. У день 0 селезінку цих тварин виймають, і клітини селезінки зливають з SP2 клітинами мієломи миші у відношенні 4:1 згідно зі стандартною методикою отримання гібридоми, і розподіляють по 96-ямковому планшету для культивування тканини (Costar Corp., Cambridge, MA). Через 2 тижні супернатанти культури гібридоми збирають, і їхню реакційну здатність відносно клітинної лінії, використаної на стадії імунізації, тестують проточною цитометрією. Позитивні супернатанти аналізують імунофлуоресцентним фарбуванням прийнятих клітин, що застосовуються як антигени. Гібридами, що демонструють специфічне фарбування, шаблон імунопреципітації і розподіл клітин вибирають і клонують і субклонують граничним розведенням.

Як тільки клони вибрані, клітини культивують в середовищі RPMI-1640 з додаванням 10 % (об/об) фетальної телячої сироватки, 2 мМ глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл

стрептоміцину при 37 °C протягом 3-4 днів доти, поки середовище не стане блідо-жовтим. На цій стадії дві третини об'єму середовища видаляють, центрифугують при 1000хg протягом 10 хв. для осадження клітин, і супернатант або центрифугують знов для подальшого очищення при 3000хg протягом 10 хв., або фільтрують через мембрани з розміром пор 22 мкм. Очищений супернатант піддають преципітації з 55 % насиченням сульфатом амонію, і отриманий пелет ресуспендують в 100 мМ Тріс-НCl pH 7,8 (1 мл на 100 мл вихідного очищеного супернатанта) і діалізують при 4 °C протягом 16-24 год. проти 5 л 100 мМ Тріс-НCl pH 7,8 з 150 мМ NaCl, міняючи діалізуючий розчин щонайменше три рази. Діалізований продукт нарешті завантажують в колонку Protein A-Sepharose, і прийнятне моноклональне антитіло елюють з 100 мМ цитрату натрію при pH 3,0 або, альтернативно, з 1М гліцином при pH 3,0. Фракції, що містять антитіло, нейтралізували з 2М Тріс-НCl pH 9,0 і потім діалізують проти ФРФБ і зберігають при -80 °C до застосування.

Отримання кон'югату антитіло - лікарський засіб ADC1 з Трастузумабом та DL1

(a) Отримання Трастузумабу

Трастузумаб (придбаний у Roche у вигляді білого ліофілізованого порошку для отримання концентрованого розчину для інфузій) розчиняли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, pH 8,0) та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатному буфері (50 мМ, pH 8,0). Концентрацію Трастузумабу (17,0 мг/мл) визначали шляхом вимірювання поглинання на 280 нм.

(b) Часткове відновлення Трастузумабу з отриманням частково відновленого Трастузумабу

Розчин Трастузумабу (0,5 мл, 8,5 мг, 56,6 нмоль) розбавляли до концентрації 10 мг/мл фосфатним буфером (50 мМ, pH 8). Часткове відновлення дисульфідних зв'язків в антитілі проводили шляхом додавання 5,0 мМ розчину три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид (TCEP) (34 мкл, 170 нмоль, 3 екв.). Реакцію відновлення залишали перемішуватись протягом 90 хв. при 20 °C. Відразу після відновлення, проводили аналіз Еллмана з отриманням співвідношення вільного тіолу до антитіла (FTAR) 5,0.

(c) Отримання ADC1

До розчину частково відновленого Трастузумабу (0,2 мл, 2 мг, 13,3 нмоль), DMA додавали (39,4 мкл) з наступним додаванням свіжеотриманого розчину DL1 (10 мМ в DMA, 10,6 мкл, 106 нмоль, 8 екв.). Реакцію кон'югування перемішували протягом 30 хв. при 20 °C, та надлишок лікарського засобу гасили шляхом додавання N-ацетилцистеїну (NAC) (10 мМ, 10,6 мкл, 106 нмоль) з наступним перемішуванням розчину протягом 20 хв. Погашену реакцію кон'югування чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері. Кінцевий цільовий продукт ADC1 концентрували до кінцевої концентрації 3,9 мг/мл як визначалось з використанням УФ, та отримували 370 мкл (1,44 мг, 9,6 нмоль, 72 %) ADC розчину. HIC ВЕРХ проводили для визначення відсотка реакції кон'югування (94 %).

Отримання кон'югату антитіло - лікарський засіб ADC2 з Трастузумабом та Сполукою DL2

(a) Отримання Трастузумабу

Трастузумаб (придбаний у Roche у вигляді білого ліофілізованого порошку для отримання концентрованого розчину для інфузій) розчиняли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, pH 8,0) та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатному буфері (50 мМ, pH 8,0). Концентрацію Трастузумабу (17,1 мг/мл) визначали шляхом вимірювання поглинання на 280 нм.

(b) Часткове відновлення Трастузумабу з отриманням частково відновленого Трастузумабу

Розчин Трастузумабу (0,5 мл, 8,55 мг, 57 нмоль) розбавляли до концентрації 10 мг/мл фосфатним буфером (50 мМ, pH 8). Часткове відновлення дисульфідних зв'язків в антитілі проводили шляхом додавання 5,0 мМ розчину три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид (TCEP) (34,2 мкл, 171 мкмоль, 3 екв.). Реакцію відновлення залишали перемішуватись протягом 90 хв. при 20 °C. Відразу після відновлення, проводили аналіз Еллмана з отриманням співвідношення вільного тіолу до антитіла (FTAR) 6,7.

(c) Отримання ADC2

До розчину частково відновленого Трастузумабу (171 мкл, 1,71 мг, 11,4 нмоль), додавали DMA (33,6 мкл) з наступним додаванням свіжеотриманого розчину DL2 (10 мМ в DMA, 9,1 мкл, 91 нмоль, 8 екв.). Реакцію кон'югування перемішували протягом 30 хв. при 20 °C. Надлишок лікарського засобу гасили шляхом додавання N-ацетилцистеїну (NAC) (10 мМ, 9,1 мкл, 91 нмоль) з наступним перемішуванням розчину протягом 20 хв. Погашену реакцію кон'югування чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері. Кінцевий цільовий продукт ADC2 концентрували до кінцевої концентрації 5,14 мг/мл, як визначалось з використанням УФ, та отримували 300 мкл (1,5 мг, 10 нмоль, 87 %) ADC розчину. HIC ВЕРХ проводили для визначення відсотка реакції кон'югування (75 %).

Отримання кон'югату антитіло - лікарський засіб ADC3 з Трастузумабом та Сполукою DL1

(а) Отримання Трастузумабу

Трастузумаб (придбаний у Roche у вигляді білого ліофілізованого порошку для отримання концентрованого розчину для інфузій) розчиняли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, рН 8,0) та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатному буфері (50 мМ, рН 8,0). Концентрацію Трастузумабу (16,5 мг/мл) визначали шляхом вимірювання поглинання на 280 нм.

(b) Реакція Трастузумабу з 2-імінотіолоном (реагентом Траута) з отриманням тіол-активованого Трастузумабу

Розчин Трастузумабу (0,5 мл, 8,25 мг, 55 нмоль) розбавляли до концентрації 10 мг/мл, використовуючи фосфатний буфер (50 мМ фосфат, 2 мМ ЕДТО, рН 8). Додавали 14 мМ розчин реагента Траута (47,1 мкл, 660 нмоль, 12 екв.), та реакцію перемішували протягом 2 год. при 20 °С. В суміші замінювали буфер із використанням двох колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері, та концентрували до об'єму 0,85 мл (9,7 мг/мл). Одразу після цього, проводили аналіз Еллмана з отриманням співвідношення вільного тіолу до антитіла (FTAR) 5,5.

(с) Отримання ADC3

До розчину тіол-активованого Трастузумабу (200 мкл, 1,94 мг, 12,9 нмоль) додавали DMA (38 мкл) з наступним додаванням свіжеотриманого розчину DL1 (10 мМ в DMA, 12 мкл, 120 нмоль, 9,3 екв.). Реакцію кон'югування перемішували протягом 2 год. при 25 °С та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері. Кінцевий цільовий продукт ADC3 концентрували до кінцевої концентрації 1,48 мг/мл, як визначалось з використанням УФ, та отримували 340 мкл (0,5 мг, 3,3 нмоль, 25 %) ADC розчину.

Отримання кон'югату антитіло - лікарський засіб ADC4 з Трастузумабом та DL2

(а) Отримання Трастузумабу

Трастузумаб (придбаний у Roche у вигляді білого ліофілізованого порошку для отримання концентрованого розчину для інфузій) розчиняли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, рН 8,0) та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатному буфері (50 мМ, рН 8,0). Концентрацію Трастузумабу (17,1 мг/мл) визначали шляхом вимірювання поглинання на 280 нм.

(b) Реакція Трастузумабу з 2-імінотіолоном (Реагентом Траута) з отриманням тіол-активованого Трастузумабу

Розчин Трастузумабу (0,85 мл, 14,5 мг, 96,6 нмоль) розбавляли до концентрації 10 мг/мл, використовуючи фосфатний буфер (50 мМ фосфат, 2 мМ ЕДТО, рН 8). Додавали 14 мМ розчин реагента Траута (69 мкл, 966 нмоль, 10 екв.), та реакцію перемішували протягом 2 год. при 20 °С. В суміші замінювали буфер із використанням двох колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері, та концентрували до об'єму 1,45 мл (10 мг/мл). Одразу після цього, проводили аналіз Еллмана з отриманням співвідношення вільного тіолу до антитіла (FTAR) 3,7.

(с) Отримання ADC4

До розчину тіол-активованого Трастузумабу (290 мкл, 2,9 мг, 19,3 нмоль) додавали DMA (57,1 мкл) з наступним додаванням свіжеотриманого розчину DL2 (10 мМ в DMA, 15,4 мкл, 154 нмоль, 8 екв.). Реакцію кон'югування перемішували протягом 2 год. при 25 °С та чистили шляхом знесолення із застосуванням колонки Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфері. Кінцевий цільовий продукт ADC4 концентрували до кінцевої концентрації 3,82 мг/мл, як визначалось з використанням УФ, та отримували 315 мкл (1,2 мг, 8,0 нмоль, 41 %) ADC розчину.

Приклад 5. In vitro біоаналізи для виявлення протипухлинної активності лікарських засобів за винаходом

Метою цього аналізу є оцінка in vitro цитостатичної (здатність затримувати або зупиняти ріст пухлинних клітин) або цитотоксичної (здатність вбивати пухлинні клітини) активності досліджуваних зразків.

КЛІТИННІ ЛІНІЇ

Назва	N° ATCC	Вид	Тканина	Характеристики
A549	CCL-185	людини	легені	карцинома легені (NSCLC)
HT29	HTB-38	людини	товстої кишки	аденокарцинома товстої кишки
MDA-MB-231	HTB-26	людини	молочної залози	аденокарцинома молочної залози
PSN1	CRM-CRL-3211	людини	підшлункової залози	аденокарцинома підшлункової залози

ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ КОЛОРИМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ SBR

Колориметричний аналіз з використанням реакції сульфородаміну В (SRB) був адаптований для забезпечення кількісного вимірювання клітинного росту та життєздатності (дотримуючись методики, описаної [Skehan et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112].

Ця форма аналізу використовує SBS-стандартні 96-лункові мікропланшети для культур клітин [Faircloth et al. Methods in Cell Science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al. Journal of Immunological Methods, 1983, 65 (1-2), 55-63.] Усі клітинні лінії, використані в цьому дослідженні, отримували з American Type Culture Collection (ATCC) та походять від різних видів раку людини.

Клітини витримували в середовищі Ігла, модифікованому за Дульбекко (DMEM), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 2мМ L-глутаміну, 100 ОД/мл пеніциліну та 100 ОД/мл стрептоміцину при 37 °С, 5 % CO₂ та 98 % вологості. Для експериментів клітини збирали з субконфлюентних культур з використанням трипсинізації та ресуспендували у свіжому середовищі перед підрахунком та висіванням.

Клітини висівали в 96-лункові планшети для мікротитрування по 5 × 10³ клітин на лунку в аліквотах по 150 мкл та залишали прикріплюватися до поверхні планшета на 18 годин (протягом ночі) у середовищі без лікарського засобу. Після цього один контрольний (необроблений) планшет кожної лінії клітин фіксували (як описується нижче) та використовували для контрольного значення часу нуль. Культуральні планшети потім обробляли досліджуваними сполуками (50 мкл аліквоти 4X вихідних розчинів у повному культуральному середовищі плюс 4 % ДМСО), використовуючи десять серійних розведень (концентрації в діапазоні від 10 до 0,00262 мкг/мл) та трикратні культури (1 % кінцева концентрація в ДМСО). Через 72 години обробки вимірювали протипухлинний ефект з використанням методології SRB: коротко, клітини двічі промивали PBS, фіксували протягом 15 хвилин в 1 % розчині глутарового альдегіду при кімнатній температурі, двічі промивали PBS та фарбували в 0,4 % розчині SRB протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Потім клітини декілька разів промивали 1 % розчином оцтової кислоти та сушили на повітрі при кімнатній температурі. Потім SRB екстрагували 10 мМ розчином основи тризми та вимірювали поглинання в автоматичному спектрофотометричному планшетному рідері на 490 нм. Вплив на ріст та виживання клітин оцінювали з використанням алгоритму NCI [Boyd MR та Paull KD. Лікарського засобу Dev. Res. 1995, 34, 91-104].

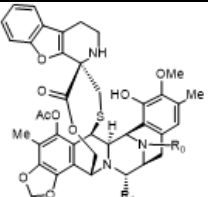
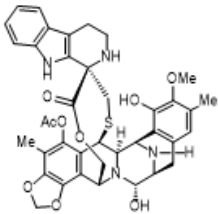
Використовуючи середнє значення ± стандартне відхилення потрійних культур, автоматично генерували криву доза-відповідь з використанням нелінійного регресійного аналізу. Шляхом автоматичної інтерполяції було розраховано три еталонних параметри (алгоритм NCI): GI₅₀ = концентрація сполуки, яка викликає 50 % інгібування росту клітин порівняно з контрольними культурами; TGI = загальне інгібування росту клітин (цитостатичний ефект) у порівнянні з контрольними культурами та LC₅₀ = концентрація сполуки, яка забезпечує 50 % чистого цитотоксичного ефекту знищення клітин).

Цитостатична in vitro (здатність затримувати або припиняти ріст пухлинних клітин) або цитотоксична (здатність вбивати пухлинні клітини) сполук 1, 2, 3 та ET722 та інші корисні навантаження цього винаходу були розкриті в [WO2003066638 (сполуки 64, 60, 59 та 63, відповідно, на сторінках 149-151].

Таблиці 3-6 ілюструють дані щодо біологічної активності лікарських засобів за представленим винаходом разом з біологічною активністю сполук найближчого рівня техніки.

Таблиця 3

Біологічна активність (Молярна)

Лікарський засіб					Референтна сполука			
 14 R₀=H, R₁=CN 15 R₀=H, R₁=OH					 ET-722			
A549	HT29	MDA-	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-	PSN1

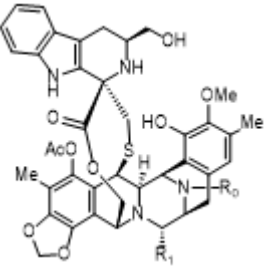
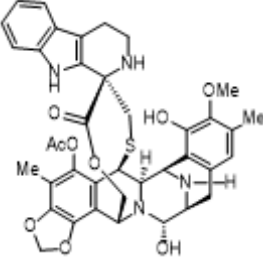
Таблиця 3

Біологічна активність (Молярна)

				MB-231					231	
GI ₅₀	14	8,79E-09	8,52E-09	6,66E-09	9,72E-09					
TGI		1,73E-08	9,19E-09	1,13E-08	1,33E-08					
LC ₅₀		>1,33E-07	>1,33E-07	2,93E-08	2,26E-08					
GI ₅₀	15	1,21E-08	8,76E-09	7,14E-09	9,98E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		2,56E-08	9,57E-09	1,16E-08	1,48E-08		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC ₅₀		>1,35E-07	>1,35E-07	2,43E-08	4,58E-08		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

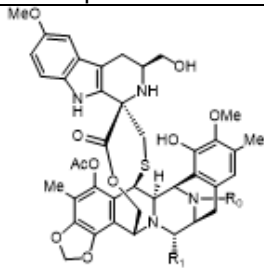
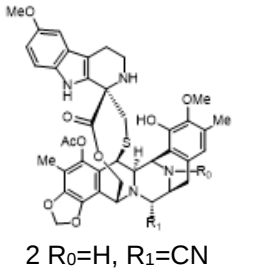
Таблиця 4

Біологічна активність (Молярна)

Лікарський засіб						Референтна сполука				
 6-S R₀=H, R₁=CN 7-S R₀=H, R₁=OH						 ET-722				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	6-S	8,08E-09	3,33E-09	2,95E-09	3,72E-09					
TGI		1,12E-08	3,59E-09	6,03E-09	5,77E-09					
LC ₅₀		>1,28E-07	>1,28E-07	2,44E-08	1,09E-08					
GI ₅₀	7-S	8,17E-09	3,37E-09	2,85E-09	3,11E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		1,28E-08	3,63E-09	4,28E-09	4,15E-09		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC ₅₀		>1,30E-07	>1,30E-07	6,88E-09	6,62E-09		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

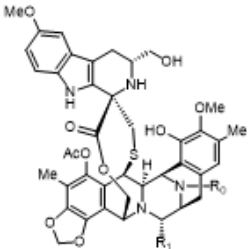
Таблиця 5

Біологічна активність (Молярна)

Лікарський засіб						Референтна сполука				
 10-S R₀=H, R₁=CN 11-S R₀=H, R₁=OH						 2 R₀=H, R₁=CN 1 R₀=H, R₁=OH				

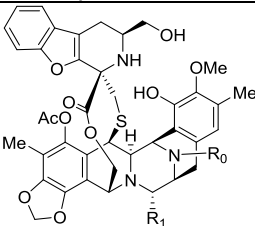
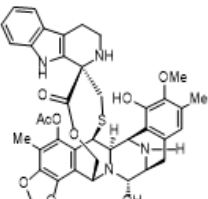
Таблиця 5

Біологічна активність (Молярна)

 10-R R₀=H, R₁=CN 11-R R₀=H, R₁=OH										
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	10-S	4,32E-08	1,23E-08	1,20E-08	8,64E-09	2	1,28E-08	5,13E-09	5,00E-09	2,05E-09
TGI		1,05E-07	1,23E-08	1,23E-08	1,48E-08		1,28E-08	5,64E-09	5,26E-09	3,08E-09
LC ₅₀		>1,23E-06	>1,23E-06	1,36E-08	>1,23E-06		>1,28E-06	>1,28E-06	5,77E-09	5,00E-09
GI ₅₀	10-R	4,32E-09	8,64E-10	6,79E-10	7,53E-10	1	1,82E-09	1,28E-09	7,52E-10	1,22E-09
TGI		1,20E-08	1,61E-09	1,21E-09	1,48E-09		3,37E-09	1,43E-09	1,30E-09	1,69E-09
LC ₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	3,09E-09	>1,23E-07		7,78E-09	>1,30E-07	2,46E-09	2,34E-09
GI ₅₀	11-S	6,62E-08	1,37E-08	1,05E-08	1,62E-08	1	1,82E-09	1,28E-09	7,52E-10	1,22E-09
TGI		>1,25E-07	2,50E-08	1,87E-08	2,37E-08		3,37E-09	1,43E-09	1,30E-09	1,69E-09
LC ₅₀		>1,25E-07	>1,25E-07	4,50E-08	>1,25E-07		7,78E-09	>1,30E-07	2,46E-09	2,34E-09
GI ₅₀	11-R	1,50E-08	2,00E-09	1,62E-09	2,12E-09	1	1,82E-09	1,28E-09	7,52E-10	1,22E-09
TGI		4,50E-08	3,62E-09	2,87E-09	3,62E-09		3,37E-09	1,43E-09	1,30E-09	1,69E-09
LC ₅₀		>1,25E-07	>1,25E-07	7,24E-09	1,50E-08		7,78E-09	>1,30E-07	2,46E-09	2,34E-09

Таблиця 6

Біологічна активність (Молярна)

Лікарський засіб						Референтна сполука				
 18-S R ₀ =H, R ₁ =CN 19-S R ₀ =H, R ₁ =OH						 ET-722				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	18-S	8,08E-09	3,33E-09	2,95E-09	3,72E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		1,12E-08	3,59E-09	6,03E-09	5,77E-09		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC ₅₀		>1,28E-07	>1,28E-07	2,44E-08	1,09E-08		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09
GI ₅₀	19-S	8,17E-09	3,37E-09	2,85E-09	3,11E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		1,28E-08	3,63E-09	4,28E-09	4,15E-09		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC ₅₀		>1,30E-07	>1,30E-07	6,88E-09	6,62E-09		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

Приклад 6: Демонстрація цитотоксичності кон'югатів антитіло-лікарський засіб даного винаходу

5

Біоаналізи для визначення протипухлинної активності

Метою цього аналізу є оцінка *in vitro* цитостатичної (здатність затримувати або зупиняти ріст пухлинних клітин) або цитотоксичної (здатність вбивати пухлинні клітини) активності тестованих зразків.

Клітинні лінії і клітинна культура

Наступні клітинні лінії людини отримують від American Type Culture Collection (ATCC): SK-BR-3 (ATCC HB-30), HCC-1954 (ATCC CRL-2338) (рак молочної залози, HER2+); MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) та MCF-7 (ATCC HTB-22) (рак молочної залози, HER2-). Клітини витримують при 37 °C, 5 % CO₂ та 95 % вологості в середовищі Ігла, модифікованому за Дульбекко (DMEM) (для клітин SK-BR-3, MDA-MB-231 та MCF-7), або RPMI-1640 (HCC-1954), всі середовища з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки (FCS), 2мМ L-глутаміну та 100 одиниць/мл пеніциліну та стрептоміцину.

Аналіз цитотоксичності

Для SK-BR-3, HCC-1954, MDA-MB-231 і MCF-7 клітин, колориметричний аналіз із застосуванням Сульфородаміну В (SRB) адаптують для кількісного вимірювання росту клітин і цитотоксичності, як описано у [V. Vichai and K. Kirtikara. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nature Protocols, 2006, 1, 1112-1116]. Коротко, клітини висівають в 96-ямкові титрувальні мікропланшети і витримують протягом 24 годин в середовищі без лікарського засобу, потім обробляють тільки носієм або тестованими речовинами протягом 72 годин. Для кількісного аналізу, клітини промивають двічі фізіологічним розчином з фосфатним буфером (ФРФБ), фіксують протягом 15 хв. в 1 % розчині глутаральдегіду, промивають двічі ФРФБ, забарвлюють в 0,4 % (мас/об) SRB з 1 % (об/об) розчином оцтової кислоти протягом 30 хв., промивають кілька разів 1 % розчином оцтової кислоти і сушать на повітрі. Потім SRB екстрагують в 10 мМ розчини основи Trizma, і оптичну густину вимірюють при 490 нм в мікропланшетному спектрофотометрі.

Вживаність клітин виражають як частку від виживання контрольних необроблених клітин. Всі оцінки проводять тричі, і отримані дані підганяють за допомогою нелінійної регресії до чотирипараметричної логістичної кривої, по якій розраховують значення IC₅₀ (концентрація сполуки, що викликає 50 % загибель клітин порівняно з виживаністю контрольних клітин).

Приклад біоактивності 1 - Цитотоксичність кон'югату ADC 1 і відповідних реагентів щодо HER2 позитивних і негативних клітин раку молочної залози

In vitro цитотоксичність ACD 1 разом з вихідними цитотоксичними сполуками 1 та Трастузумабом оцінювали щодо чотирьох різних клітинних ліній раку молочної залози людини, які надекспресують або ні HER2-рецептор, включаючи SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-позитивні клітини), а також MDA-MB-231 та MCF-7 (HER2-негативні клітини). Отримують стандартні криві доза-відповідь (DR) для інкубування протягом 72 годин з досліджуваними речовинами.

Цитотоксичність Трастузумабу

In vitro цитотоксичність Трастузумабу оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрібних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні в діапазоні від 50 до 0,01 мкг/мл (3,33E-07-8,74E-11). Трастузумаб був повністю неактивним, не досягав IC₅₀ в будь-якій з досліджуваних клітинних ліній, незалежно від їх HER2 статусу, як показано в Таблиці 7, в якій представленими є результати відповідних середніх геометричних значень IC₅₀ отриманих в трьох незалежних експериментах.

Таблиця 7

Підсумок *in vitro* цитотоксичності Трастузумабу

	HER2-позитивний		HER2 негативний	
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7
IC ₅₀ , мкг/мл	>50	>50	>50	>50
IC ₅₀ , М	>3,4E-07	>3,4E-07	>3,4E-07	>3,4E-07

Цитотоксичність 1

Цитотоксичність корисного навантаження 1 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрібних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні в діапазоні від 100 до 0,03 нг/мл (1,26E-07-3,3E-11 М).

Як показано в Таблиці 8, в якій представленими є результати відповідних середніх геометричних значень IC₅₀, отриманих в трьох незалежних експериментах, цитотоксичність даної сполуки була подібною в усіх лініях пухлинних клітин незалежно від їх експресії HER2, зі

значеннями IC_{50} в низькому наномолярному діапазоні, від $8,82E-10$ до $1,95E-09$ M). Середнє геометричне значення IC_{50} для всієї панелі клітин становило $1,32E-09$ M.

Таблиця 8

Підсумок in vitro цитотоксичності 1

	HER2-позитивний		HER2 негативний	
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7
IC_{50} , мкг/мл	8,60E-04	1,50E-03	6,80E-04	1,20E-03
IC_{50} , M	1,12E-09	1,95E-09	8,82E-10	1,56E-09

5 Цитотоксичність ADC1

Цитотоксичність ADC1 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрійних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні, що знаходиться в діапазоні від 100 мкг/мл до 26 нг/мл ($6,67E-07$ - $1,75E-10$ M). Оцінку проводили в трьох незалежних експериментах, Таблиця 9 підсумовує результати, що відповідають середнім геометричним значенням IC_{50} , отриманим в трьох незалежних експериментах. Як зазначається в Таблиці 9, ADC1 продемонстрував цитотоксичність, яка є подібною до тієї, що демонструється вихідним лікарським засобом 1 тільки в HER-2 позитивних клітинах. Однак, в HER2 негативних клітинах така токсичність є значно нижчою: майже у 8 разів нижча відповідно до коефіцієнта селективності отриманого шляхом ділення середніх значень IC_{50} в HER2 негативних клітинах між значеннями в HER2-позитивних клітинах. Ця селективність приводить до висновку, що кон'югат ADC1 діє через взаємодію антитіла з мембранно-асоційованим HER2-рецептором на пухлинних клітинах, з подальшою внутрішньоклітинною доставкою цитотоксичного лікарського засобу.

Таблиця 9

Підсумок in vitro активності ADC1							
	HER2-позитивний		HER2 негативний		IC_{50} в HER2+ (середнє геом.)	IC_{50} в HER2- (середнє геом.)	Коефіцієнт селективності
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC_{50} (мкг/мл)	9,00E-01	1,00E+00	5,70E+00	1,00E+01	9,49E-01	7,55E+00	8,0
IC_{50} (M)	6,00E-09	6,67E-09	3,80E-08	6,67E-08	6,33E-09	5,03E-08	

Приклад біоактивності 2 - Цитотоксичність кон'югату ADC 2 та відповідних реагентів щодо HER2-позитивних та -негативних клітин раку молочної залози

In vitro цитотоксичність ADC2 разом із вихідною цитотоксичною сполукою 2 оцінювали щодо чотирьох різних клітинних ліній раку молочної залози людини, які надекспресують або ні HER2-рецептор, включаючи SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-) а також MDA-MB-231 та MCF-7 (HER2 негативні клітини). Отримують стандартні криві доза-відповідь (DR) для інкубування протягом 72 годин з досліджуваними речовинами. Результати також порівнюються з моноклональним антитілом Трастузумаб, описаним вище.

Цитотоксичність 2

Цитотоксичність проміжної сполуки 2 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрійних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні в діапазоні від 100 до 0,03 нг/мл ($1,26E-07$ - $3,3E-11$ M). Як показано в Таблиці 10, в якій представленими є результати відповідних середніх геометричних значень IC_{50} , отриманих в трьох незалежних експериментах, цитотоксичність даної сполуки була подібною в усіх лініях пухлинних клітин незалежно від їх експресії HER2, зі значеннями IC_{50} в низькому наномолярному діапазоні, від $8,85E-10$ до $2,31E-09$ M). Середнє геометричне значення IC_{50} для всієї панелі клітин становило $1,53E-09$ M.

Таблиця 10

Підсумок in vitro цитотоксичності 2

	HER2-позитивний		HER2 негативний	
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7
IC_{50} , мкг/мл	9,60E-04	1,80E-03	6,90E-04	1,70E-03
IC_{50} , M	1,23E-09	2,31E-09	8,85E-10	2,18E-09

Цитотоксичність ADC2

Цитотоксичність ADC2 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрібних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні, що знаходиться в діапазоні від 100 мкг/мл до 26 нг/мл (6,67E-07-1,75E-10 M). Оцінку проводили в трьох незалежних експериментах, Таблиця 11 підсумовує результати, що відповідають середнім геометричним значенням IC₅₀, отриманим у трьох незалежних експериментах. Як зазначається в Таблиці 11, ADC2 продемонстрував цитотоксичність, яка є подібною до тієї, що демонструється вихідним лікарським засобом 2 тільки у HER2-позитивні клітини. Однак, у HER2-негативних клітинах така токсичність є значно нижчою відповідно до коефіцієнта селективності, отриманого шляхом ділення середніх значень IC₅₀ в HER2-негативних клітинах щодо в HER2-позитивних клітинах. Ця селективність приводить до висновку, що ADC2 діє через взаємодію антитіла з мембранно-асоційованим HER2-рецептором на пухлинних клітинах, з подальшою внутрішньоклітинною доставкою цитотоксичного лікарського засобу.

Таблиця 11

Підсумок in vitro цитотоксичності ADC2							
	HER2-позитивний		HER2 негативний		IC ₅₀ in HER2+ (сер. геом.)	IC ₅₀ in HER2- (сер. геом.)	Коефіцієнт селективності
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC ₅₀ (мкг/мл)	8,50E+00	1,80E+01	>1,0E+02	>1,0E+02	1,24E+01	>1,0E+02	>8,09
IC ₅₀ (M)	5,67E-08	1,20E-07	>6,67E-07	>6,67E-07	8,25E-08	>6,67E-07	

Приклад біоактивності 3 - Цитотоксичність кон'югату ADC 3 та відповідних реагентів щодо HER2-позитивних та -негативних клітин раку молочної залози.

In vitro цитотоксичність ADC3 оцінювали щодо чотирьох різних клітинних ліній раку молочної залози людини, які надекспресують або ні HER2-рецептор, включаючи SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-позитивні клітини), а також MDA-MB-231 та MCF-7 (HER2-негативні клітини). Отримують стандартні криві доза-відповідь (DR) для інкубування протягом 72 годин з досліджуваними речовинами.

Цитотоксичність ADC3

Цитотоксичність ADC3 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрібних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні, що знаходиться в діапазоні від 100 мкг/мл до 26 нг/мл (6,67E-07-1,75E-10 M). Оцінку проводили в трьох незалежних експериментах, Таблиця 12 підсумовує результати, що відповідають середнім геометричним значенням IC₅₀, отриманим в трьох незалежних експериментах. Як зазначається в Таблиці 12, ADC3 продемонстрував цитотоксичність, яка є подібною до тієї, що демонструється вихідним лікарським засобом 1 тільки в HER2-позитивних клітинах. Однак, в HER2 негативних клітинах така токсичність є значно нижчою, майже в 56 разів нижча відповідно до коефіцієнта селективності, отриманого шляхом ділення середніх значень IC₅₀ в HER2-негативних клітинах щодо в HER2-позитивних клітинах. Ця селективність приводить до висновку, що кон'югат діє через взаємодію антитіла з мембранно-асоційованим HER2-рецептором на пухлинних клітинах, з подальшою внутрішньоклітинною доставкою цитотоксичного лікарського засобу.

Таблиця 12

In vitro активність ADC3							
	HER2-позитивний		HER2 негативний		IC ₅₀ в HER2+ (сер. геом.)	IC ₅₀ в HER2- (сер. геом.)	Коефіцієнт селективності
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC ₅₀ (мкг/мл)	2,50E-01	2,70E-01	1,40E+01	1,70E+01	2,60E-01	1,94E+00	55,7
IC ₅₀ (M)	1,67E-09	1,80E-09	9,33E-08	1,00E-07	1,73E-09	9,66E-08	

Приклад біоактивності 4: Демонстрація ефективності in vivo кон'югатів антитіла - лікарський засіб за представленим винаходом

In vitro цитотоксичність ADC4 разом оцінювали щодо чотирьох різних клітинних ліній раку молочної залози людини, які надекспресують або ні HER2-рецептор, включаючи SK-BR-3, HCC-

1954 (HER-2 позитивні клітини), а також MDA-MB-231 та MCF-7 (HER2-негативні клітини). Отримують стандартні криві доза-відповідь (DR) для інкубування протягом 72 годин з досліджуваними речовинами.

Цитотоксичність ADC4

- 5 Цитотоксичність ADC4 оцінювали щодо різних пухлинних клітинних ліній шляхом побудови потрібних 10-точкових кривих DR в 2,5-кратному розведенні, що знаходиться в діапазоні від 100 мкг/мл до 26 нг/мл ($6,67E-07$ - $1,75E-10$ M). Оцінку проводили в трьох різних експериментах, Таблиця 13 підсумовує результати, що відповідають середнім геометричним значенням IC_{50} , отриманим в трьох різних експериментах. Як зазначається в Таблиці 13, ADC4
- 10 продемонстрував цитотоксичність, яка є подібною до тієї, що демонструється вихідним лікарським засобом 2 тільки в HER2-позитивних клітинах. Однак, в HER2 негативних клітинах така токсичність є значно нижчою: майже в 14 разів нижча відповідно до коефіцієнта селективності, отриманого шляхом ділення середніх значень IC_{50} в HER2-негативних клітинах щодо в HER2-позитивних клітинах. Ця селективність приводить до висновку, що кон'югат ADC4
- 15 діє через взаємодію антитіла з мембранно-асоційованим HER2-рецептором на пухлинних клітинах, з подальшою внутрішньоклітинною доставкою цитотоксичного лікарського засобу.

Таблиця 13

In vitro активність ADC4

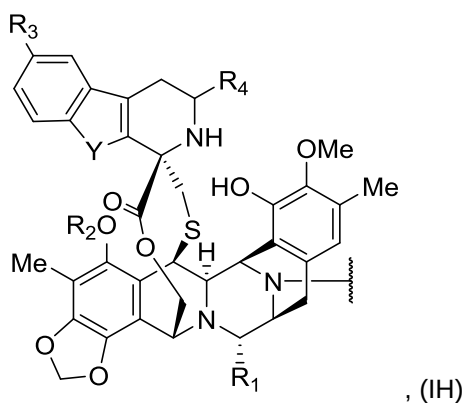
	HER2-позитивний		HER2 негативний		IC_{50} в HER2+ (сер. геом.)	IC_{50} в HER2- (сер. геом.)	Коефіцієнт селективності
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC_{50} (мкг/мл)	3,10E-01	6,30E-01	7,00E+00	5,40E+00	4,42E-01	6,15E+00	13,91
IC_{50} (M)	2,07E-09	4,20E-09	4,67E-08	3,60E-08	2,95E-09	4,10E-08	

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишку кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$, при цьому:

- 25 D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (IH):



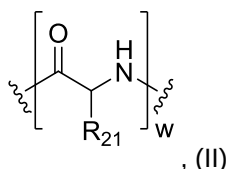
де:

- 30 хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або до (L) ;
Y являє собою -NH- або -O-;
 R_1 являє собою -OH або -CN;
 R_2 являє собою -C(=O) R_a -групу;
35 R_3 являє собою водень або -OR_b-групу;
 R_4 є вибраним з водню та -CH₂OH;
 R_a являє собою незаміщений C₁-C₆алкіл; та
 R_b являє собою незаміщений C₁-C₆алкіл;
X є подовжувальною групою, вибраною з:

-COO-(C₁-C₆алкілен)NH-;
 -COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;
 -COO-(C₁-C₆алкілен)NH-COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;
 -COCH₂NH-COCH₂-NH-;

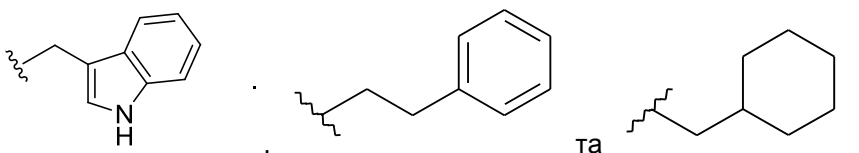
5 -COCH₂NH-;
 -COO-(C₁-C₆алкілен)S-;
 -COO-(C₁-C₆алкілен)NHCO(C₁-C₆алкілен)S-;

Т є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₆алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₆алкілен)-[O-(C₂-C₆алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₆алкілен)-[O-(C₂-C₆алкілен)]-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 25;
 (AA)_w являє собою формулу (II):



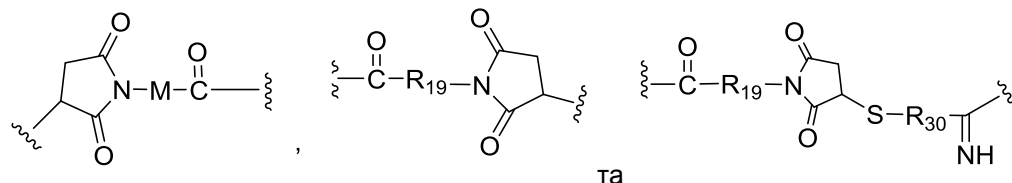
де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагмента лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера L (хвиляста лінія праворуч); та

R₂₁ в кожному випадку є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, фенілу, циклогексилу,



та w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6;

L являє собою лінкерну групу, вибрану з групи, яка складається з:



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b (хвиляста лінія ліворуч);

R₁₉ являє собою незаміщений -C₁-C₁₂алкілен-;

R₃₀ являє собою -C₁-C₆алкілен-;

M є вибраним з групи, яка складається з -C₁-C₆алкілену- та -C₁-C₆алкілен-(C₃-C₈карбоцикло)-;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою анти-HER2 антитіло, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)] і фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

2. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, де R₄ являє собою водень.

3. Кон'югат лікарського засобу за п. 1 або 2, де Y являє собою -NH-.

4. Кон'югат лікарського засобу за п. 1 або 2, де Y являє собою -O-.

5. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-4, де R₁ являє собою -OH.

6. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-4, де R₁ являє собою -CN.

7. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-6, де R₂ являє собою -C(=O)R_a-групу, в якій R_a є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.

8. Кон'югат лікарського засобу за п. 7, де R₂ являє собою ацетил.

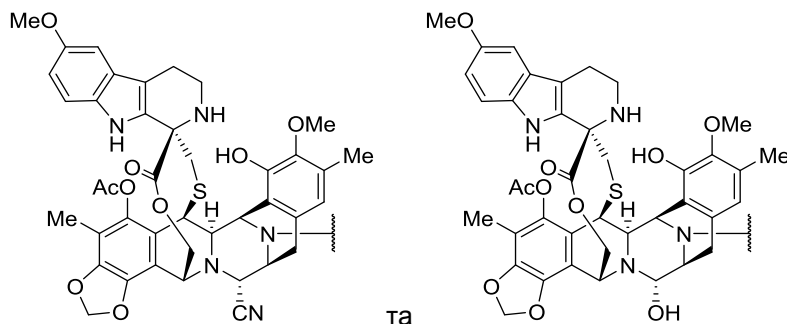
9. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-8, де R_3 являє собою водень або -OR_b, при цьому R_b є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.

5 10. Кон'югат лікарського засобу за п. 9, де R_3 являє собою водень.

11. Кон'югат лікарського засобу за п. 9, де R_3 являє собою -OR_b, при цьому R_b є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.

10 12. Кон'югат лікарського засобу за п. 11, де R_3 являє собою метокси.

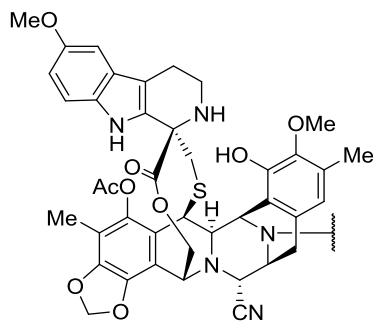
13. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, де D являє собою сполуку формул:



де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

15

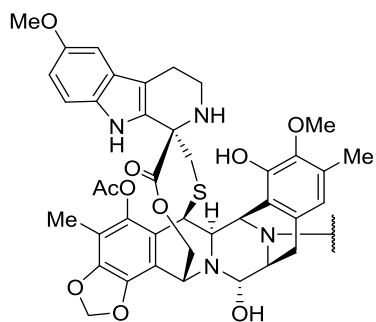
14. Кон'югат лікарського засобу за п. 13, де D являє собою сполуку формули:



20

де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

15. Кон'югат лікарського засобу за п. 13, де D являє собою сполуку формули:

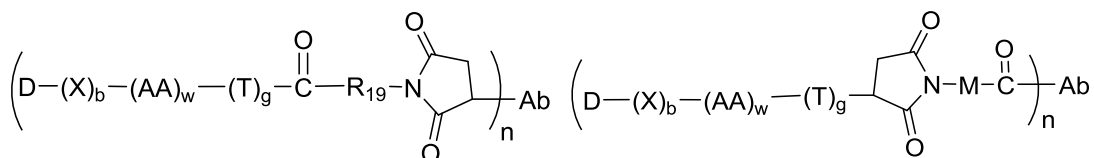


25

де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

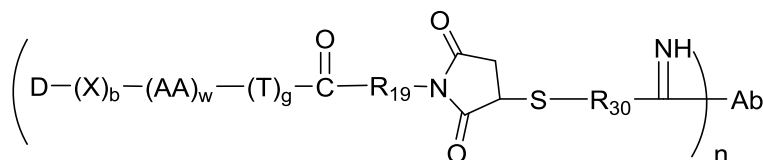
16. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-15, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):

30



(IV)

(V)



(VI)

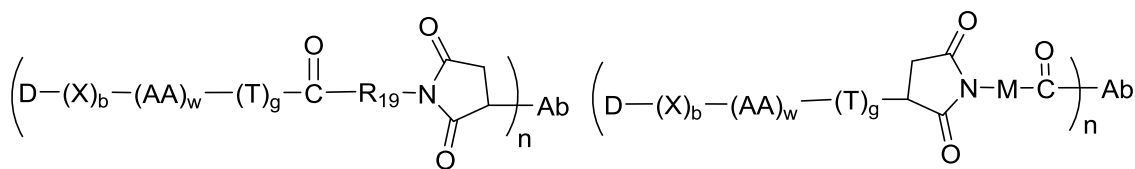
де:

5 X, T, AA, w, b, g, D, Ab та n є такими, як визначається у п. 1;

R₁₉ являє собою незаміщений -C₁-C₈алкілен-;R₃₀ являє собою -C₂-C₄алкіленову групу; таM являє собою незаміщений -C₁-C₃алкілен-(C₅-C₇карбоцикло)-.

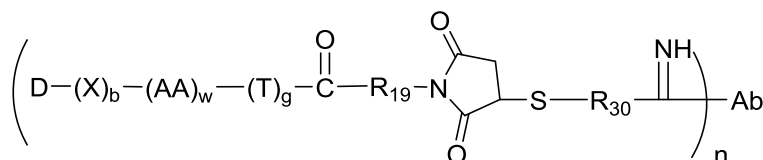
17. Кон'югат лікарського засобу за п. 16, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):

10



(IV)

(V)



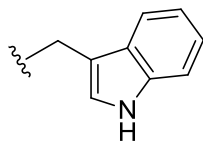
(VI)

де:

15 X, T, AA, w, b, g, D, Ab та n є такими, як визначається у п. 1;

R₁₉ являє собою незаміщену -C₁-C₆алкіленову групу-;R₃₀ являє собою -C₂-C₄алкіленову групу; таM являє собою -C₁-C₃алкілену-(C₅-C₇карбоцикло)-.18. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де (AA)_w являє собою формулу (II), де:

20

R₂₁ в кожному випадку є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-

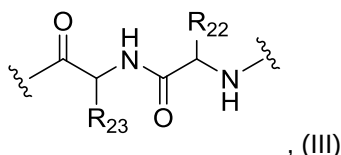
бутилу, бензилу,

, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂; та

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6.

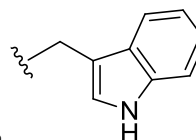
25

19. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-17, де w являє собою 0 або 2, та, коли w являє собою 2, то (AA)_w являє собою формулу (III):



де:

- 5 хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагмента лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера L (хвиляста лінія праворуч);



R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂.

- 10 20. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-19, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

-COO-(C₂-C₄алкілен)NH-;

-COO-CH₂-незаміщений фенілен-NH-;

-COO-(C₂-C₄алкілен)NH-COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;

- 15 -COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COO-(C₂-C₄алкілен)S-;

-COO-(C₂-C₄алкілен)NHCO(C₁-C₃алкілен)S-;

та

b являє собою 0 або 1, переважно 1.

- 20 21. Кон'югат лікарського засобу за п. 20, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

-COO-CH₂-незаміщений фенілен-NH-;

-COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-незаміщений фенілен-NH-;

-COO(CH₂)₃NH-;

- 25 -COO(CH₂)₃-S-;

-COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; та

b являє собою 0 або 1, переважно 1.

22. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-21, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₄алкілен)NH-, -CO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10; та g являє собою 0 або 1.

- 30 23. Кон'югат лікарського засобу за п. 22, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₄алкілен)NH-, -CO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 5; та g являє собою 0 або 1.

24. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-23, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), де:

R₁ являє собою CN або OH;

R₂ являє собою ацетил;

- 40 R₃ являє собою водень або метокси, більш переважно метокси;

R₄ являє собою водень або -CH₂OH; та

Y являє собою -NH- або -O-.

25. Кон'югат лікарського засобу за п. 24, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), де:

- 45 R₁ являє собою CN;

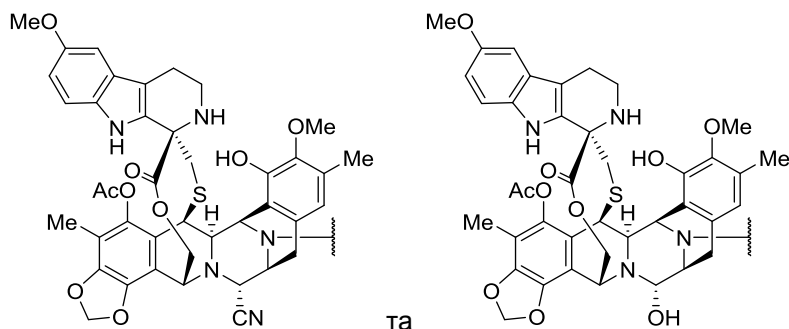
R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою метокси;

R₄ являє собою водень; та

Y являє собою -NH- або -O-, переважно -NH-.

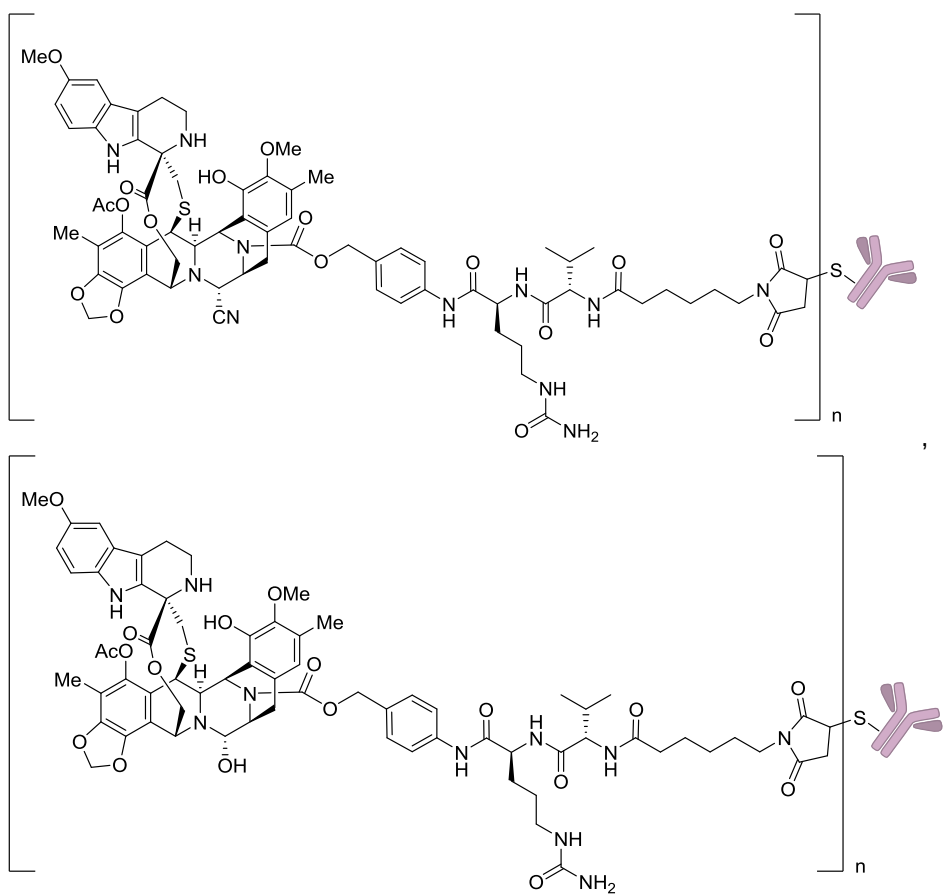
- 50 26. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-25, де D є вибраним з:



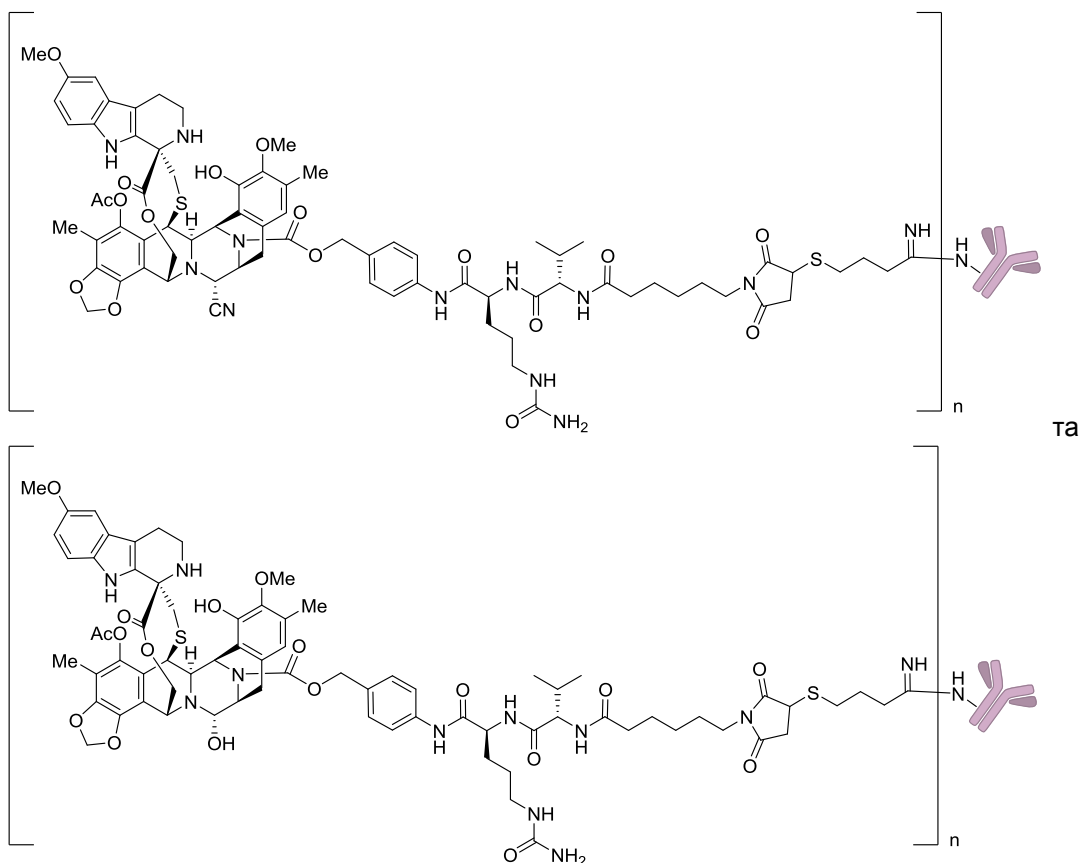
де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

27. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-26, де фрагмент Ab являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

28. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, який являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, вибраний з групи, яка складається з:



10



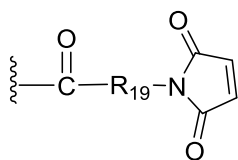
де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4 або 5, та

- 5 кожен з та являє собою анти-HER2 антитіло, зокрема, трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

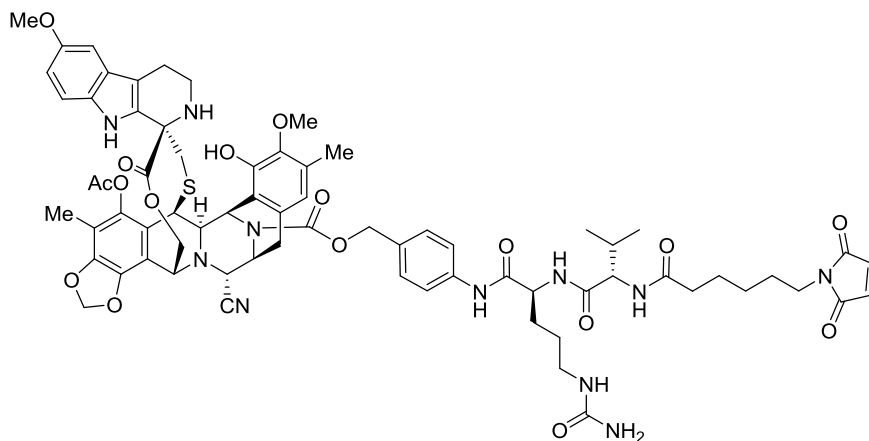
29. Кон'югат лікарського засобу за п. 28, де кожен з та являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

- 10 30. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, який являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб у виділеній або очищеній формі.

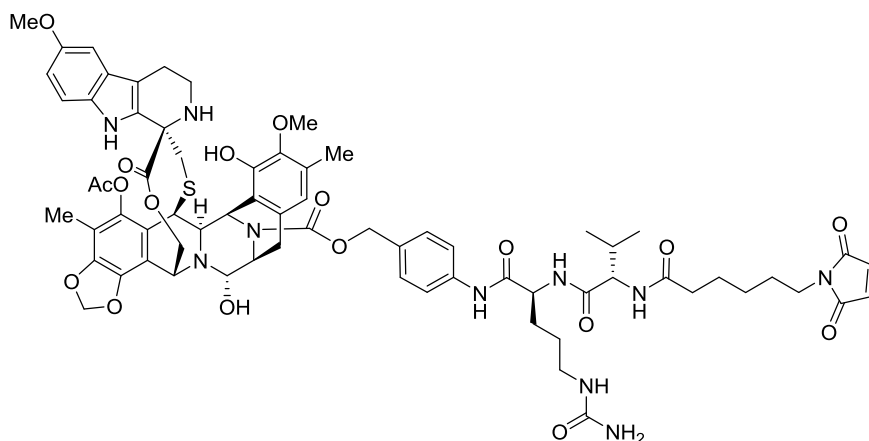
31. Сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, де:
 L_1 являє собою лінкер формули:



- 15 де:
хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D;
 R_{19} являє собою $-C_1-C_{12}$ алкілен-;
 b являє собою ціле число 0 або 1;
20 g являє собою ціле число 0 або 1;
 w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6;
де для сполуки формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$;
кожен з D, R_x , X, AA та T є таким, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-29.
32. Сполука формули $D-X-(AA)_w-(T)_g-L_1$ за п. 31, вибрана з:



та



- 5 33. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де $b+g+w \neq 0$.
34. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де $b+w \neq 0$.
35. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де, коли $w \neq 0$, то b дорівнює 1.
36. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де коли w являє собою 0, то b дорівнює 1.
- 10 37. Сполука за п. 31, де $b+g+w \neq 0$.
38. Сполука за п. 31, де $b+w \neq 0$.
39. Сполука за п. 31, де коли $w \neq 0$, то b дорівнює 1.
40. Сполука за п. 31, де, коли w являє собою 0, то b дорівнює 1.
- 15 41. Фрагмент D лікарського засобу, як описується в будь-якому одному з пп. 1-15, для застосування як корисного навантаження в кон'югаті антитіло-лікарський засіб.
42. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 для застосування як лікарського засобу в лікуванні захворювання на рак та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунка, раку товстої та прямої кишки, раку
- 20 молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрія, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи та лімфоми.
43. Кон'югат лікарського засобу для застосування за п. 42, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний
- 25 NSCLC, HER2-позитивний рак шлунка, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрія, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників,
- 30 зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунка, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.
44. Фармацевтична композиція, що містить кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 та фармацевтично прийнятний носій.

45. Набір, що містить терапевтично ефективну кількість кон'югату лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 та фармацевтично прийнятний носій.

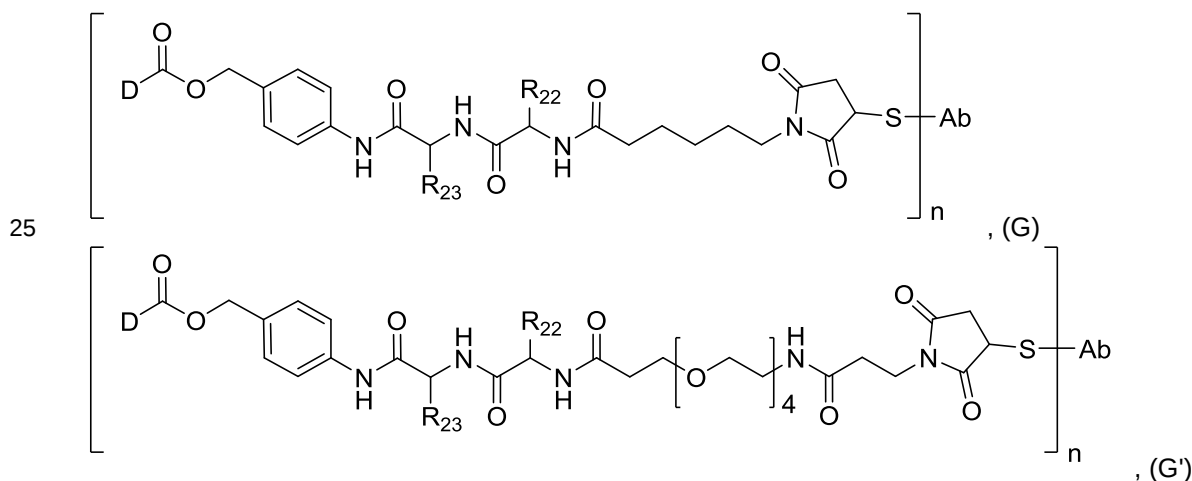
46. Набір за п. 45 для застосування в лікуванні захворювання на рак, та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрія, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

47. Набір за п. 46, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунка, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрія, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунка, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

48. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36, де n знаходиться в діапазоні 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; переважно 3, 4 або 5 або більш переважно 4.

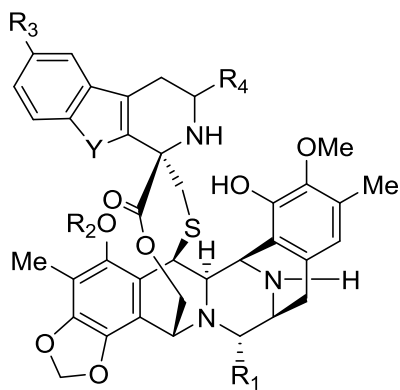
49. Спосіб отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36, за яким здійснюють кон'югування фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та лікарського засобу D, де Ab та D є такими, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-30 або 36.

50. Спосіб за п. 49 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (G) або (G'):

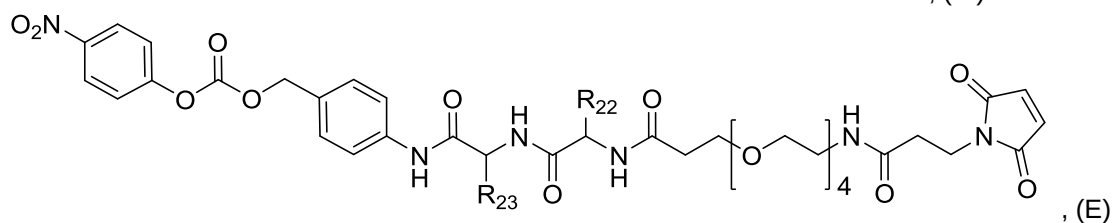
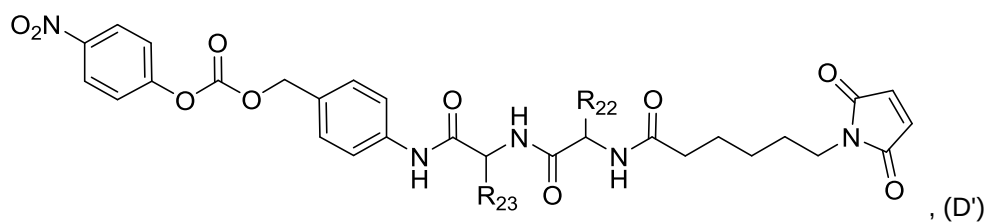


за яким здійснюють:

(i) взаємодію лікарського засобу D-Н формули (I_H)-Н:

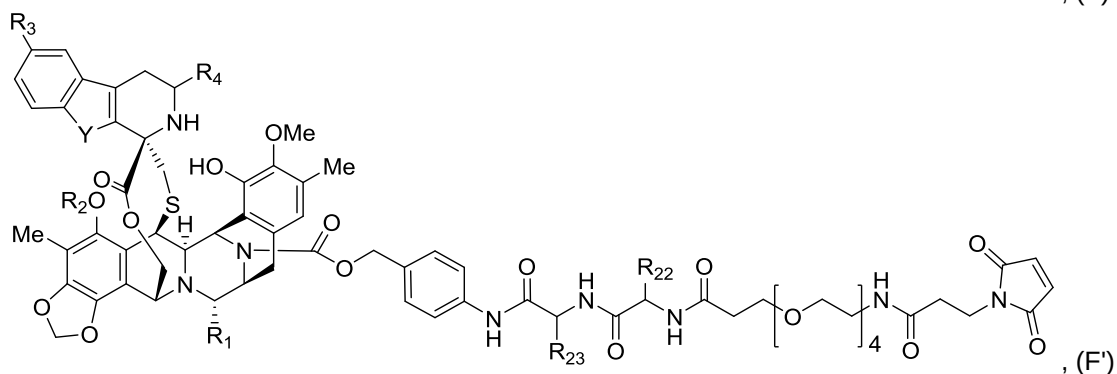
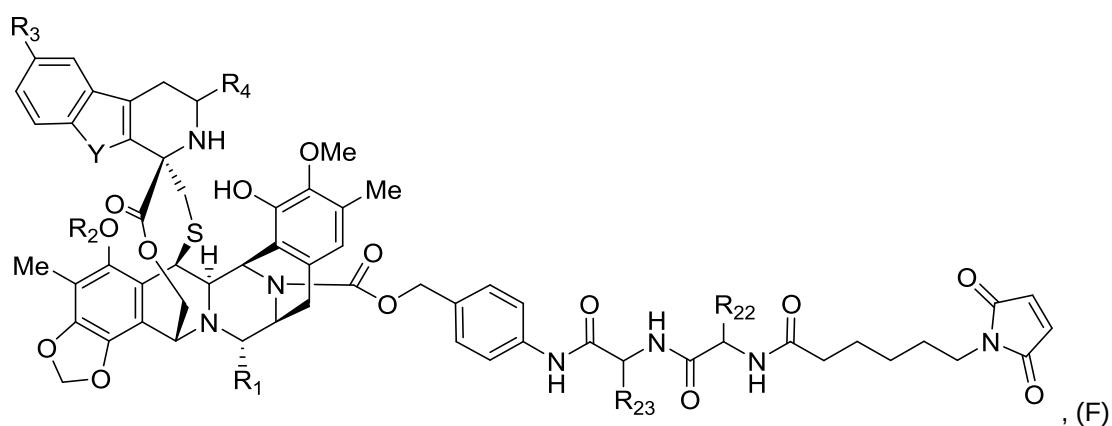


де замісники у визначенні (IH)-H є такими, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-29, зі сполукою формули (D') або (E):

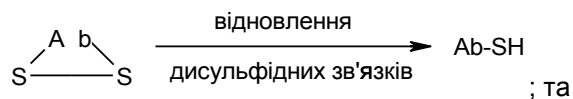


з отриманням сполуки формули (F) або (F'), відповідно:

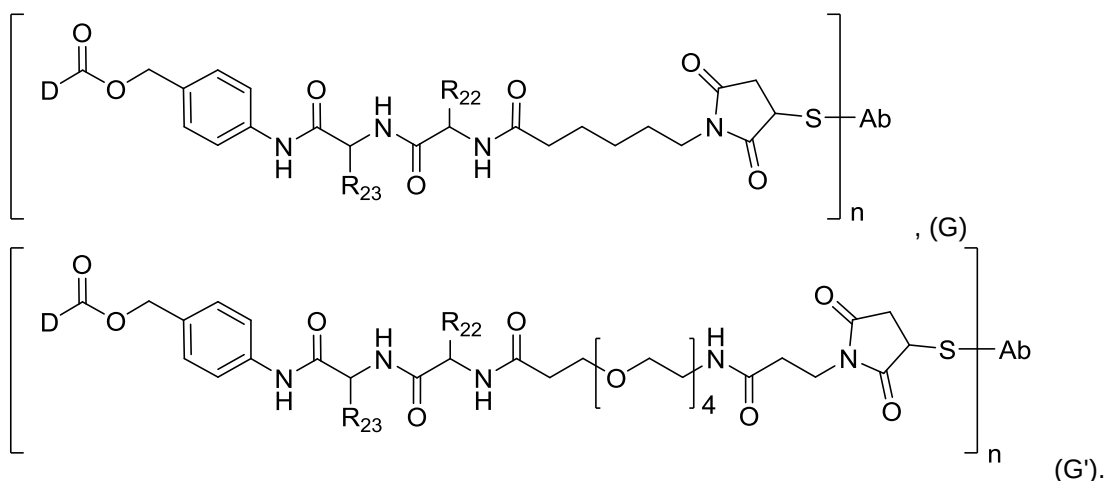
5



- 10 (ii) часткове відновлення одного або декількох дисульфідних зв'язків в антитілі, призначеному для кон'югування, з отриманням відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи:

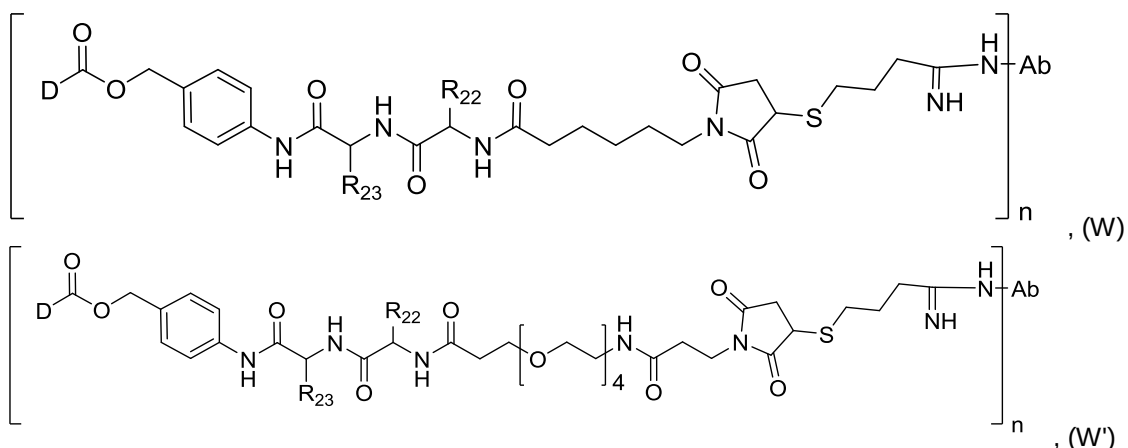


- 15 (iii) взаємодію частково відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи, зі сполукою формули (F) або (F'), отриманою на стадії (i), з отриманням бажаного кон'югату лікарський засіб-антитіло формули (G) або (G'), відповідно:



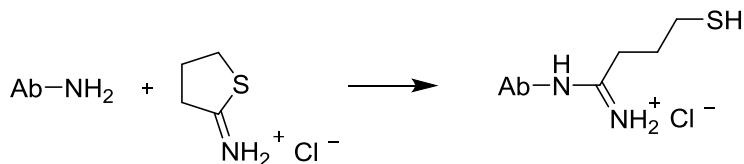
51. Спосіб за п. 50, де антитіло являє собою анти-HER2 антитіло, таке як трастузумаб, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, яке є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксietил]фосфін у гідрохлорид, найбільш переважно являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, який є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксietил]фосфін у гідрохлорид.

52. Спосіб за п. 49 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'):

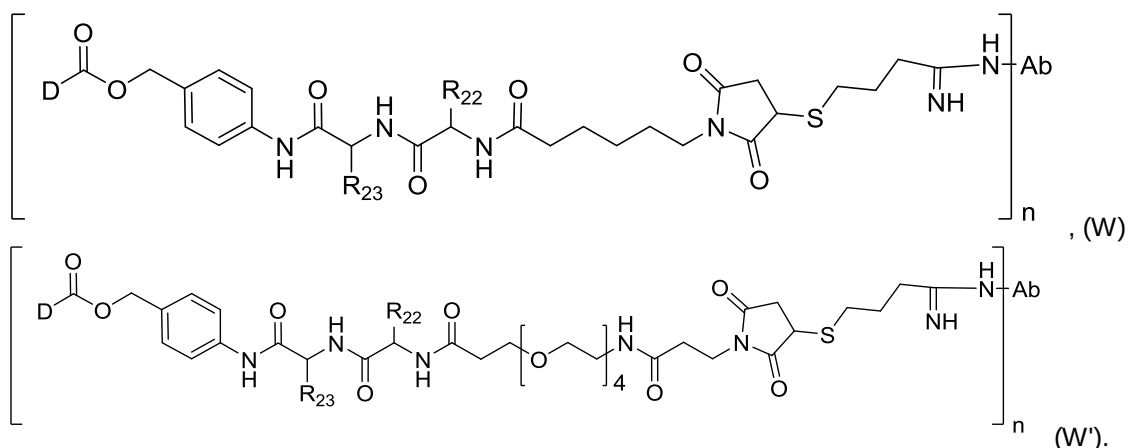


15 за яким здійснюють:

(i) взаємодію антитіла з 2-імінотіолану гідрохлоридом (реагентом Траута) з отриманням тіол-активованого антитіла:



(ii) взаємодію тіол-активованого антитіла зі сполукою формули (F) або (F'), з отриманням бажаного кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'), відповідно:



53. Спосіб за п. 52, де антитіло являє собою анти-HER2 антитіло, таке як трастузумаб, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, та найбільш переважно являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ФАРМА МАР, С.А.

<120> КОН'ЮГАТИ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ-АНТИТІЛО

<130> PC931363

<150> EP 20382320.8

<151> 2020-04-21

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Arg His Cys Leu

1 5

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

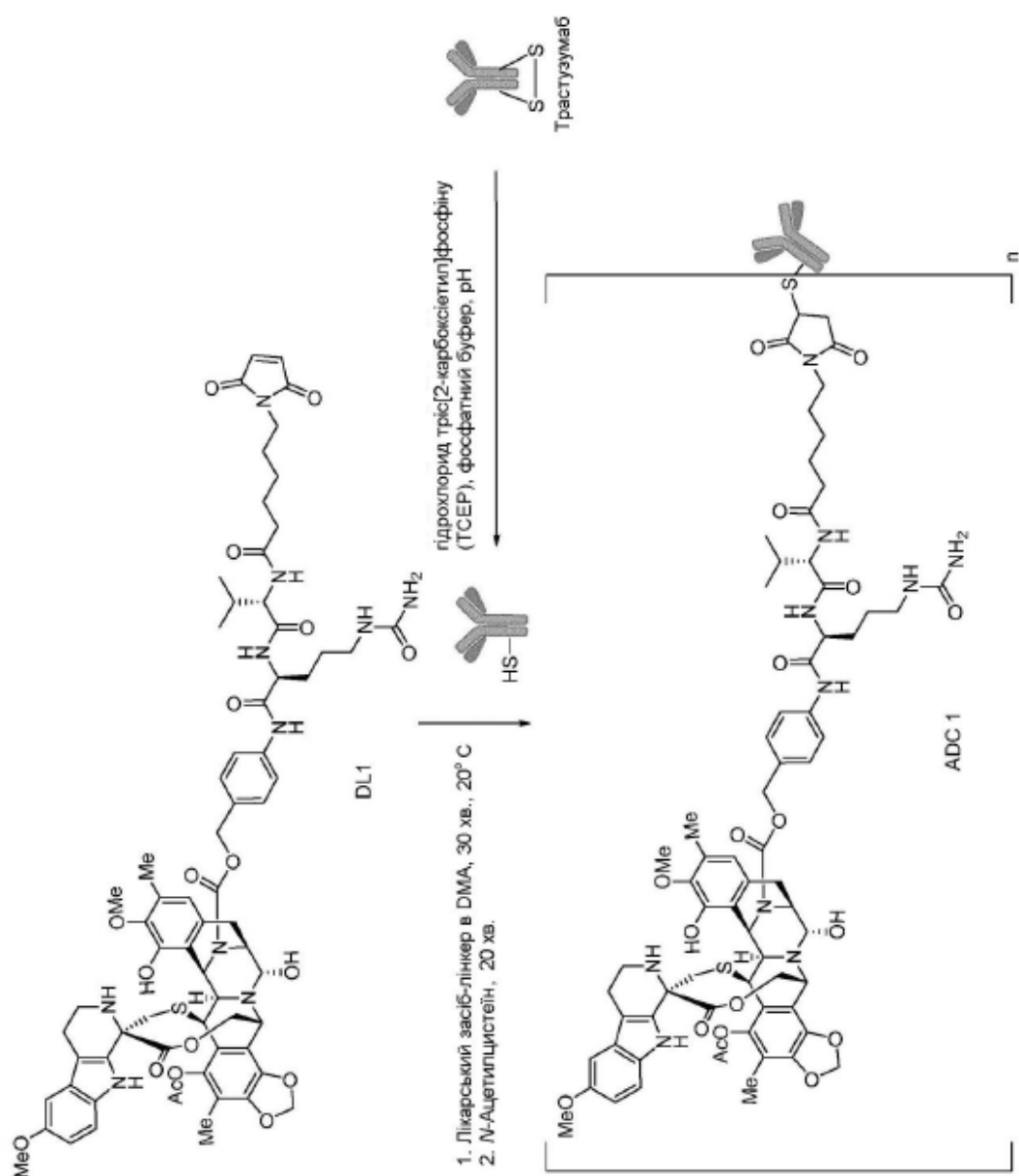
Gln Asn Gly Ser

1

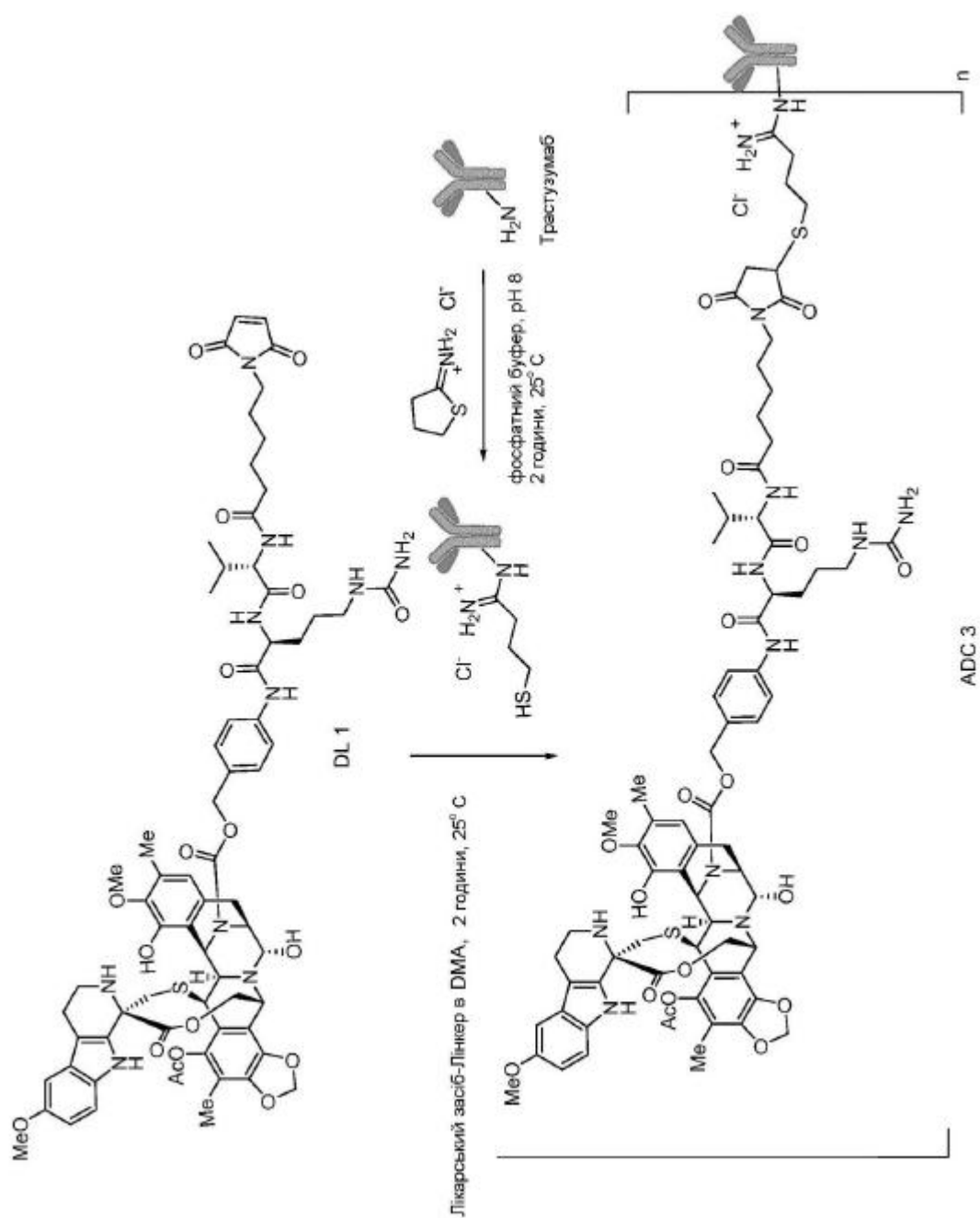
<210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly
 1 5 10



Фиг. 1



Фіг. 2