

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191874** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.09

(22) Дата подачи заявки
2020.01.03

(51) Int. Cl. *A61K 47/60* (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНЬЮГАТЫ АГОНИСТОВ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩЕГО РЕЦЕПТОРА

(31) 19150384.6; 19181817.8; 19206474.9

(32) 2019.01.04; 2019.06.21; 2019.10.31

(33) EP

(86) PCT/EP2020/050093

(87) WO 2020/141221 2020.07.09

(71) Заявитель:
**АСЦЕНДИС ФАРМА ОНКОЛОДЖИ
ДИВИЖН А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Спрогее Кеннетт, Ианг-Малтен
Ианг (DK), Лессманн Торбен, Бисек
Никола, Вайсброд Самуэль, Штарк
Зебастиан, Фойгт Тобиас (DE)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к конъюгату и его фармацевтически приемлемой соли, где указанный конъюгат является нерастворимым в воде и содержит фрагмент-носитель Z, с которым один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ конъюгированы, где каждый $-L^2-$ индивидуально представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент, каждый $-L^1-$ индивидуально представляет собой линкерный фрагмент, с которым $-D$ обратимо и ковалентно конъюгирован, и каждый $-D$ индивидуально представляет собой агонист паттерн-распознающего рецептора. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такой конъюгат, и к его применению для лечения нарушений пролиферации клеток, и к связанным аспектам.

A1

202191874

202191874

A1

Конъюгаты агонистов паттерн-распознающего рецептора

Описание

Настоящее изобретение относится к конъюгату и его фармацевтически приемлемой соли, где указанный конъюгат является нерастворимым в воде и содержит а фрагмент-носитель Z, с которым один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ конъюгированы, где каждый $-L^2$ -индивидуально представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент, каждый $-L^1$ -индивидуально представляет собой линкерный фрагмент, с которым $-D$ обратимо и ковалентно конъюгирован, и каждый $-D$ индивидуально представляет собой агонист паттерн-распознающего рецептора. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такой конъюгат и к их применению для лечения нарушений пролиферации клеток, а также к связанным аспектам.

Толл-подобный рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных рецепторов распознавания патогенов, которые играют решающую роль в активации как врожденного, так и адаптивного иммунитета. На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано по меньшей мере 13 различных TLR. TLR -1, -2, -4, -5 и -6 расположены на поверхности клеток, в то время как TLR-3, -7, -8 и -9 расположены в эндосомных компартментах с их лиганд-связывающими доменами, обращенными к просвету везикулы.

TLR связывают лиганды, происходящие из патогенов и злокачественных клеток, называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), которые после связывания запускают пути NF- κ B и фактора ответа интерферона (IRF), приводящие к продукции провоспалительных цитокинов (например, IFN- α , IFN- β , IL -1 β , IL-6, TNF α), хемокинов (например, RANTES, MIP1 α , MIP1 β) и экспрессии иммуностимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40) дендритными клетками (например, DC) и другими антигенпрезентирующими клетками, как например, макрофагами. TLR имеют решающее значение для стимуляции

созревания DC, захвата и презентации антигена, привлечения иммунных клеток и дифференцировки CD4⁺ Т-клеток и контроля регуляторных Т (Treg) клеток (Iwasaki & Medzhitov, Nat Immunol. 2004 Oct, 5(10): 987-995).

Существует много известных лигандов для каждого TLR, особенно потому, что небольшие синтетические молекулы, которые могут активировать TLR, активно разрабатываются и широко используются в терапевтических целях. Например, имиквимод и резиквимод, которые могут активировать TLR-7 и TLR-7/8, соответственно, были тщательно изучены в доклинических и клинических исследованиях на предмет их противовирусного и противоракового действия.

В зависимости от терапевтических целей лиганды TLR вводили разными путями, например, системно, перорально или внутривенно, или местно, путем местного нанесения крема, подкожной инъекции или внутриопухолевой инъекции. Эффективность, токсичность, биодоступность и другие фармакокинетические параметры сильно различаются в зависимости от пути введения (Engel *et al.*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 Mar, 4(2): 275–289).

Отсутствие клинической противоопухолевой эффективности и опухолецентрических иммунологических эффектов после системного введения агонистов TLR может быть связано с неспособностью нацелить лекарственное средство на предполагаемый сайт действия. Поскольку эти лекарственные средства предназначены для положительного влияния на иммунный ответ в сайте опухоли, системное распространение может служить только для усиления глобальных побочных эффектов из-за системного воздействия активного лекарственного средства, ограничивая при этом биодоступность активного соединения в среде опухоли, что исключает возможность надежного противоопухолевого эффекта (Engel *et al.*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 Mar, 4(2): 275–289).

Были предприняты попытки внутриопухолевой инъекции агонистов TLR с использованием липидирования или различных методов составления, включая суспендирование активного лекарственного средства в масляной среде,

смешивание с биоматериалами или конъюгирование с полимерами для продления воздействия на ткань опухоли данного лекарственного средства TLR. Распространение этих растворимых агонистов TLR из опухоли может привести к значительному системному воздействию. Кроме того, частое внутриопухолевое введение этих соединений необходимо для длительного непрерывного воздействия на опухолевую ткань лекарственных средств TLR, что делает эффективную терапию агонистами TLR непрактичной или невыполнимой для пациентов.

Хотя были предприняты значительные усилия по разработке новых и улучшенных агонистов TLR, которые преодолевают один или несколько из вышеупомянутых недостатков, остается потребность в идентификации более эффективных агонистов TLR. Кроме того, остается потребность в модификации схем лечения агонистами TLR таким образом, чтобы они преодолевали недостатки соединений предшествующего уровня техники и связанных с ними методологий лечения, а также обеспечивали благоприятный противоопухолевый ответ и снижали нежелательные явления, связанные с системным воздействием.

Таким образом, существует потребность в более эффективном лечении.

Задача настоящего изобретения состоит в по меньшей мере частичном преодолении вышеописанных недостатков.

Эта задача решается конъюгатом и его фармацевтически приемлемой солью, где указанный конъюгат является нерастворимым в воде и содержит фрагмент-носитель Z, с которым один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ конъюгированы, где

каждый $-L^2$ -индивидуально представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент,

каждый $-L^1$ -индивидуально представляет собой линкерный фрагмент, с которым D обратимо и ковалентно конъюгирован, и

каждый -D индивидуально представляет собой агонист паттерн-распознающего рецептора (PRRA).

Неожиданно было обнаружено, что конъюгаты согласно настоящему изобретению могут использоваться как отдельные иммунотерапевтические средства (т.е. как моноиммунотерапевтические средства), или, в другом аспекте, могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими агентами, которые обеспечивают эффективные схемы лечения агонистами TLR. Кроме того, используя Конъюгат или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению обеспечивают высокие локальные концентрации PRRA в течение длительного периода времени, сохраняя при этом системные концентрации PRRA на низком уровне, что сводит к минимуму побочные эффекты.

В контексте настоящего изобретения используемые термины имеют следующие значения.

В контексте настоящего изобретения термин «агонист паттерн-распознающего рецептора» («PRRA») относится к молекуле, которая связывается с и активирует один или несколько рецепторов, ассоциированных с иммунными клетками, которые распознают молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), или молекулярные паттерны, связанные с повреждениями (DAMP), приводящие к активации иммунных клеток и/или воспалительным ответам, вызванным патогенами или повреждениями. PRR обычно экспрессируются клетками врожденной иммунной системы, например, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками (DC), нейтрофилами и эпителиальными клетками, а также клетками адаптивной иммунной системы.

В контексте настоящего изобретения термины «цитотоксический агент» и «химиотерапевтический агент» используются как синонимы и относятся к соединениям, которые токсичны для клеток, которые предотвращают клеточную репликацию или рост, что приводит к разрушению/гибели клеток. Примеры цитотоксических агентов включают химиотерапевтические агенты и токсины, как,

например, низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их синтетические аналоги и производные.

В контексте настоящего изобретения термины «ингибитор иммунных контрольных точек» и «антагонист иммунных контрольных точек» используются как синонимы и относятся к соединениям, которые влияют на функцию или ингибируют связывание лигандов, которые индуцируют передачу сигналов через рецепторы, экспрессируемые клеточной мембраной, которые ингибируют функцию воспалительных иммунных клеток при активации рецептора. Такие соединения могут, например, быть биологическими соединениями, например, антителами, нанотелами, протелами, антикалинами или циклическими пептидами или низкомолекулярными ингибиторами.

В контексте настоящего изобретения термин «агонист иммунных контрольных точек» относится к соединениям, которые прямо или косвенно активируют рецепторы, экспрессируемые клеточной мембраной, которые стимулируют функцию воспалительных иммунных клеток при активации рецептора.

В контексте настоящего изобретения термины «мультиспецифические» и «мультиспецифические лекарственные средства» относятся к соединениям, которые одновременно связываются с двумя или более разными антигенами и могут опосредовать антагонистическую, агонистическую или специфическую антигенсвязывающую активность зависимым от мишени образом.

В контексте настоящего изобретения термин «конъюгат антитело-лекарственное средство» (ADC) относится к соединениям, обычно состоящим из антитела, связанного с биологически активной цитотоксической нагрузкой, радиотерапевтического средства или другого лекарственного средства, предназначенного для доставки цитотоксических агентов в среду опухоли. ADC особенно эффективны для снижения опухолевой нагрузки без значительной системной токсичности и могут действовать для повышения эффективности

иммунного ответа, индуцированного антителами ингибиторами контрольных точек.

В контексте настоящего изобретения термин «радионуклеотиды» относится к радиоактивным изотопам, которые испускают ионизирующее излучение, приводящее к разрушению/гибели клеток. Радионуклеотиды, конъюгированные с нацеленными на опухоль носителями, называют «нацеленными радионуклеотидными терапевтическими средствами».

В контексте настоящего изобретения термин «ингибитор репарации повреждений ДНК» относится к лекарственному средству, которое нацелено на элементы репарации повреждений ДНК, как, например, например, CHK1, CHK2, ATM, ATR и PARP. Некоторые виды рака более восприимчивы к нацеливанию на эти пути из-за существующих мутаций, как, например, пациенты с мутацией BRCA1 к ингибиторам PARP из-за концепции синтетической летальности.

В контексте настоящего изобретения термин «ингибитор метаболизма опухоли» относится к соединению, которое препятствует функции одного или нескольких ферментов, экспрессируемых в среде опухоли, которые продуцируют промежуточные продукты метаболизма, которые могут ингибировать функцию иммунных клеток.

В контексте настоящего изобретения термин «ингибитор протеинкиназы» относится к соединениям, которые ингибируют активность одной или нескольких протеинкиназ. Протеинкиназы представляют собой ферменты, фосфорилирующие белки, которые, в свою очередь, могут модулировать функцию белков. Понятно, что ингибитор протеинкиназы может нацеливаться на более чем одну киназу, и любая классификация ингибиторов протеинкиназы, используемая в настоящем документе, относится к основной или наиболее охарактеризованной мишени.

В контексте настоящего изобретения термин «агонист хемокинового рецептора и хемоаттрактантного рецептора» относится к соединениям, которые активируют хемокиновые или хемоаттрактантные рецепторы, подмножество рецепторов,

связанных с G-белком, или G-белок-связанных-подобных рецепторов, которые экспрессируются на большом количестве клеток и в первую очередь участвует в контроле подвижности клеток (хемотаксис или хемокинез). Эти рецепторы также могут участвовать в процессах, не связанных с миграцией клеток, например, в ангиогенезе, созревании клеток или воспалении.

В контексте настоящего изобретения термин «агонист цитокиновых рецепторов» относится к растворимым белкам, которые контролируют активацию и пролиферацию иммунных клеток. Цитокины включают, например, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и фактор некроза опухоли.

В контексте настоящего изобретения термин «агонист рецептора смерти» относится к молекуле, которая способна индуцировать проапоптотическую передачу сигнала через один или несколько рецепторов смерти, как, например, DR4 (TRAIL-R1) или DR5 (TRAIL-R2). Агонист рецептора смерти может быть выбран из группы, состоящей из антител, лигандов смерти, цитокинов, векторов, экспрессирующих агонист рецептора смерти, пептидов, низкомолекулярных агонистов, клеток (например, стволовых клеток), экспрессирующих агонист рецептора смерти, и лекарственных средств, вызывающих экспрессию лигандов смерти.

В контексте настоящего изобретения термин «антигенпрезентирующая клетка» или «APC» относится к клетке, как, например, макрофаг, В-клетка или дендритная клетка, которая презентует процессированные антигенные пептиды через молекулы МНС класса II к рецептору Т-клетки. на CD4 Т-клетках. APC может быть идентифицирована специалистом в данной области с использованием фенотипических методов, например, проточной цитометрии. Фенотипические маркеры, используемые для идентификации APC, различаются в зависимости от вида и ткани, но могут включать маркеры поверхности миелоидных или дендритных клеток (например, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD33, CD34, Ly6C, Ly6G, GR -1, F4/80) или В маркеры клеточной поверхности (например, CD19, CD20, B220).

В контексте настоящего изобретения термин «МНСII» относится к классу молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), обычно обнаруживаемых только на антигенпрезентирующих клетках, как например, миелоидные клетки, дендритные клетки и В-клетки. МНСII презентует процессированные антигенные пептиды рецептору Т-клеток на Т-клетках CD4. Экспрессия МНСII может быть измерена специалистом в данной области техники с использованием методов профилирования экспрессии белков, например, проточной цитометрии. Изменения в экспрессии МНСII можно определить путем анализа изменений сигнала средней интенсивности флуоресценции МНСII или процента клеток, положительных для МНСII, в конкретной представляющей интерес субпопуляции клеток.

В контексте настоящего изобретения термин «Т-клетки» относится к типу иммунных клеток, которые играют центральную роль в адаптивном иммунном ответе. Т-клетки отличаются от других иммунных клеток наличием Т-клеточного рецептора $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ (TCR) на их клеточной поверхности. Т-клетки также экспрессируют CD3 -белковый комплекс, важный для передачи сигналов TCR. $\alpha\beta$ Т-клетки можно разделить на дважды негативные субпопуляции CD4, CD8 или CD4/CD8. Из-за высокой поверхностной плотности CD4 и CD8 на CD4 + и CD8 + Т-клетках, CD4 и CD8 по отдельности часто можно использовать для идентификации CD4+ и CD8+ Т-клеток соответственно. После активации посредством распознавания TCR родственного антигена, представленного молекулами МНС, Т-клетки могут созревать и делиться с образованием эффекторных Т-клеток или Т-клеток памяти. Т-клетки памяти представляют собой субпопуляцию Т-клеток, которые ранее встречались и ответили на свой родственный антиген. Такие Т-клетки могут распознавать патогенные антигены, как, например, антигены, полученные из бактерий или вирусов, а также антигены, связанные с раком. Специалист в данной области техники может идентифицировать Т-клетки с использованием фенотипических методов, например, проточной цитометрии. Фенотипические маркеры, используемые для идентификации Т-клеток, обычно консервативны у млекопитающих и включают CD3, TCR α , TCR β , TCR δ , CD4 и CD8. Фенотипические маркеры, используемые для идентификации Т-клеток памяти, могут варьироваться в зависимости от типа

и ткани, но могут включать маркеры клеточной поверхности, такие как, например, CD45RO, LY6C, CD44 и CD95.

В контексте настоящего изобретения термин «внутриклеточное введение» относится к типу введения, например, местной инъекции, лекарственного средства в представляющую интерес ткань, как, например, внутриопухолевые, внутримышечные, субдермальные или подкожные инъекции или инъекции в нормальную ткань или рядом с ней или больную ткань или орган.

В контексте настоящего изобретения термин «внутриопухолевое введение» относится к способу введения, при котором лекарственное средство вводят непосредственно в опухолевую ткань. Термин «внутриопухолевое введение» может согласно определенному варианту осуществления также относиться к введению до или после резекции в ложе опухоли или на нем. Когда граница опухоли четко не определена, также понятно, что внутриопухолевое введение включает введение в ткань, прилегающую к опухолевым клеткам («перипухолевое введение»). Иллюстративные опухоли для внутриопухолевого введения представляют собой солидные опухоли и лимфомы, которые более подробно описаны в другом месте в настоящем документе. Введение может происходить посредством инъекций, включая внутримышечные и подкожные инъекции.

В контексте настоящего изобретения термин «исходная ткань» относится к образцу ткани, взятому из области, подлежащей лечению, или прилегающей к ней, до лечения. Например, биопсия ткани, подлежащей лечению, может быть взята непосредственно перед лечением. Понятно, что не всегда возможно взять контрольный образец из соответствующей области до лечения, поэтому термин «исходная ткань» может также относиться к необработанной контрольной ткани, которая может быть взята из сопоставимого места у того же животного или может быть взята из сопоставимого положения у другого животного того же вида. Понятно, что термин «животное» также охватывает человека и согласно определенному варианту осуществления означает мышь, крысу, не относящихся к человеку приматов или человека.

В контексте настоящего изобретения термин «противоопухолевая активность» означает способность подавлять рост опухоли, т.е. подавление роста опухоли или стаза опухоли, или способность вызывать уменьшение размера опухоли, т.е. регресс опухоли. Согласно определенному варианту осуществления термин также относится к способности снижать скорость роста опухоли на по меньшей мере 20%, как например, на по меньшей мере 25%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 35%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 45% или на по меньшей мере 50%. Противоопухолевую активность можно определить путем сравнения средних относительных объемов опухолей между контролем и условиями лечения. Относительные объемы индивидуальных опухолей (отдельные RTV) для дня «х» можно рассчитать путем деления абсолютного объема индивидуальной опухоли в день «х» (T_x) после начала лечения на абсолютный объем индивидуальной опухоли той же самой опухоли в день начала лечения (T_0) и умножения на 100:

$$RTV_x [\%] = \frac{T_x}{T_0} \times 100$$

Противоопухолевая активность согласно определенным вариантам осуществления может наблюдаться от 7 до 21 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 7 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 8 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 9 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 10 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 11 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 12 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 13 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 14 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления

противоопухолевая активность наблюдается 15 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 16 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 17 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 18 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 19 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 20 дней после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления противоопухолевая активность наблюдается 21 день после начала лечения. Понятно, что эти временные точки показывают самый ранний момент времени, в который противоопухолевая активность наблюдается.

Размер опухоли, указанный в мм^3 , может быть измерен физически путем измерения длины (L), измеренной в мм, и ширины (W), измеренной в мм, опухоли, которая может включать введенные опухоли и невведенные опухоли. Объем опухоли может быть определен такими методами, как, например, ультразвуковой визуализацией, магнитно-резонансной томографией, сканированием компьютерной томографии или приблизительно с использованием уравнения $V = \frac{1}{2} \times (L \times W^2)$, где V означает объем опухоли. Опухолевую нагрузку, т.е. общее количество раковых клеток у индивидуума, также можно измерить в случае экспериментальной модели опухоли, которая экспрессирует репортер, например, люциферазный фермент или флуоресцентный белок или другой поддающийся измерению белок или фермент, путем измерения репортерного элемента, т.е. люминесценции или флуоресценции, или экспрессированного репортерного белка или ферментного продукта как меры общего количества присутствующих опухолевых клеток и общего размера опухоли. Последние репортерные модели могут быть полезны для опухолей, которые трудно измерить на поверхности животных (т.е. ортотопических опухолей). Понятно, что в целом термин «животное» также охватывает человека и согласно определенному варианту осуществления означает мышь, крысу, не относящихся к человеку приматов и человека.

В контексте настоящего изобретения термин «локальное воспаление» относится к воспалению, которое ограничено областью рядом с местом введения конъюгата согласно настоящему изобретению. Конкретный размер области воспаления будет зависеть от количества вводимого агониста, скорости диффузии в ткани, времени, в которое измеряется сигнал после инъекции, скорости поглощения лекарственного средства соседними клетками и частоты клеток, отвечающих на паттерн-распознающий рецептор на и вокруг обработанного участка, но обычно его можно обнаружить на расстоянии, в 2 раза превышающем радиус (r) от места инъекции в любом направлении, где r -расстояние в сантиметрах (см), рассчитанное из объема (V) инъецируемого конъюгата в кубических сантиметрах (см^3) в соответствии с уравнением сфероида $V = \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi r^3$. Например, если в данную ткань вводится $0,5 \text{ см}^3$ конъюгата, образец ткани массой п меньшей мере $0,025 \text{ г}$, взятый в пределах $0,98 \text{ см}$ в любом направлении от места инъекции, показывает измеримый воспалительный сигнал. В объеме, в 2 раза превышающем r , необходимо взять образцы ткани для определения наличия определенного набора маркеров воспаления. Однако это не означает, что указанные маркеры воспаления за пределами объема, в 2 раза превышающего r , не могут быть активированы по меньшей мере в 1,5 раза. В целом интенсивность воспаления уменьшается с увеличением расстояния от места введения. Однако специалист в данной области техники понимает, что обеспечение внешней границы такого локализованного воспаления неосуществимо, поскольку степень воспаления зависит от различных факторов, как, например, тип опухоли. В любом случае, специалист в данной области техники легко сможет отличить локальное воспаление от системного.

В контексте настоящего изобретения термин «нерастворимый в воде» относится к соединению, менее 1 г которого можно растворить в одном литре воды при 20°C с образованием гомогенного раствора. Соответственно, термин «растворимый в воде» относится к соединению, 1 г или более которого можно растворить в одном литре воды при 20°C с образованием гомогенного раствора.

В контексте настоящего изобретения термин «лекарственное средство» относится к веществу, используемому в лечении, излечении, профилактике или диагностике

заболевания или используемому иным образом для улучшения физического или психического пациента. Если лекарственное средство конъюгировано с другой составляющей, фрагмент полученного продукта, происходящий из лекарственного средства, называется «фрагментом лекарственного средства».

Любая ссылка в данном документе на биологическое лекарственное средство, т.е. лекарственное средство, произведенное, извлеченное из или полусинтезированное из биологических источников, как, например, белковое лекарственное средство, также охватывает биоаналогичные варианты указанного лекарственного средства.

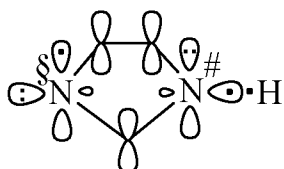
Понятно, что конъюгаты согласно настоящему изобретению являются пролекарствами.

В контексте настоящего изобретения термин «пролекарство» относится к фрагменту лекарственного средства, обратимо и ковалентно связанному со специализированной защитной группой через обратимый линкерный фрагмент пролекарства, который представляет собой линкерный фрагмент, содержащий обратимую связь с фрагментом лекарственного средства, и где специализированная защитная группа изменяет или устраняет нежелательные свойства в исходной молекуле. Это также включает усиление желаемых свойств лекарственного средства и подавление нежелательных свойств. Специализированная нетоксичная защитная группа может также называться «носителем», как например, Z. Пролекарство высвобождает обратимо и ковалентно связанный фрагмент лекарственного средства в форме соответствующего лекарственного средства. Другими словами, пролекарство представляет собой конъюгат, содержащий фрагмент лекарственного средства, который ковалентно и обратимо конъюгирован с фрагмент-носителем через обратимый линкерный фрагмент, например, $-L^1-$, где ковалентная и обратимая конъюгация носителя с обратимым линкерным фрагментом происходит либо напрямую, либо через спейсер, например, $-L^2-$. Обратимый линкер может также называться «обратимый линкер пролекарства». Такой конъюгат может высвобождать ранее конъюгированный фрагмент лекарственного средства в

форме свободного лекарственного средства, и в этом случае обратимый линкер или обратимый линкер пролекарства является бесследным линкером.

В контексте настоящего изобретения термин «свободная форма» лекарственного средства означает лекарственное средство в его немодифицированной фармакологически активной форме.

В контексте настоящего изобретения термин “ π -электронная пара-норный гетероароматический N-содержащий фрагмент” относится к фрагменту, который после расщепления связи между -D и -L¹ приводит к лекарственному средству D-H, и где фрагмент лекарственного средства -D, и аналогично соответствующий DH содержит по меньшей мере один, как, например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять гетероароматических атомов азота, которые отдают π -электронную пару ароматической π -системе. Примеры химических структур, содержащих такие гетероароматические азоты, которые отдают π -электронную пару ароматической π -системе, включают без ограничения пиррол, пиразол, имидазол, изоиндазол, индол, индазол, пурин, тетразол, триазол и карбазол. Например, в имидазольном кольце ниже гетероароматический азот, который отдает π -электронную пару ароматической π -системе, отмечен «#»:



π -электронная пара-норные гетероароматические атомы азота не содержат гетероароматических атомов азота, которые отдают только один электрон (т.е. не пару π -электронов) ароматической π -системе, как, например, азот, который отмечен «§» в указанной выше кольцевой структуре имидазола. Лекарственное средство D-H может существовать в одной или нескольких таутомерных формах, как например, с одним атомом водорода, перемещающимся по меньшей мере между двумя гетероароматическими атомами азота. Во всех таких случаях линкерный фрагмент ковалентно и обратимо присоединен к

гетероароматическому азоту, который отдает π -электронную пару ароматической π -системе.

В контексте настоящего изобретения термин «спейсер» относится к фрагменту, который соединяет по меньшей мере два других фрагмента друг с другом.

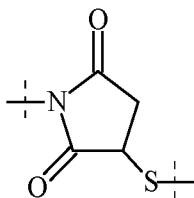
В контексте настоящего изобретения термин «обратимый», «обратимо», «разлагаемый» или «разлагаемо» в отношении присоединения первого фрагмента ко второму фрагменту означает, что связь, которая соединяет указанный первый и второй фрагменты, может расщепляться в физиологических условиях, которые представляют собой водный буфер при pH 7.4, 37 °C, с периодом полужизни от одного дня до трех месяцев, как например от двух дней до двух месяцев, как например от трех дней до одного месяца. Такое расщепление согласно определенным вариантам осуществления является неферментативным. Соответственно, термин «стабильный» в отношении присоединения первого фрагмента ко второму фрагменту означает, что связь, которая соединяет указанные первый и второй фрагменты, проявляет период полужизни более трех месяцев в физиологических условиях.

Как применяется в настоящей заявке, термин “реагент” означает химическое соединение, которое содержит по меньшей мере одну функциональную группу для реакции с функциональной группой другого химического соединения или лекарственного средства. Понятно, что лекарственное средство, содержащее функциональную группу, также представляет собой реагент.

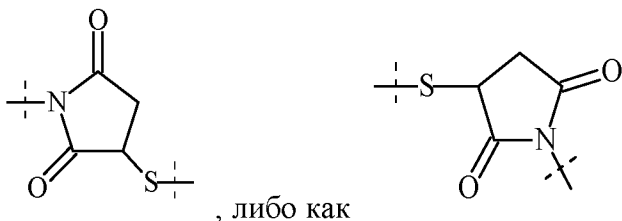
Как применяется в настоящей заявке, термин “фрагмент” означает часть молекулы, в которой отсутствует один или более атомов по сравнению с соответствующим реагентом. Если, например, реагент формулы “H-X-H” реагирует с другим реагентом и становится частью продукта реакции, соответствующий фрагмент продукта реакции имеет структуру “H-X-” или “-X-”, где каждый “-” обозначает присоединение к другому фрагменту. Соответственно, биологически активный фрагмент, такой как антибиотический

фрагмент, высвобождается из обратимой связи в качестве лекарственного средства, такого как антибиотическое лекарственное средство.

Понятно, что если обеспечивается химическая структура группы атомов, и если эта группа атомов присоединяется к двум фрагментам или прерывает фрагмент, указанная химическая структура может быть присоединен к двум фрагментам в любой ориентации, если иного не указано. Например, фрагмент “-C(O)N(R¹)-” может быть присоединен к двум фрагментам или прерывать фрагмент либо как “-C(O)N(R¹)-”, либо как “-N(R¹)C(O)-”. Подобным образом, фрагмент



может быть присоединен к двум фрагментам или прерывать фрагмент либо как



Термин “замещенный”, как применяется в настоящей заявке, означает, что один или более атомов водорода молекулы или фрагмента замещены другим атомом или группой атомов, которые обозначаются как “заместитель”.

В контексте настоящего изобретения термин “замещенный” согласно определенным вариантам осуществления относится к фрагменту, выбранному из группы, состоящей из галогена, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила и C₂₋₅₀ алкинила, где -T⁰, C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил и

C_{2-50} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{x2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил и C_{2-50} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T^0$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2N(R^{x3})$ -, $-S(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{x3})$ -, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ -, и $-OC(O)N(R^{x3})$ -,

$-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T^0$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где $-T^0$, C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил и C_{2-50} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{x2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил и C_{2-50} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T^0$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2N(R^{x3})$ -, $-S(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{x3})$ -, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ -, и $-OC(O)N(R^{x3})$ -,

каждый T^0 независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8-11-ти членного гетеробифциклила, где каждый T^0 независимо необязательно замещен одним или более $-R^{x2}$, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-R^{x2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, оксо ($=O$), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-R^{x3}$, $-R^{x3a}$, $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$, $-R^{x4b}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления максимум 6 - Н атомов необязательно замещенной молекулы независимо замещены заместителем, например, 5 - Н атомов независимо замещены заместителем, 4 - Н атома независимо замещены заместителем, 3 - Н атома независимо замещены заместителем, 2 - Н атома независимо замещены заместителем, или 1 - Н атом замещен заместителем.

Используемый здесь термин «гидрогель» означает гидрофильную или амфифильную полимерную сеть, состоящую из гомополимеров или сополимеров, которая нерастворима из-за наличия гидрофобных взаимодействий, водородных связей, ионных взаимодействий и/или ковалентных химических поперечных связей. Сшивки обеспечивают структуру и физическую целостность сети. Согласно определенным вариантам осуществления гидрогель нерастворим из-за наличия ковалентных химических поперечных связей.

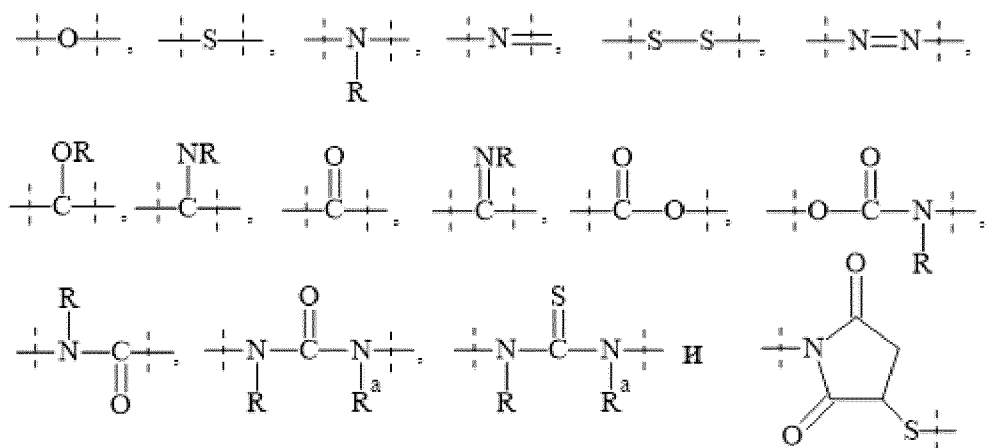
Используемый здесь термин «сшивающий агент» относится к фрагменту, который является связью между различными элементами гидрогеля, например, между двумя или более фрагментами основной цепи или между двумя или более нитями гиалуроновой кислоты.

Как применяется в настоящей заявке термин “около” в комбинации с числовым значением применяется для указания на диапазон в интервале и включая числовое значение плюс и минус не более 25% от указанного числового значения, как например не более плюс и минус 20% от указанного значения и как например не более плюс и минус 10% от указанного значения. Например, фраза “около 200” применяется для обозначения диапазона в интервале и включая 200 +/- 25%, т.е. в интервале и включая 150 - 250, предпочтительно 200 +/-20%, т.е. в интервале и включая 160 - 240, даже более предпочтительно в интервале и включая 200 +/- 10%, т.е. в интервале и включая 180- 220. Понятно, что процент, приведенный как “около 50%” не означает “50% +/- 25%”, т.е. в интервале и включая 25 - 75%, но “около 50%” означает в интервале и включая 37,5 – 62,5%, т.е. плюс и минус 25% от числового значения, которое равно 50.

Как применяется в настоящей заявке, термин «полимер» означает молекулу, содержащую повторяющиеся структурные единицы, т.е. мономеры, связанные химическими связями линейным, кольцевым, разветвленным, сшитым или дендримерным образом или их комбинацией, которая может быть синтетического или биологического происхождения или комбинацией обоих. Мономеры могут быть идентичными, и в этом случае полимер является гомополимером, или могут быть разными, и в этом случае полимер является гетерополимером. Гетерополимер также может называться «сополимером» и включает, например, чередующиеся сополимеры, в которых чередуются мономеры разных типов, периодические сополимеры, в которых мономеры разных типов расположены в повторяющейся последовательности, статистические сополимеры, в которых мономеры разных типов расположены беспорядочно, блок-сополимеры, в которых блоки различных гомополимеров, состоящие только из одного типа мономеров, связаны ковалентной связью, и градиентные сополимеры, в которых состав различных мономеров постепенно изменяется вдоль полимерной цепи. Понятно, что полимер может также содержать один или более других фрагментов, таких как, например, одна или более функциональных групп. Термин «полимер» также относится к пептиду или белку, даже если боковые цепи отдельных аминокислотных остатков могут быть разными. Понятно, что для ковалентно сшитых полимеров, таких как гидрогели, нельзя обеспечить значимые диапазоны молекулярной массы.

Как применяется в настоящей заявке, термин «полимерный» означает реагент или фрагмент, содержащий один или более полимеров или полимерных фрагментов. Полимерный реагент или фрагмент может необязательно также содержать один или более других фрагментов, которые согласно определенным вариантам осуществления, выбраны из группы, состоящей из:

- C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила, C₂₋₅₀ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8 -11-ти членного гетеробикаклила, фенила, нафтила, инденила, инданила и тетралинила,
- точек разветвления, таких как -CR<, >C< или -N<, и
- связей, выбранных из группы, состоящей из



где

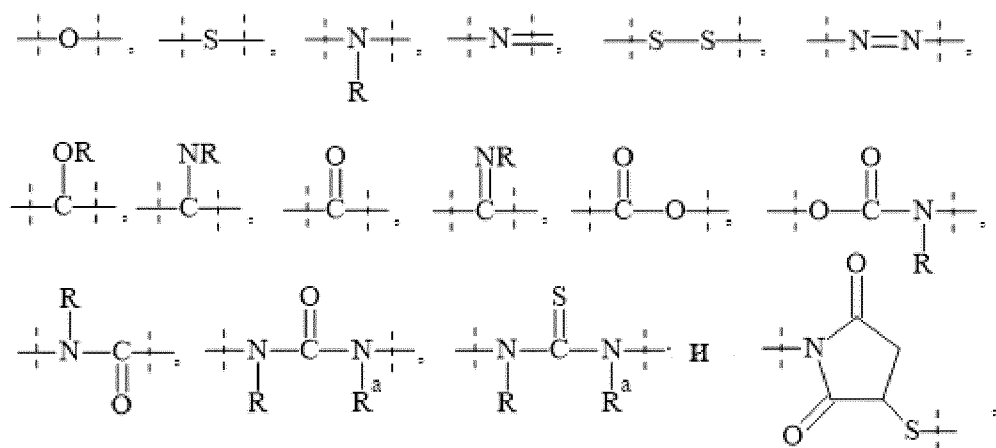
пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части фрагмента или реагента, и

-R, и -R^a независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила, и

где фрагменты и связи необязательно дополнительно замещены.

Согласно определенным вариантам осуществления полимерный реагент или фрагмент может необязательно также содержать один или более других фрагментов, которые согласно определенным вариантам осуществления выбраны из группы, состоящей из:

- C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила, C₂₋₅₀ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8 -11-ти членного гетеробикаклила, фенила, нафтила, инданила, инданила и тетралинила, и
- связей, выбранных из группы, состоящей из



где

пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части фрагмента или реагента, и

-R, и -R^a независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила, и

где фрагменты и связи необязательно дополнительно замещены.

Специалист в данной области понимает, что продукты полимеризации, полученные из реакции полимеризации, не все имеют одинаковую молекулярную массу, а скорее имеют молекулярно- массовое распределение. Следовательно, диапазоны молекулярных масс, молекулярные массы, диапазоны количества мономеров в полимере и количества мономеров в полимере, как применяется в настоящей заявке, относятся к среднечисловой молекулярной массе и среднему числу мономеров, т.е. к среднему арифметическому молекулярной массы полимера или полимерного фрагмента и среднему арифметическому числа мономеров полимера или полимерного фрагмента.

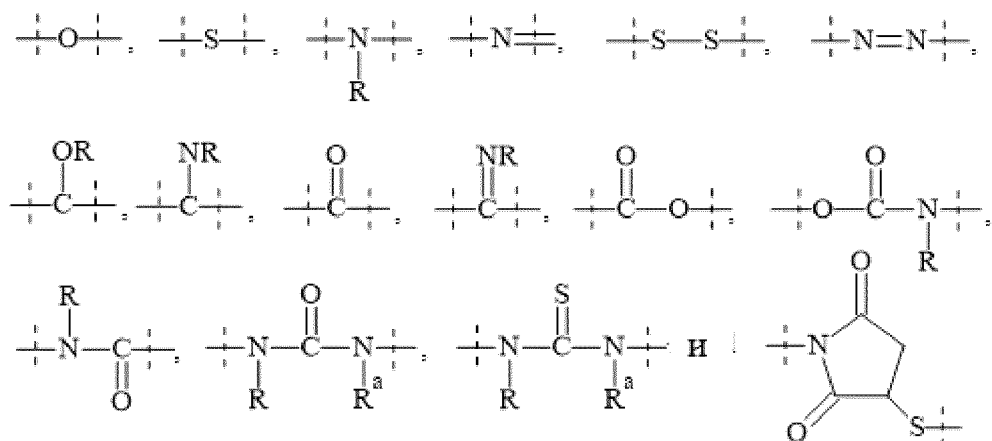
Соответственно, в полимерном фрагменте, содержащем “х” мономерных единиц, любое целое число, приведенное для “х”, поэтому соответствует

арифметическому среднему числу мономеров. Любой диапазон целых чисел, приведенный для “х”, обеспечивает диапазон целых чисел, в котором лежит арифметическое среднее число мономеров. Целое число для “х”, приведенное как “около х”, означает, что арифметические средние числа мономеров лежат в диапазоне целых чисел $x \pm 25\%$, как например, $x \pm 20$ и, как например, $x \pm 10\%$.

Как применяется в настоящей заявке, термин “среднечисловая молекулярная масса” означает обычное среднее арифметическое молекулярных масс отдельных полимеров.

Как применяется в настоящей заявке, термин “на основе ПЭГ” в отношении фрагмента или реагента означает, что указанный фрагмент или реагент содержит ПЭГ. Предпочтительно, фрагмент или реагент на основе ПЭГ содержит по меньшей мере 10% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 20% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 30% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 40% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 50% (мас./мас.), как например по меньшей мере 60 (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 70% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 80% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 90% (мас./мас.) ПЭГ, как например по меньшей мере 95% (мас./мас.) ПЭГ. Оставшиеся массовые проценты фрагмента или реагента на основе ПЭГ составляют другие фрагменты, как например выбранные из группы, состоящей из:

- C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, 8 -11-ти членного гетеробиицикла, фенила, нафтила, инданила, инданила и тетралинила, и
- Связей, выбранных из группы, состоящей из



где

пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части фрагмента или реагента, и

-R, и -R^a независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H и C₁₋₆ алкила, и

где фрагменты и связи необязательно дополнительно замещены.

Термины “на основе поли(алкиленгликоля)”, “на основе поли(пропиленгликоля)” и “на основе гиалуроновой кислоты” применяются соответствующим образом.

Термин “прерванный” означает, что фрагмент вставлен между двумя атомами углерода или – если вставка находится на одном из концов фрагмента– между атомом углерода или гетероатомом и атомом водорода.

Как применяется в настоящей заявке, термин “C₁₋₄ алкил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленный или разветвленный алкильный фрагмент, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами неразветвленного или разветвленного C₁₋₄ алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор.-бутил и трет.-бутил. Когда два фрагмента молекулы связаны C₁₋₄ алкилом, примерами таких C₁₋₄ алкильных

групп являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Каждый водород C_{1-4} алкильного углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, C_{1-4} алкил может быть прерван одной или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ C_{1-6} алкил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленный или разветвленный алкильный фрагмент, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами неразветвленных или разветвленных C_{1-6} алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил и 3,3-диметилпропил. Когда два фрагмента молекулы связаны C_{1-6} алкильной группой, примерами таких C_{1-6} алкильных групп являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ и $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Каждый атом водорода при C_{1-6} атоме углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, C_{1-6} алкил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Соответственно, “ C_{1-10} алкил”, “ C_{1-20} алкил” или “ C_{1-50} алкил” означает алкильную цепь, имеющую от 1 до 10, от 1 до 20 или от 1 до 50 атомов углерода, соответственно, где каждый атом водорода при C_{1-10} , C_{1-20} или C_{1-50} атоме углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, C_{1-10} или C_{1-50} алкил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ C_{2-6} алкенил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленный или разветвленный углеводородный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами являются $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$. Когда два фрагмента молекулы связаны C_{2-6} алкенильной группой, тогда примером такого C_{2-6} алкенила является $-\text{CH}=\text{CH}-$. Каждый атом

водорода C_{2-6} алкенильного фрагмента может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, C_{2-6} алкенил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Соответственно, термины “ C_{2-10} алкенил”, “ C_{2-20} алкенил” или “ C_{2-50} алкенил” сам по себе или в комбинации означают неразветвленный или разветвленный углеводородный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, имеющий от 2 до 10, от 2 до 20 или от 2 до 50 атомов углерода, соответственно. Каждый атом водорода C_{2-10} алкенильной, C_{2-20} алкенильной или C_{2-50} алкенильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, C_{2-10} алкенил, C_{2-20} алкенил или C_{2-50} алкенил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ C_{2-6} алкинил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленный или разветвленный углеводородный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами являются $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$, $CH_2-CH_2-C\equiv CH$ и $CH_2-C\equiv C-CH_3$. Когда два фрагмента молекулы связаны алкинильной группой, тогда примером является $-C\equiv C-$. Каждый атом водорода C_{2-6} алкинильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, могут присутствовать одна или более двойных связей. Необязательно, C_{2-6} алкинил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Соответственно, как применяется в настоящей заявке, термин “ C_{2-10} алкинил”, “ C_{2-20} алкинил” и “ C_{2-50} алкинил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленный или разветвленный углеводородный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющий от 2 до 10, от 2 до 20 или от 2 до 50 атомов углерода, соответственно. Каждый атом водорода C_{2-10} алкинильной, C_{2-20} алкинильной или C_{2-50} алкинильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, могут присутствовать одна или более двойных связей. Необязательно, C_{2-10}

$$\begin{array}{c} \text{---}\text{O}\text{---}, \text{---}\text{S}\text{---}, \text{---}\underset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}, \text{---}\text{N}\text{=}, \text{---}\text{S}\text{---}\text{S}\text{---}, \text{---}\text{N}=\text{N}\text{---}, \\ \text{---}\overset{\text{OR}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}\text{---}, \text{---}\overset{\text{NR}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}\text{---}, \text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}\text{---}, \text{---}\overset{\text{NR}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}\text{---}, \text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}\text{O}\text{---}, \text{---}\text{O}\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}\underset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}, \\ \text{---}\underset{\text{O}}{\overset{\text{R}}{\text{N}}}\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}, \text{---}\underset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}\underset{\text{R}^a}{\text{N}}\text{---}, \text{---}\underset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{---}\underset{\text{R}^a}{\text{N}}\text{---} \text{H} \end{array}$$

пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части фрагмента или реагента, и

Как применяется в настоящей заявке, термин "C₃₋₁₀ циклоалкил" означает циклическую алкильную цепь, имеющую от 3 до 10 атомов углерода, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил. Каждый атом водорода C₃₋₁₀

циклоалкильного углерода может быть замещен заместителем, как определено выше. Термин " C_{3-10} циклоалкил" также включает мостиковые бициклы, такие как норборнан или норборнен.

Термин "8-30-ти членный карбополициклил" или "8-30-ти членный карбополицикл" означает циклический фрагмент из двух или более колец с 8 - 30 кольцевыми атомами, где два соседних кольца разделяют по мере один кольцевой атом, и которая может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным). Согласно одному варианту осуществления 8-30-ти членный карбополициклил означает циклический фрагмент из двух, трех, четырех или пяти колец. Согласно другому варианту осуществления 8-30-ти членный карбополициклил означает циклический фрагмент из двух, трех или четырех колец.

Как применяется в настоящей заявке, термин "3-10-ти членный гетероциклил" или "3-10-ти членный гетероцикл" означает кольцо с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевыми атомами, которое может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до четырех кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота. Примеры 3-10-ти членных гетероциклов включают, но без ограничения к этому, азиридин, оксиран, тиран, азиридин, оксирен, тиирен, азетидин, оксетан, тиетан, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиазол, пиазолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиадиазол, тиадиазолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, имидазолидин, пиазолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиадиазолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиазин, пиримидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тетразол, триазол, триазолидин, тетразолидин, диазепан, азепин или гомопиперазин.

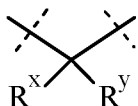
Каждый атом водорода 3-10-ти членного гетероцикла или 3-10-ти членной гетероциклической группы может быть замещен заместителем.

Как применяется в настоящей заявке, термин "8 -11-ти членный гетеробиицикл" или "8 -11-ти членный гетеробиицикл" означает гетероциклический фрагмент из двух колец с 8 -11 кольцевыми атомами, где по меньшей мере один кольцевой атом разделен между двумя кольцами, и который содержит до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до шести кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота. Примерами 8 -11-ти членного гетеробиицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, декагидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 8-11-ти членный гетеробиицикл также включает спиро- структуры из двух циклов, такие как 1,4- диокса-8-азаспиро[4.5]декан или мостиковые гетероциклы, такие как 8-аза- бицикло[3.2.1]октан. Каждый атом водорода 8 -11-ти членного гетеробиицикла или 8 -11-ти членного гетеробиицикла может быть замещен заместителем.

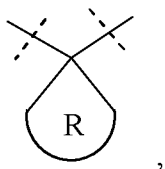
Подобным образом, термин "8-30-ти членный гетерополицикл" или "8-30-ти членный гетерополицикл" означает гетероциклический фрагмент из более чем двух колец с 8 - 30 кольцевыми атомами, как например, тремя, четырьмя или пятью кольцами, где два соседних кольца разделяют по мере один кольцевой атом, и который может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 10 кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)₂-),

кислорода и азота (включая $=N(O)-$), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота.

Понятно, что фраза “пара R^x/R^y , соединяется вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила или 3-10-ти членного гетероциклила” в отношении фрагмента структуры

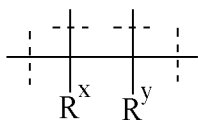


Означает, что R^x и R^y образуют следующую структуру:

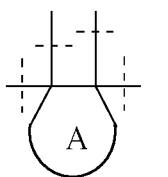


где R представляет собой C_{3-10} циклоалкил или 3-10-ти членный гетероциклил.

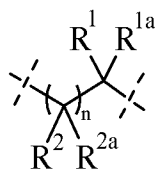
Также понятно, что фраза “пара R^x/R^y , соединяется вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием кольца A” в отношении фрагмента структуры



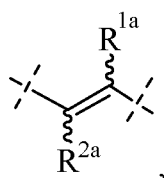
означает, что R^x и R^y образуют следующую структуру:



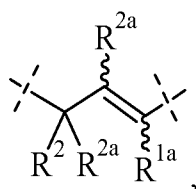
Понятно, что фраза “ $-R^1$ и соседний $-R^2$ образуют углерод- углеродную связь, при условии, что n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4” в отношении фрагмента структуры:



Означает, что, например, когда n представляет собой 1, $-R^1$ и соседний $-R^2$ образуют следующую структуру:

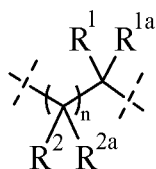


и, если, например, n представляет собой 2, R^1 и соседний $-R^2$ образуют следующую структуру:

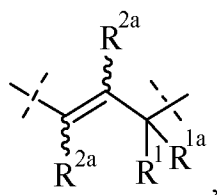


где волнистая связь означает, что $-R^{1a}$ и $-R^{2a}$ могут находиться либо на одной стороне двойной связи, то есть в цис- конфигурации, либо на противоположных сторонах двойной связи, то есть в транс- конфигурации, и где термин «соседний» означает, что $-R^1$ и $-R^2$ прикреплены к углеродным атомам, которые расположены один за другим.

Понятно, что фраза “два соседних $-R^2$ образуют углерод- углеродную связь, при условии, что n выбран из группы, состоящей из 2, 3 и 4” в отношении фрагмента структуры:



Означает, что, например, когда n представляет собой 2, два соседних $-R^2$ образуют следующую структуру:



где волнистая связь означает, что каждый $-R^{2a}$ могут находиться либо на одной стороне двойной связи, то есть в цис- конфигурации, либо на противоположных сторонах двойной связи, то есть в транс- конфигурации, и где термин «соседний» означает, что $-R^2$ прикреплены к углеродным атомам, которые расположены один за другим.

Понятно, что “N” в фразе “ π - электронная пара- норный гетероароматический N” относится к азоту.

Понятно, что “N⁺” в фразах “электрон-норный гетероароматический N⁺- содержащий фрагмент” и “присоединение к N⁺ в -D⁺” относится к положительно заряженному атому азота.

В контексте настоящего изобретения термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или иод. Согласно определенным вариантам осуществления галоген представляет собой фтор или хлор.

В контексте настоящего изобретения термин “ион щелочного металла” относится к Na⁺, K⁺, Li⁺, Rb⁺ и Cs⁺. Согласно определенным вариантам осуществления “ион щелочного металла” относится к Na⁺, K⁺ и Li⁺.

В контексте настоящего изобретения термин “ион щелочноземельного металла” относится к Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} и Ba^{2+} . Согласно определенным вариантам осуществления ион щелочноземельного металла представляет собой Mg^{2+} или Ca^{2+} .

Как применяется в настоящей заявке, термин “функциональная группа” означает группу атомов, которая может реагировать с другими группами атомов. Примерными функциональными группами являются карбоновая кислота, первичный амин, вторичный амин, третичный амин, малеимид, тиол, сульфоновая кислота, карбонат, карбамат, гидроксил, альдегид, кетон, гидразин, изоцианат, изотиоцианат, фосфорная кислота, фосфовая кислота, галоацетил, алкилгалогенид, акрилоил, арилфторид, гидроксилламин, дисульфид, сульфонамиды, серная кислота, винилсульфон, винилкетон, диазоалкан, оксиран и азиридин.

В случае, если конъюгаты согласно настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически применимые соли. Таким образом, конъюгаты согласно настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, как например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин, аминокислоты и соли четвертичного аммония, такие как тетрабутиламмоний или цетилтриметиламмоний. Конъюгаты согласно настоящему изобретению, содержащие одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и использоваться согласно настоящему изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфокилоту, п-толуолсульфокилоту, нафталинсульфокилоту,

щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалоиловую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту, трифторуксусную кислоту и другие кислоты, известные квалифицированным специалистам в данной области техники. Специалистам в данной области техники известно превращение основной группы в катион, такие как алкилирование аминной группы с получением положительно заряженной аммониевой группы и соответствующего противоиона соли. Если конъюгаты согласно настоящему изобретению одновременно содержат кислотные и основные группы, настоящее изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли могут быть получены обычными методами, которые известны специалисту в данной области, например, контактированием этих пролекарств с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионного или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли конъюгатов согласно настоящему изобретению, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят напрямую для использования в фармацевтических препаратах, но которые могут использоваться, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество, которое не наносит вред при введении пациенту и согласно определенным вариантам осуществления одобрено надзорным органом, таким как ЕМЕА (Европа) и/или FDA (США) и/или любым другим национальным надзорным органом для применения в отношении животных, как например в отношении человека.

Как применяется в настоящей заявке, термин "вспомогательное вещество" относится к разбавителю, вспомогательному средству или носителю, совместно с

которым вводится терапевтическое средство, как например лекарственное средство или пролекарство. Такое фармацевтическое вспомогательное вещество может представлять собой стерильную жидкость, такую как вода и масла, включая жидкости нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, включая, но без ограничения к этому, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, сезамовое масло и тому подобное. Вода является предпочтительным вспомогательным веществом, когда фармацевтическая композиция вводится перорально. Соляной раствор и водный раствор декстрозы являются предпочтительными наполнителями, когда фармацевтическая композиция вводится внутривенно. Соляные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно применяются в качестве жидких вспомогательных веществ для инъеклируемых растворов. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит, трегалозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицерин моностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, гиалуроновую кислоту, воду, этанол и тому подобное. Фармацевтическая композиция при желании может содержать также небольшие количества увлажняющих или эмульгирующих средств, pH-буферных средств, таких как, например, ацетат, сукцинат, трис, карбонат, фосфат, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо́кислота, MES (2-(N-морфолин)этансульфо́кислота) или может содержать детергенты, такие как Tween, полуксамеры, полуксамины, CHAPS, Igepal, или аминокислоты, такие как, например, глицин, лизин или гистидин. Такие фармацевтические композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, препаратов с замедленным высвобождением и тому подобное. Фармацевтическая композиция может иметь вид суппозитория, с традиционными связующими средствами и вспомогательными веществами, такими как триглицериды. Препарат для перорального введения может содержать стандартные вспомогательные вещества, такие как фармацевтические марки маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы, карбоната магния и т.д. Такие композиции содержат терапевтически эффективное количество лекарственного средства или фрагмента лекарственного средства, вместе с подходящим количеством вспомогательного вещества, так чтобы

получилась форма, подходящая для введения пациенту. Композиция должна соответствовать способу введения.

Используемый в контексте настоящего изобретения термин «пептид» относится к цепи, состоящей по меньшей мере из 2 и до включая 50 аминокислотных мономерных фрагментов, которые также упоминаются как «аминокислотные остатки», связанных пептидными (амидными) связями. Аминокислотные мономеры могут быть выбраны из группы, состоящей из протеиногенных аминокислот и непротеиногенных аминокислот и могут представлять собой D- или L- аминокислоты. Термин «пептид» также включает пептидомиметики, такие как пептоиды, бета- пептиды, циклические пептиды и депсипептиды, и охватывает такие пептидомиметические цепи, содержащие до и включая 50 мономерных фрагментов.

В контексте настоящего изобретения термин «белок» относится к цепи, состоящей из более чем 50 аминокислотных мономерных фрагментов, которые также могут называться «аминокислотными остатками», связанных пептидными связями, в которой предпочтительно не более 12000 аминокислотных мономеров связаны пептидными связями, как например не более чем 10000 аминокислотных мономерных фрагментов, не более чем 8000 аминокислотных мономерных фрагментов, не более чем 5000 аминокислотных мономерных фрагментов или не более чем 2000 аминокислотных мономерных фрагментов.

В общем, термины “содержит” или “содержащий” также охватывают “состоит из” или “состоящий из”.

Один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ ковалентно конъюгированы с Z. Согласно определенным вариантам осуществления один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ являются стабильно конъюгированными с Z. Если Z представляет собой гидрогель, понятно, что число фрагментов $-L^2-L^1-D$, конъюгированных с таким носителем- гидрогелем, является слишком большим, чтобы его указывать.

-D может быть выбран из группы, состоящей из агонистов Толл-подобного рецептора (TLR), NOD-подобных рецепторов (NLR), RIG-I-подобных рецепторов, цитозольных ДНК сенсоров, STING и рецепторов ароматических углеводов (AhR).

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист Толл-подобного рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой NOD-подобный рецептор. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой RIG-I-подобный рецептор. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой цитозольный ДНК сенсор. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой STING. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой рецептор ароматического углеводорода.

Если -D представляет собой агонист Толл-подобного рецептора, такие агонисты Толл-подобных рецепторов могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов TLR1/2, как например пептидогликаны, липопротеины, Pam3CSK4, Amplivant, SLP-AMPLIVANT, HESPECTA, ISA101 и ISA201, агонистов TLR2, как например LAM-MS, LPS-PG, LTA-BS, LTA-SA, PGN-BS, PGN-EB, PGN-EK, PGN-SA, CL429, FSL-1, Pam2CSK4, Pam3CSK4, зимозан, CBLB612, SV-283, ISA204, SMP105, убитый нагреванием *Listeria monocytogenes*, агонистов TLR3, как например поли(A:U), поли(I:C) (поли-ICLC), ринтатолимод, апоксим, IPH3102, поли-ICR, PRV300, RGCL2, RGIC.1, Рибоксим (RGC100, RGIC100), Рибоксол (RGIC50) и Рибоксон, агонистов TLR4, как например липополисахариды (LPS), нецептин-3, глюкопиранозиллипидный адъювант (GLA), GLA-SE, G100, GLA-AF, эталонный эндотоксин клинического центра (CCRE), монофосфорилированный липид А, grass MATA MPL, PEPA10, ONT-10 (PET-липид А, онкотиреон), G-305, ALD046, CRX527, CRX675 (RC527, RC590), GSK1795091, OM197MPAC, OM294DP и SAR439794, агонистов TLR2/4, как например липид А, OM174 и PGN007, агонистов TLR5, как например флагеллин, энтолимод, мобилан, протектан CBLB501, агонистов TLR6/2, как например диацилированные липопротеины, диацилированные липопептиды, FSL-1, MALP-2 и CBLB613, агонистов TLR7, как например CL264, CL307, имиквимод (R837),

TMX-101, TMX-201, TMX-202, TMX302, гардиквимод, S- 27609, 851, UC- IV150, 852A (3M- 001, PF- 04878691), локсорибин, полиуридиловая кислота, GSK2245035, GS- 9620, RO6864018 (ANA773, RG7795), RO7020531, изаторибин, AN0331, ANA245, ANA971, ANA975, DSP0509, DSP3025 (AZD8848), GS986, MBS2, MBS5, RG7863 (RO6870868), сотиримод, SZU101 и TQA3334, агонистов TLR8, как например ssPolyUridine, ssPHK40, TL8-506, XG -1- 236, VTX- 2337 (мотолимод), VTX -1463, VTX378, VTX763, DN1508052 и GS9688, агонистов TLR7/8, как например CL075, CL097, поли(dT), резиквимод (R- 848, VML600, S28463), MEDI9197 (3M- 052), NKTR262, DV1001, IMO4200, IPH3201 и VTX1463, агонистов TLR9, как например CpG DNA, CpG ODN, лефитолимод (MGN1703), SD-101, QbG10, CYT003, CYT003-QbG10, DUK-CpG- 001, CpG- 7909 (PF- 3512676), GNKG168, EMD 1201081, IMO- 2125, IMO-2055, CpG10104, AZD1419, AST008, IMO2134, MGN1706, IRS 954, 1018 ISS, актилон (CPG10101), ATP00001, AVE0675, AVE7279, CMP001, DIMS0001, DIMS9022, DIMS9054, DIMS9059, DV230, DV281, EnanDIM, геплисаб (V270), каппапрокт (DIMS0150), NJP834, NPI503, SAR21609 и толамба, и агонистов TLR7/9, как например DV1179.

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR1/2. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR2. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR3. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR4. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR2/4. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR5. Согласно определенному варианту осуществления -D представляет собой агонист TLR6/2. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR7. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR8. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR7/8. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист TLR9.

Примерами CpG ODN являются ODN 1585, ODN 2216, ODN 2336, ODN 1668, ODN 1826, ODN 2006, ODN 2007, ODN BW006, ODN D-SL01, ODN 2395, ODN M362 и ODN D-SL03.

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой резиквимод. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой имиквимод.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере некоторые фрагменты -D конъюгата представляют собой имиквимод, как например около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или 100%, т.е. все, фрагментов -D, присутствующих в конъюгате. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере некоторые фрагменты -D конъюгата представляют собой резиквимод, как например около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или 100%, т.е. все, фрагментов -D, присутствующих в конъюгате. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере некоторые фрагменты -D конъюгата представляют собой SD-101, как например около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или 100%, т.е. все, фрагментов -D, присутствующих в конъюгате. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере некоторые фрагменты -D конъюгата представляют собой CMP001, как например около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или 100%, т.е. все, фрагментов -D, присутствующих в конъюгате.

Если -D представляет собой NOD- подобный рецептор, такой NOD- подобный рецептор может быть выбран из группы, состоящей из агонистов NOD1, как например C12-iE-DAP, C14-Tri-LAN- Gly, iE-DAP, iE-Lys и Tri-DAP, и агонистов NOD2, как например L18-MDP, MDP, M-TriLYS, мурабутид и N- гликолил- MDP.

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист NOD1. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой агонист NOD2.

Если -D представляет собой RIG- I- подобный рецептор, такой RIG- I- подобный рецептор может быть выбран из группы, состоящей из 3p- hpPHK, 5'ppp-DsPHK, 5'ppp PHK (M8), 5'OH PHK с перегибом (CBS -13-BPS), 5'PPP SLR, KIN100, KIN101, KIN1000, KIN1400, KIN1408, KIN1409, KIN1148, KIN131A, поли(dA:dT), SB9200, RGT100 и гилтонола.

Если -D представляет собой цитозольный ДНК сенсор, такой цитозольный ДНК сенсор может быть выбран из группы, состоящей из агонистов cGAS, dsDNA- EC, G3-YSD, HSV-60, ISD, ODN TTAGGG (A151), поли(dG:dC) и VACV- 70.

Если -D представляет собой STING, такой STING может быть выбран из группы, состоящей из МК-1454, ADU-S100 (MIW815), 2'3'-CGAMP, 3'3'-CGAMP, с-ди-AMP, с-ди- GMP, cAIMP (CL592), cAIMP дифтора (CL614), cAIM(PS)2 дифтора (Rp/Sp) (CL656), 2'2'-CGAMP, 2'3'-CGAM(PS)2 (Rp/Sp), 3'3'-CGAM фторированного, с- ди- AMP фторированного, 2'3'-C-ди-AMP, 2'3'-C- ди-AM(PS)2 (Rp,Rp), с- ди-GMP фторированного, 2'3'-C-ди-GMP, с-ди-IMP, с-ди-UMP и DMXAA (вадимезан, ASA404).

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой МК - 1454. Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой ADU-S100 (MIW815). Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой 2'3'-CGAMP.

Если -D представляет собой рецептор ароматических углеводов (AhR), такой AhR может быть выбран из группы, состоящей из FICZ, ITE и L- кинуренина.

Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат содержит только один тип фрагмента -D, т.е. все фрагменты -D конъюгата являются идентичными. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат содержит более чем один тип -D, как например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 различных типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат содержит два типа фрагмента -D, такие как резиквимод и ниволумаб, резиквимод и пембролизумаб,

резиквимод и атезолизумаб, резиквимод и авелумаб, резиквимод и дурвалумаб, резиквимод и ипилимумаб, резиквимод и тремелиумаб, резиквимод и трастузумаб, резиквимод и цетуксимаб, резиквимод и маргетуксимаб, резиквимод и один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных в настоящем документе, имиквимод и ниволумаб, имиквимод и пембролизумаб, имиквимод и атезолизумаб, имиквимод и авелумаб, имиквимод и дурвалумаб, имиквимод и ипилимумаб, имиквимод и тремелиумаб, имиквимод и трастузумаб, имиквимод и цетуксимаб, имиквимод и маргетуксимаб, имиквимод и один из блокаторов CD47 или SIRP α описанных в настоящем документе, SD $\square$ 101 и ниволумаб, SD $\square$ 101 и пембролизумаб, SD $\square$ 101 и атезолизумаб, SD $\square$ 101 и авелумаб, SD $\square$ 101 и дурвалумаб, SD $\square$ 101 и ипилимумаб, SD $\square$ 101 и тремелиумаб, SD $\square$ 101 и трастузумаб, SD $\square$ 101 и цетуксимаб, SD $\square$ 101 и маргетуксимаб, SD $\square$ 101 и один из блокаторов CD47 или SIRP α описанных в настоящем документе, CMP001 и ниволумаб, CMP001 и пембролизумаб, CMP001 и атезолизумаб, CMP001 и авелумаб, CMP001 и дурвалумаб, CMP001 и ипилимумаб, CMP001 и тремелиумаб, CMP001 и трастузумаб, CMP001 и цетуксимаб, CMP001 и маргетуксимаб, CMP001 и один из блокаторов CD47 или SIRP α описанных в настоящем документе, МК -1454 и ниволумаб, МК -1454 и пембролизумаб, МК -1454 и атезолизумаб, МК -1454 и авелумаб, МК -1454 и дурвалумаб, МК -1454 и ипилимумаб, МК -1454 и тремелиумаб, МК -1454 и трастузумаб, МК -1454 и цетуксимаб, МК -1454 и маргетуксимаб, МК -1454 и один из блокаторов CD47 или SIRP α описанных в настоящем документе, ADU-S100 и ниволумаб, ADU-S100 и пембролизумаб, ADU-S100 и атезолизумаб, ADU-S100 и авелумаб, ADU-S100 и дурвалумаб, ADU-S100 и ипилимумаб, ADU-S100 и тремелиумаб, ADU-S100 и трастузумаб, ADU-S100 и цетуксимаб, ADU-S100 и маргетуксимаб, ADU-S100 и один из блокаторов CD47 или SIRP α описанных в настоящем документе, 2'3'-CGAMP и ниволумаб, 2'3'-CGAMP и пембролизумаб, 2'3'-CGAMP и атезолизумаб, 2'3'-CGAMP и авелумаб, 2'3'-CGAMP и дурвалумаб, 2'3'-CGAMP и ипилимумаб, 2'3'-CGAMP и тремелиумаб, 2'3'-CGAMP и трастузумаб, 2'3'-CGAMP и цетуксимаб, 2'3'-CGAMP и маргетуксимаб, или 2'3'-CGAMP и один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных в настоящем документе.

Если конъюгат содержит более чем один тип $-D$, все фрагменты $-D$ могут быть конъюгированы с одним и тем же типом $-L^{1-}$ или могут быть конъюгированы с разными типами $-L^{1-}$, т.е. первый тип $-D$ может быть конъюгирован с первым типом $-L^{1-}$, второй тип $-D$ может быть конъюгирован со вторым типом $-L^{1-}$, и так далее. Согласно определенным вариантам осуществления все фрагменты $-L^{1-}$ имеют один и тот же тип, т.е. имеют одну и ту же структуру. Альтернативно, отдельные фрагменты $-D$ одного типа могут быть конъюгированы с разными типами фрагмента $-L^{1-}$. Использование различных фрагментов $-L^{1-}$ позволяет высвобождать конъюгированные фрагменты $-D$ лекарственного средства с разной кинетикой высвобождения. Например, первый линкерный фрагмент $-L^{1-}$ может иметь короткий период полужизни и, таким образом, обеспечивает высвобождение лекарственного средства в течение более короткого времени после введения пациенту, чем второй линкерный фрагмент $-L^{1-}$, который может иметь более длительный период полужизни. Использование разных фрагментов $-L^{1-}$ с разным периодом полужизни позволяет оптимизировать режим дозирования одного или более лекарственных средств.

Фрагмент $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через функциональную группу $-D$, где функциональная группа согласно определенным вариантам осуществления выбрана из группы, состоящей из карбоновой кислоты, первичного амина, вторичного амина, тиола, сульфоновой кислоты, карбоната, карбамата, гидроксила, альдегида, кетона, гидразина, изотиоцианата, фосфорной кислоты, фосфоновой кислоты, акрилоила, гидроксиламина, сульфата, винилсульфона, винилкетона, диазоалкана, гуанидина, азиридина, амида, имида, имида, мочевины, амидина, гуанидина, сульфонамида, фосфонамида, форфорамида, гидразида и селенола. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через функциональную группу $-D$, выбранную из группы, состоящей из карбоновой кислоты, первичного амина, вторичного амина, тиола, сульфоновой кислоты, карбоната, карбамата, гидроксила, альдегида, кетона, гидразина, изотиоцианата, фосфорной кислоты, фосфоновой кислоты, акрилоила, гидроксиламина, сульфата, винилсульфона, винилкетона, диазоалкана, гуанидина и азиридина. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через функциональную группу $-D$, выбранную из группы,

состоящей из гидроксила, первичного амина, вторичного амина, тиола, сульфоновой кислоты, карбоната, карбамата, гидроксила, альдегида, амидина и карбоновой кислоты.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через гидроксильную группу $-D$.

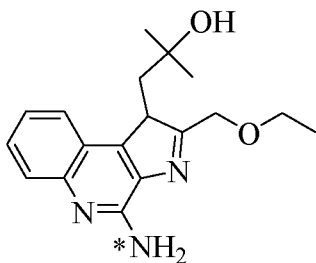
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через группу первичного амина $-D$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через группу вторичного амина $-D$.

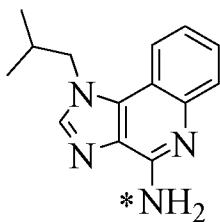
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через группу карбоновой кислоты $-D$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ конъюгирован с $-D$ через амидиновую группу $-D$.

Если $-D$ представляет собой резиквимод, $-L^{1-}$ согласно определенным вариантам осуществления конъюгирован с $-D$ через его ароматический амин, т.е. аминную функциональную группу, отмеченную звездочкой



Если $-D$ представляет собой имиквимод, $-L^{1-}$ согласно определенным вариантам осуществления конъюгирован с $-D$ через его ароматический амин, т.е. аминную функциональную группу, отмеченную звездочкой



Фрагмент $-L^{1-}$ может быть соединен с $-D$ через любой тип связи, при условии, что она обратима. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, сложного эфира, карбамата, ацеталя, аминаля, имина, оксима, гидразона, дисульфида, ацилгуанидина, ациламидина, карбоната, фосфата, сульфата, мочевины, гидразида, сложного тиоэфира, тиофосфата, тиосульфата, сульфонамида, сульфоамидина, сульфагуанидина, фосфоамида, фосфоамидина, фосфогуанидина, фосфоамидина, фосфонамидина, фосфонгуанидина, фосфоната, бората и имида. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, сложного эфира, карбоната, карбамата, ацеталя, аминаля, имина, оксима, гидразона, дисульфида, акриламидина и ацилгуанидина. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, сложного эфира, карбоната, акриламида и карбоната. Понятно, что некоторые из этих связей могут быть необратимыми сами по себе, но что в настоящем изобретении соседние группы, присутствующие в $-L^{1-}$, делают эти связи обратимыми.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через сложноэфирную связь.

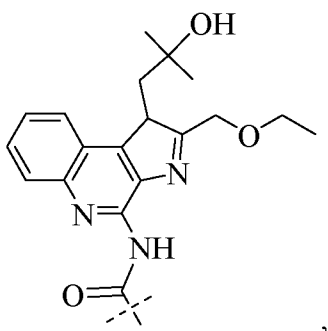
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через карбонатную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через акриламидиновую связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через карбаматную связь.

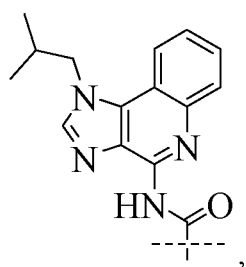
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ соединен с $-D$ через амидную связь.

Если $-D$ представляет собой резиквимод, связь между $-D$ и $-L^{1-}$ согласно определенным вариантам осуществления происходит через амидную связь, где ароматическая аминная функциональная группа $-D$ образует амидную связь с карбонилем ($-(C=O)-$) в $-L^{1-}$



где пунктирная линия показывает присоединение к оставшейся части $-L^{1-}$.

Если $-D$ представляет собой имиквимод, связь между $-D$ и $-L^{1-}$ согласно определенным вариантам осуществления происходит через амидную связь, где ароматическая аминная функциональная группа $-D$ образует амидную связь с карбонилем ($-(C=O)-$) в $-L^{1-}$

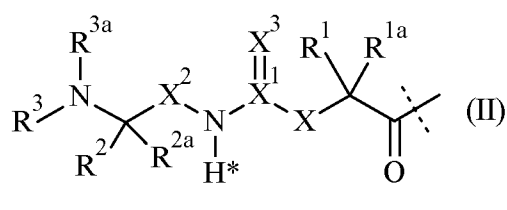


где пунктирная линия показывает присоединение к оставшейся части $-L^{1-}$.

Согласно определенным вариантам осуществления расщепление связи между -D и -L¹⁻ происходит с полупериодом высвобождения при физиологических условиях (водный буфер, pH 7.4, 37°C) по меньшей мере 3 дня, как например по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 17 дней, по меньшей мере 20 дней или по меньшей мере 25 дней.

Фрагмент -L¹⁻ представляет собой линкерный фрагмент, из которого -D высвобождается в его свободной форме, т.е. в общем в форме D- H или D-OH. Такие фрагменты также известны как “линкеры пролекарства” или “обратимые линкеры пролекарства” и известны в данной области техники, как например обратимые линкерные фрагменты, описанные в WO 2005/099768 A2, WO 2006/136586 A2, WO 2011/089216 A1, WO 2013/024053 A1, WO 2011/012722 A1, WO 2011/089214 A1, WO 2011/089215 A1, WO 2013/024052 A1 и WO 2013/160340 A1, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно одному варианту осуществления -L¹⁻ имеют структуру, как раскрыто в WO 2009/095479 A2. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления фрагмент -L¹⁻ имеет формулу (II):



где пунктирная линия показывает присоединение к атому азота -D посредством образования амидной связи,

-X- представляет собой -C(R⁴R^{4a})-, -N(R⁴)-, -O-, -C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a})-, -C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a})-, -C(R⁴R^{4a})-N(R⁶)-, -N(R⁶)-C(R⁴R^{4a})-, -C(R⁴R^{4a})-O-, -O-C(R⁴R^{4a})-, или -C(R⁷R^{7a})-,

X^1 представляет собой C или S(O),

$-X^{2-}$ представляет собой $-C(R^8R^{8a})-$ или $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$,

$=X^3$ представляет собой $=O$, $=S$ или $=N-CN$,

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^5$, $-R^{5a}$, $-R^6$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$, $-R^{9a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из -H, и C_{1-6} алкила,

$-R^3$, $-R^{3a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из -H, и C_{1-6} алкила, при условии, что если один из $-R^3$, $-R^{3a}$ или оба отличны от -H, они соединены с N, к которому они присоединены через sp^3 -гибридизованный атом углерода,

$-R^7$ представляет собой $-N(R^{10}R^{10a})$ или $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$,

$-R^{7a}$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{11}$ независимо друг от друга представляют собой -H или C_{1-6} алкил,

необязательно одна или более из пар $-R^{1a}/-R^{4a}$, $-R^{1a}/-R^{5a}$, $-R^{1a}/-R^{7a}$, $-R^{4a}/-R^{5a}$, $-R^{8a}/-R^{9a}$ образуют химическую связь,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^5/-R^{5a}$, $-R^8/-R^{8a}$,

$-R^9/-R^{9a}$ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила или 3-10-ти членного гетероцикла,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^4$, $-R^1/-R^5$, $-R^1/-R^6$, $-R^1/-R^{7a}$, $-R^4/-R^5$, $-R^4/-R^6$, $-R^8/-R^9$, $-R^2/-R^3$ соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца A,

необязательно, R^3/R^{3a} соединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-ти членного гетероцикла,

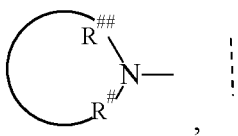
А выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, и 8 -11-ти членного гетеробикацикла, и

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$ -, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (II), не замещен $-L^2$ -или заместителем.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (II) замещен одним фрагментом $-L^2$ -.

Согласно одному варианту осуществления $-L^1$ формулы (II) дополнительно не замещен.

Понятно, что если $-R^3/-R^{3a}$ формулы (II) соединяются вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10- членного гетероцикла, только такие 3-10- членные гетероциклы могут быть образованы, в которых атомы, непосредственно соединенные с атомом азота, представляют собой SP^3 -гибридизованные атомы углерода. Другими словами, такой 3-10- членный гетероцикл, образованный $-R^3/-R^{3a}$ вместе с атомом азота, с которыми они соединены, имеет следующую структуру:



где

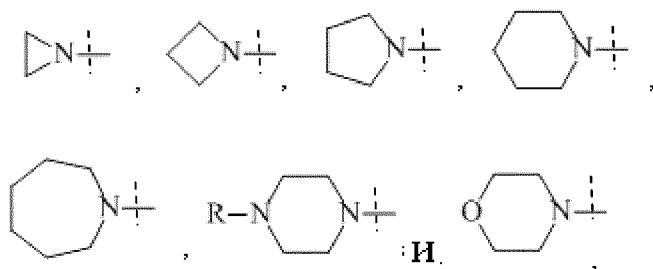
пунктирная линия показывает присоединение к остальной части $-L^1$ -,

кольцо содержит от 3 до 10 атомов, включая по меньшей мере один атом азота, и

$R^\#$ и $R^{\#\#}$ представляют собой SP^3 -гибридизованный атом углерода.

Также понятно, что 3-10- членный гетероцикл может быть дополнительно замещен.

Примерными вариантами выполнения подходящих 3-10- членных гетероциклов, образованных $-R^3/-R^{3a}$ формулы (II) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются следующие:

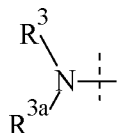


где

пунктирная линия указывает присоединение к остальной части молекулы, и

$-R$ выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила.

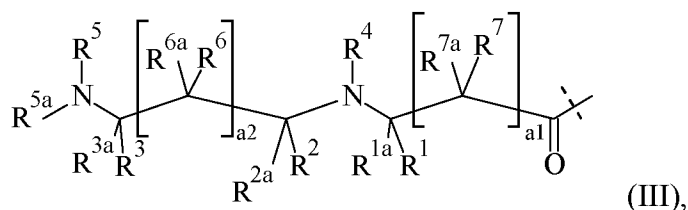
$-L^{1-}$ формулы (II) может необязательно быть дополнительно замещенной. В общем, любой заместитель может применяться, до тех пор, пока принцип расщепления не затронут, т.е. водород, помеченный звездочкой в формуле (II), не заменен, а азот фрагмента



формулы (II) остается частью первичного, вторичного или третичного амина, т.е. $-R^3$ и R^{3a} независимо друг от друга представляют собой $-H$ или соединены с $-N<$ через SP^3 -гибридизованный атом углерода.

Согласно одному варианту осуществления $-R^1$ или $-R^{1a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^2$ или $-R^{2a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^3$ или $-R^{3a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^4$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^5$ или $-R^{5a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^6$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^7$ или $-R^{7a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^8$ или $-R^{8a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^9$ или $-R^{9a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^{10}$ или $-R^{10a}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -. Согласно другому варианту осуществления $-R^{11}$ формулы (II) замещен с $-L^2$ -.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ - имеет структуру, как раскрыто в WO2016/020373A1. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^1$ - имеет формулу (III):



где

пунктирная линия показывает присоединение первичного или вторичного амина или гидроксила фрагмента $-D$ посредством образования амидной или сложноэфирной связи, соответственно,

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, и $-R^{3a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-C(R^8R^{8a}R^{8b})$, $-C(=O)R^8$, $-C\equiv N$, $-C(=NR^8)R^{8a}$, $-CR^8(=CR^{8a}R^{8b})$, $-C\equiv CR^8$ и $-T$,

$-R^4$, $-R^5$, и $-R^{5a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-C(R^9R^{9a}R^{9b})$ и $-T$,

$a1$ и $a2$ независимо друг от друга представляют собой 0 или 1,

каждый $-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^7$, $-R^{7a}$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^{8b}$, $-R^9$, $-R^{9a}$, $-R^{9b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-COOR^{10}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10}R^{10a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)R^{10a}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$, $-OC(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-T$, C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила и C_{2-20} алкинила, где $-T$, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, и C_{2-20} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{11}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, и C_{2-20} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{12})$ -, $-OC(OR^{12})(R^{12a})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})$ -, и $-OC(O)N(R^{12})$ -,

каждый $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{10b}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила и C_{2-20} алкинила, где $-T$, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, и C_{2-20} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{11}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил и C_{2-20} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{12})$ -, $-OC(OR^{12})(R^{12a})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})$ -, и $-OC(O)N(R^{12})$ -,

каждый T независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробифидиала, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{11}$, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-R^{11}$ независимо друг от друга выбран из галогена, $-CN$, оксо ($=O$), $-COOR^{13}$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13}R^{13a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-\text{R}^{12}$, $-\text{R}^{12a}$, $-\text{R}^{13}$, $-\text{R}^{13a}$, $-\text{R}^{13b}$ независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно одна или более из пар $-\text{R}^1/\text{R}^{1a}$, $-\text{R}^2/\text{R}^{2a}$, $-\text{R}^3/\text{R}^{3a}$, $-\text{R}^6/\text{R}^{6a}$, $-\text{R}^7/\text{R}^{7a}$ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкил или 3-10-ти членного гетероциклила,

необязательно одна или более из пар $-\text{R}^1/\text{R}^2$, $-\text{R}^1/\text{R}^3$, $-\text{R}^1/\text{R}^4$, $-\text{R}^1/\text{R}^5$, $-\text{R}^1/\text{R}^6$, $-\text{R}^1/\text{R}^7$, $-\text{R}^2/\text{R}^3$, $-\text{R}^2/\text{R}^4$, $-\text{R}^2/\text{R}^5$, $-\text{R}^2/\text{R}^6$, $-\text{R}^2/\text{R}^7$, $-\text{R}^3/\text{R}^4$, $-\text{R}^3/\text{R}^5$, $-\text{R}^3/\text{R}^6$, $-\text{R}^3/\text{R}^7$, $-\text{R}^4/\text{R}^5$, $-\text{R}^4/\text{R}^6$, $-\text{R}^4/\text{R}^7$, $-\text{R}^5/\text{R}^6$, $-\text{R}^5/\text{R}^7$, $-\text{R}^6/\text{R}^7$ соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца A ,

A выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8-11-ти членного гетеробиициклила,

где $-\text{L}^{1-}$ замещен по меньшей мере одним $-\text{L}^{2-}$, и где $-\text{L}^{1-}$ необязательно дополнительно замещен.

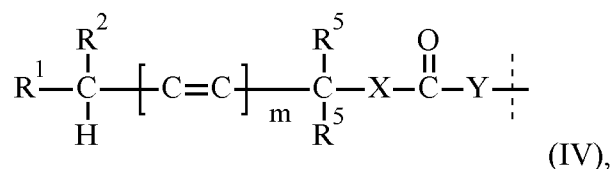
Необязательные дополнительные заместители $-\text{L}^{1-}$ формулы (III) предпочтительно имеют значения, как описано выше.

Предпочтительно $-\text{L}^{1-}$ формулы (III) замещен одним фрагментом $-\text{L}^{2-}$.

Согласно одному варианту осуществления $-\text{L}^{1-}$ формулы (III) дополнительно не замещен.

Согласно другому варианту осуществления $-L^{1-}$ имеет структуру, как раскрыто в EP1536334B1, WO2009/009712A1, WO2008/034122A1, WO2009/143412A2, WO2011/082368A2 и US8618124B2, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно другому варианту осуществления $-L^{1-}$ имеет структуру, как раскрыто в US8946405B2 и US8754190B2, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (IV):



где

пунктирная линия показывает присоединение $-D$ через функциональную группу фрагмента $-D$, выбранную из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ и $-\text{NH}_2$,

m представляет собой 0 или 1,

по меньшей мере один или оба из $-\text{R}^1$ и $-\text{R}^2$ представляет собой/независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ и $-\text{SR}^4$,

один и только один из $-\text{R}^1$ и $-\text{R}^2$ выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арилалкила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

$-R^3$ выбран из группы, состоящей из - H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-OR^9$ и $-N(R^9)_2$,

$-R^4$ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

каждый $-R^5$ независимо выбран из группы, состоящей из - H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенилалкила, необязательно замещенного алкинилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

$-R^9$ выбран из группы, состоящей из - H и необязательно замещенного алкила,

- Y- отсутствует, и -X- представляет собой -O- или -S-, или

- Y- представляет собой $-N(Q)CH_2-$, и -X- представляет собой -O-,

Q выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

необязательно, $-R^1$ и $-R^2$ могут быть соединены с образованием 3-8-ти членного кольца, и

необязательно, оба $-R^9$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо,

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен.

Только в контексте формулы (IV) применяемые термины имеют следующие значения:

Термин “алкил”, как применяется в настоящей заявке, включает линейные, разветвленные или циклические насыщенные углеводородные группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода, или в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Термин “алкокси” включает алкильные группы, связанные с кислородом, включая метокси, этокси, изопропокси, циклопропокси, циклобутокси и подобное.

Термин “алкенил” включает неароматические ненасыщенные углеводороды с двойными связями углерод-углерод.

Термин “алкинил” включает неароматические ненасыщенные углеводороды с тройными связями углерод-углерод.

Термин “арил” включает ароматические углеводородные группы, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, включая группы, такие как фенил, нафтил и антраценил. Термин “гетероарил” включает ароматические кольца, содержащие от 3 до 15 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, включая группы, такие как пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил, инденил и подобное.

В некоторых случаях, алкенильные, алкинильные, арильные или гетероарильные фрагменты могут быть соединены с оставшейся частью молекулы через алкиленовую связь. При этих обстоятельствах заместитель будет называться алкенилалкил, алкинилалкил, арилалкил или гетероарилалкил, что указывает на

то, что алкиленовый фрагмент находится между алкенилом, алкинилом, арилом или гетероарилом и молекулой, с которой связан алкенил, алкинил, арил или гетероарил.

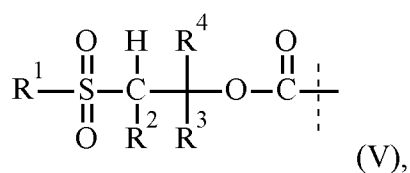
Термин “галоген” включает бром, фтор, хлор и иод.

Термин “гетероциклическое кольцо” относится к 4 - 8-членному ароматическому или неароматическому кольцу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один N, O, или S атом. Примерами являются пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, пирролидин и тетрагидрофуранил, а также примерные группы, приведенные выше для термина “гетероарил”.

Когда кольцевая система необязательно замещена, подходящие заместители выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила или дополнительного кольца, где каждый необязательно дополнительно замещен. Необязательные заместители в любой группе, включая вышеуказанные, включают гало, нитро, циано, OR, -SR, -NR₂, -OCOR, -NRCOR, -COOR, -CONR₂, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, где каждый R независимо представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил, или две R группы, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо.

Предпочтительно -L¹- формулы (IV) замещен одним фрагментом -L²-.

Согласно другому варианту осуществления -L¹- имеет структуру, как раскрыто в WO2013/036857A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления -L¹- имеет формулу (V):



где

пунктирная линия показывает присоединение -D через аминную функциональную группу фрагмента -D,

$-R^1$ выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного C_1 - C_6 линейного, разветвленного или циклического алкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, алкокси и $-NR^5_2$,

$-R^2$ выбран из группы, состоящей из $-H$, обязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила,

$-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-H$, обязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила,

$-R^4$ выбран из группы, состоящей из $-H$, обязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила,

каждый $-R^5$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, обязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила, или два фрагмента $-R^5$ вместе могут представлять собой циклоалкил или циклогетероалкил,

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$ -, и где $-L^1$ обязательно дополнительно замещен.

Только в контексте формулы (V) применяемые термины имеют следующие значения:

“Алкил”, “алкенил” и “алкинил” включают линейные, разветвленные или циклические углеводородные группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода или 1-6 атомов углерода или 1- 4 атомов углерода, где алкилом является насыщенный углеводород, алкенил включает одну или более двойных связей углерод- углерод, и алкинил включает одну или более тройных связей углерод- углерод. Если иного не указано, они содержат 1-6 атомов углерода.

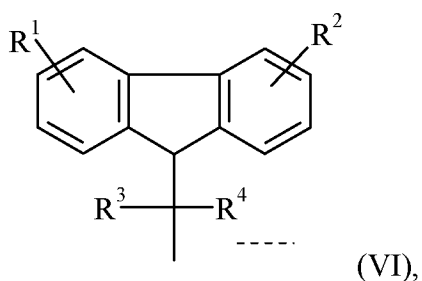
“Арил” включает ароматические углеводородные группы, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно 6-10 атомов углерода, включая группы, такие как фенил, нафтил и антрацен. “Гетероарил” включает ароматические кольца, содержащие 3 -15 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, предпочтительно 3-7 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, включая группы, такие как пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил, инденил и подобное.

Термин “замещенный” означает алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную или гетероарильную группу, включающую одну или более групп заместителей вместо одного или более атомов водорода. Заместители могут в общем быть выбраны из галогена, включая F, Cl, Br и I, низшего алкила, включая линейный, разветвленный и циклический, низшего галоалкила, включая фторалкил, хлоралкил, бромалкил и иодалкил, OH, низшего алкокси, включая линейные, разветвленные и циклические, SH, низшего алкилтио, включая линейный, разветвленный и циклический, амино, алкиламино, диалкиламино, силила, включая алкилсилил, алкоксисилил и арилсилил, нитро, циано, карбонила, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, карбоксильного амида, аминокарбонила, аминоксила, карбамата, мочевины, тиокарбамата, тиомочевины, кетона, сульфона, сульфонамида, арила, включая фенил, нафтил и антраценил, гетероарила, включая 5-ти членные гетероарилы, включая пиррол, имидазол, фуран, тиофен, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, оксадиазол и тетразол, 6-ти членные гетероарилы, включая пиридин, пиримидин, пиазин, и конденсированные гетероарилы, включая

бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензимидазол, индол, бензотиазол, бензизоксазол и бензизотиазол.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (V) замещен одним фрагментом $-L^2$.

Согласно другому варианту осуществления $-L^1$ имеет структуру, как раскрыто в US7585837B2, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ имеет формулу (VI):



где

пунктирная линия показывает присоединение $-D$ через аминную функциональную группу фрагмента $-D$,

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкокси, алкоксиалкила, арила, алкарила, аралкила, галогена, нитро, $-SO_3H$, $-SO_2NHR^5$, amino, аммония, карбоксила, PO_3H_2 и OPO_3H_2 ,

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и арила,

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен.

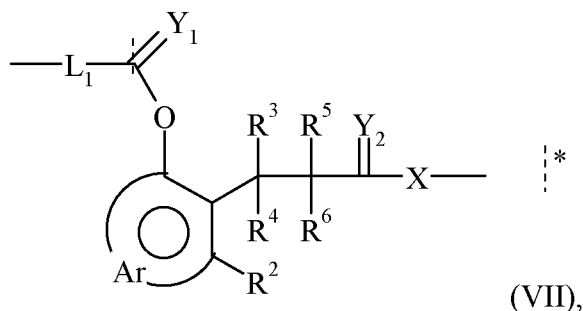
Подходящими заместителями для формулы (VI) являются фрагменты алкил (как например C_{1-6} алкил), алкенил (как например C_{2-6} алкенил), алкинил (как например C_{2-6} алкинил), арил (как например фенил), гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил (как например ароматический 4 - 7 членный гетероцикл) или галоген.

Только в контексте формулы (VI) применяемые термины имеют следующие значения:

Термины “алкил”, “алкокси”, “алкоксиалкил”, “арил”, “алкарил” и “аралкил” означают алкильные радикалы, содержащие 1- 8, предпочтительно 1- 4 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил и бутил, и арильные радикалы, содержащие 6-10 атомов углерода, например, фенил и нафтил. Термин “галоген” включает бром, фтор, хлор и иод.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (VI) замещен одним фрагментом $-L^2$.

Согласно другому варианту осуществления $-L^1$ имеет структуру, как раскрыто в WO2002/089789A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ имеет формулу (VII):



где

пунктирная линия показывает присоединение -D через аминную функциональную группу фрагмента -D,

L_1 представляет собой бифункциональную связывающую группу,

Y_1 и Y_2 независимо представляют собой O, S или NR^7 ,

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкилов, C_{3-12} разветвленных алкилов, C_{3-8} циклоалкилов, C_{1-6} замещенных алкилов, C_{3-8} замещенных циклоалкилов, арилов, замещенных арилов, аралкилов, C_{1-6} гетероалкилов, замещенных C_{1-6} гетероалкилов, C_{1-6} алкокси, фенокси и C_{1-6} гетероалкокси,

Ar представляет собой фрагмент, который при включении в формулу (VII), образует мультзамещенный ароматический углеводород или мультзамещенную гетероциклическую группу,

X представляет собой химическую связь или фрагмент, который активно переносится в клетку- мишень, гидрофобный фрагмент или их комбинацию,

y представляет собой 0 или 1,

где $-L^1-$ замещен по меньшей мере одним $-L^2-$, и где $-L^1-$ необязательно дополнительно замещен.

Только в контексте формулы (VII) применяемые термины имеют следующие значения:

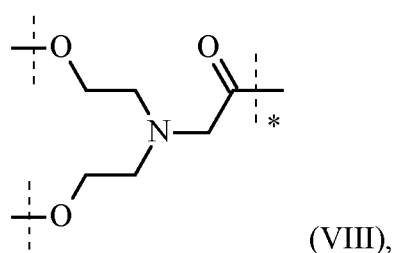
Термин “алкил”, как следует понимать, включает, например, неразветвленные, разветвленные, замещенные C_{1-12} алкилы, включая алкокси, C_{3-8} циклоалкилы или замещенные циклоалкилы, и т.д.

Термин “замещение”, как следует понимать, включает добавление или замещение одного или более атомов, содержащихся в функциональной группе, или соединения с одним или более отличными атомами.

Замещенные алкилы включают карбоксиалкилы, аминокалкилы, диалкиламины, гидроксиалкилы и меркаптоалкилы, замещенные циклоалкилы включают фрагменты, как например 4- хлорциклогексил, арилы включают фрагменты, как например нафтил, замещенные арилы включают фрагменты, как например 3-бром- фенил, аралкилы включают фрагменты, как например толуил, гетероалкилы включают фрагменты, как например этилтиофен, замещенный гетероалкилы включают фрагменты, как например 3-метокситиофен, алкокси включает фрагменты, как например метокси, и фенокси включает фрагменты, как например 3-нитрофенокси. Гало-, как необходимо понимать, включает фтор, хлор, иод и бром.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (VII) замещен одним фрагментом $-L^2$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ содержит подструктуру формулы (VIII)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота -D посредством образования амидной связи,

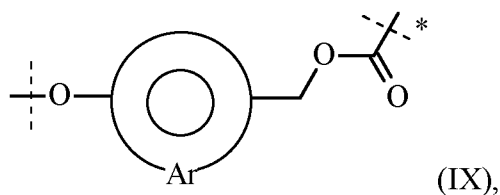
неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к оставшейся части $-L^1$, и

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (VIII) замещен одним фрагментом $-L^2$.

Согласно одному варианту осуществления $-L^1$ формулы (VIII) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ содержит подструктуру формулы (IX)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота -D посредством образования карбаматной связи,

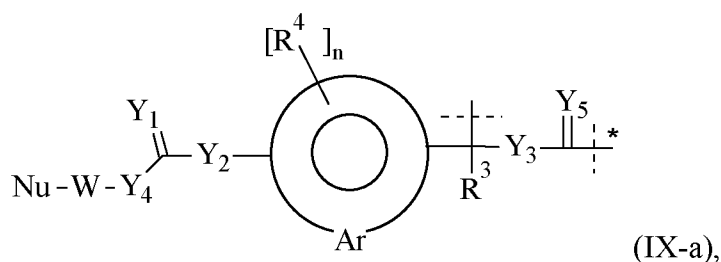
неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к оставшейся части $-L^1$, и

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (IX) замещен одним фрагментом $-L^2$.

Согласно одному варианту осуществления $-L^1$ формулы (IX) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ имеет формулу (IX-a):



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота –D, и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-L^2$,

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

$=Y_1, =Y_5$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из =O и =S,

- Y_2 выбран из группы, состоящей из -O- и -S-,

- Y_3 выбран из группы, состоящей из -O- и -S-,

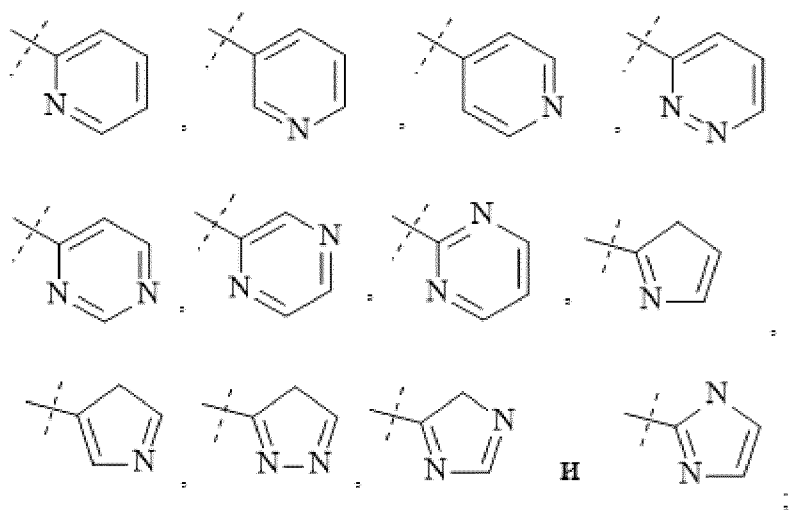
- Y_4 выбран из группы, состоящей из -O-, $-NR^5$ и $-C(R^6R^{6a})$ -,

$-R^3, -R^5, -R^6, -R^{6a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила,

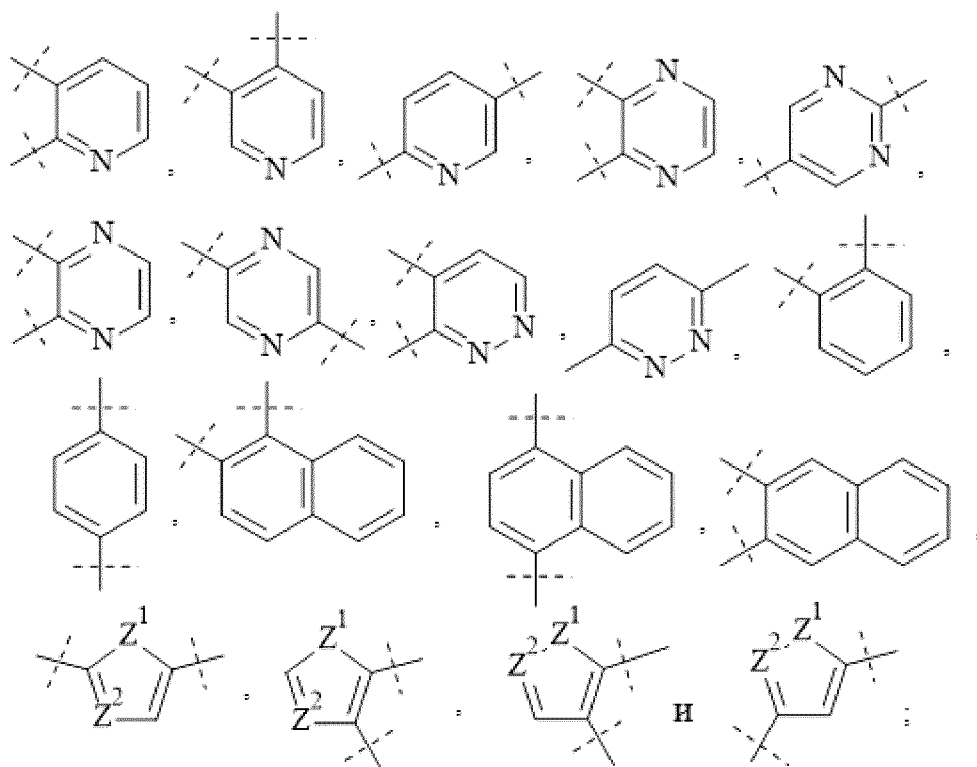
$-R^4$ выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила,

- W- выбран из группы, состоящей из C_{1-20} алкила, необязательно прерывающегося одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкил, 8-30-ти членного карбополициклила, 3-10-ти членного гетероциклила, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$ и $-N(R^7)-$,

-Nu представляет собой нуклеофил, выбранный из группы, состоящей из $-N(R^7R^{7a})$, $-N(R^7OH)$, $-N(R^7)-N(R^{7a}R^{7b})$, $-S(R^7)$, $-COOH$,



- Ar- выбран из группы, состоящей из



где

пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части $-L^{1-}$,

$-Z^{1-}$ выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$ и $-N(R^7)-$, и

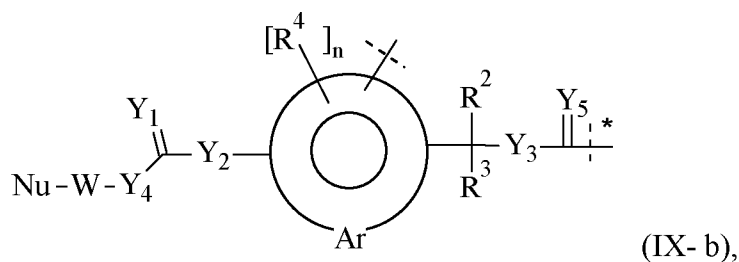
$-Z^{2-}$ представляет собой $-N(R^7)-$, и

$-R^7$, $-R^{7a}$, $-R^{7b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила,

где $-L^{1-}$ необязательно дополнительно замещен.

Согласно одному варианту осуществления $-L^{1-}$ формулы (IX-a) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (IX- b):



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота $-D$, и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-L^{2-}$,

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

$=Y_1, =Y_5$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $=O$ и $=S$,

- Y_2 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-S-$,

- Y_3 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-S-$,

- Y_4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR^5$ и $-C(R^6R^{6a})-$,

$-R^2, -R^3, -R^5, -R^6, -R^{6a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

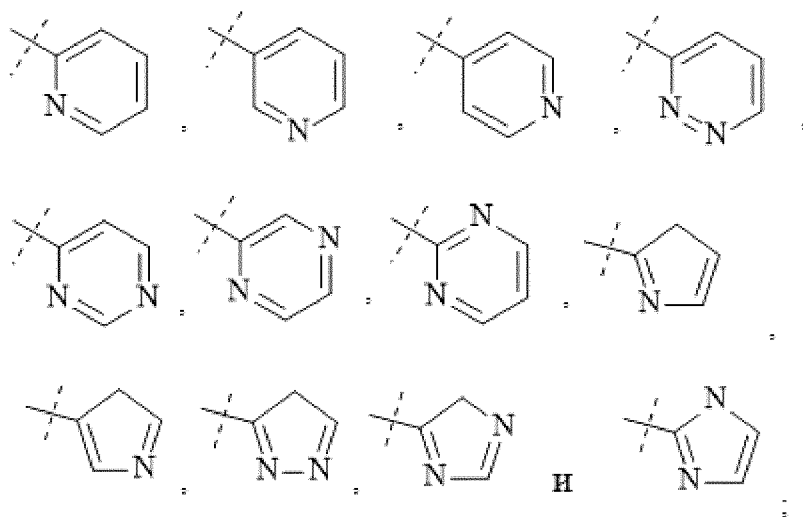
- H , метила, этила, n -пропила, изопропила, n -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, n -пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, n -гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила,

$-R^4$ выбран из группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, n -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, n -пентила, 2-метилбутила, 2,2-

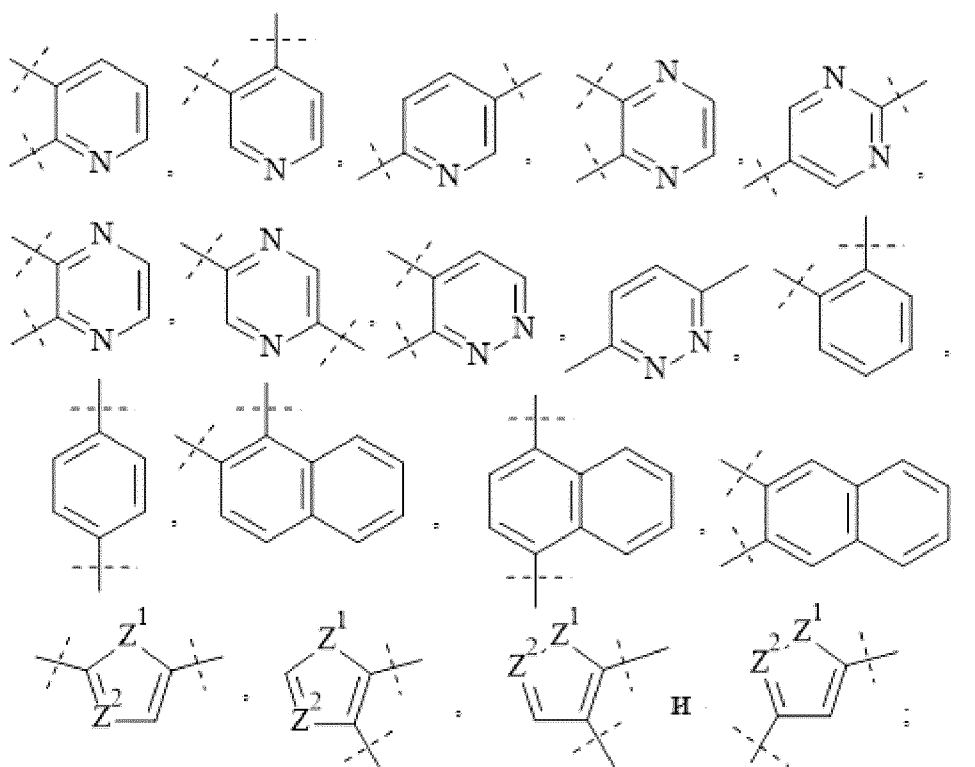
диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила,

- W- выбран из группы, состоящей из C_{1-20} алкила, необязательно прерывающегося одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкил, 8-30-ти членного карбополициклила, 3-10-ти членного гетероциклила, -C(O)-, -C(O)N(R⁷)-, -O-, -S- и -N(R⁷)-,

-Nu представляет собой нуклеофил, выбранный из группы, состоящей из -N(R⁷R^{7a}), -N(R⁷OH), -N(R⁷)-N(R^{7a}R^{7b}), -S(R⁷), -COOH,



- Ar- выбран из группы, состоящей из



где

пунктирные линии показывают присоединение к оставшейся части -L¹⁻,

- Z^{1-} выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -N(R⁷)-, и

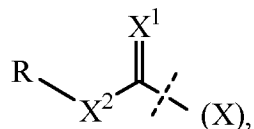
- Z^{2-} представляет собой $-N(R^7)-$, и

-R⁷, -R^{7a}, -R^{7b} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила,

где $-L^1$ - необязательно дополнительно замещен.

Согласно одному варианту осуществления -L¹- формулы (IX- b) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ имеет формулу (X)



Где пунктирная линия показывает присоединение атома азота аминной функциональной группы -D,

$=\text{X}^1$ выбран из группы, состоящей из $=\text{O}$, $=\text{S}$ и $=\text{N}$,

$-\text{X}^2$ -выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{N}-$,

$-\text{R}$ представляет собой C_{1-50} алкил, где C_{1-50} алкил необязательно прерывается одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-\text{T}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z1a})-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{OC}(\text{OR}^{z1})(\text{R}^{z1a})-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1a})-$ и $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, и где C_{1-50} алкил необязательно замещен одним или более $-\text{R}^{z2}$,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробициклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-\text{R}^{z2}$, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-\text{R}^{z2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, оксо ($=\text{O}$), $-\text{COOR}^{z3}$, $-\text{OR}^{z3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{z3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z3}\text{R}^{z3a})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z3}\text{R}^{z3a})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z3}\text{R}^{z3a})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{z3}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z3a}\text{R}^{z3b})$, $-\text{SR}^{z3}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3}\text{R}^{z3a})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{z3}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{z3a}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z3a}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{S}(\text{O})\text{R}^{z3a}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{z3a}$, $-\text{N}(\text{R}^{z3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z3a}\text{R}^{z3b})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z3}\text{R}^{z3a})$, и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый $-R^{z1}$, $-R^{z1a}$, $-R^{z3}$, $-R^{z3a}$ и $-R^{z3b}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

где $-L^{1-}$ замещен по меньшей мере одним $-L^{2-}$, и где $-L^{1-}$ необязательно дополнительно замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ замещен одним $-L^{2-}$.

Согласно одному варианту осуществления $-L^{1-}$ формулы (X) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) выбран из группы, состоящей из $=N$ и $=O$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=N$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=O$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^{2-}$ формулы (X) выбран из группы, состоящей из $-N-$ и $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-N-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-O-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=N$, и $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-N-$. Согласно определенному варианту осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=N$, и $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-N-$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (X) представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ формулы (X) представляет собой $-O-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R$ формулы (X) представляет собой C_{1-20} алкил, где C_{1-20} алкил необязательно прерывается одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$,

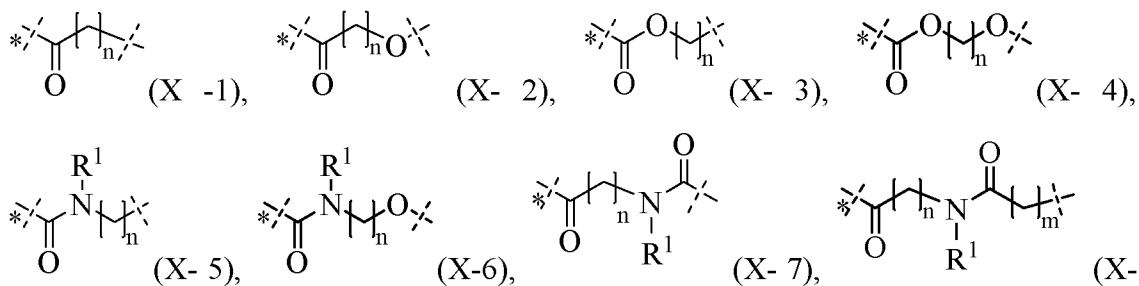
$-C(O)-$, $-C(O)N(R^{z1})-$, $-S(O)_2N(R^{z1})-$, $-S(O)N(R^{z1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S-$, $-N(R^{z1})-$, $-OC(OR^{z1})(R^{z1a})-$, $-N(R^{z1})C(O)N(R^{z1a})-$ и $-OC(O)N(R^{z1})-$, и где C_{1-20} алкил необязательно замещен одним или более $-R^{z2}$,

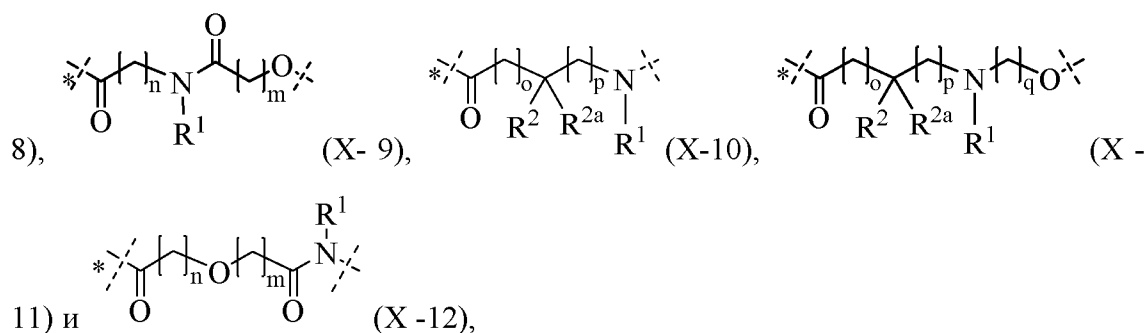
каждый $-R^{z1}$ и $-R^{z1a}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8 -11-ти членного гетеробициклила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{z2}$, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-R^{z2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент формулы (X) выбран из группы, состоящей из формул (X-1), (X-2), (X-3), (X-4), (X-5), (X-6), (X-7), (X-8), (X-9), (X-10), (X-11) и (X-12)





где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота аминной функциональной группы -D,

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -L²-,

-R¹ выбран из группы, состоящей из - H, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила,

-R², и -R^{2a} независимо выбраны из группы, состоящей из - H, галогена, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила,

n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25,

m представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25,

o представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

p представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, и

q представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 7. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 8. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 9. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (X -1), (X- 2), (X- 3), (X- 4), (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 10.

Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления m в формуле (X- 8), (X- 9) или (X -12) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам

формуле (X-10) или (X -11) представляет собой 7. Согласно определенным вариантам осуществления r в формуле (X-10) или (X -11) представляет собой 8. Согласно определенным вариантам осуществления r в формуле (X-10) или (X -11) представляет собой 9. Согласно определенным вариантам осуществления r в формуле (X-10) или (X -11) представляет собой 10.

Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 7. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 8. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 9. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (X -11) представляет собой 10.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9), (X-10), (X -11) или (X -12) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9), (X-10), (X -11) или (X -12) представляет собой C_{1-10} алкил, как например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил или 3,3-диметилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9), (X-10), (X -11) или (X -12) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (X- 5), (X-6), (X- 7), (X- 8), (X- 9), (X-10), (X -11) или (X -12) представляет собой C_{2-10} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (X-10) или (X - 11) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой галоген, как например фтор или хлор. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой C_{1-10} алкил, как например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил или 3,3-диметилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой C_{2-10} алкенил, как например C_2 алкенил, C_3 алкенил, C_4 алкенил, C_5 алкенил или C_6 алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (X-10) или (X - 11) представляет собой C_{2-10} алкинил, как например C_2 алкинил, C_3 алкинил, C_4 алкинил, C_5 алкинил или C_6 алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{2a}$ формулы (X-10) или (X - 11) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{2a}$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{2a}$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой C_{1-10} алкил, как например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил или 3,3-диметилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{2a}$ формулы (X-10) или (X -11) представляет собой C_{2-10} алкенил, как например C_2 алкенил, C_3 алкенил, C_4 алкенил, C_5 алкенил или C_6 алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{2a}$ формулы (X-10) или (X - 11) представляет собой C_{2-10} алкинил, как например C_2 алкинил, C_3 алкинил, C_4 алкинил, C_5 алкинил или C_6 алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из $-R^2$ и $-R^{2a}$ формулы (X-10) и (X -11) не представляет собой - Н.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X -1). Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X -1) с $n =$

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X- 9). Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X- 9), и $-R^1$ представляет собой $-H$. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X- 9), и $-R^1$ представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X- 9), и $-R^1$ представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X- 9), и n представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления $-$

[illegible]

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ имеет формулу (X-10). Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (X-10) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления о в формуле (X-10) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления о в формуле (X-10) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления о в формуле (X-10) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления о в формуле (X-10) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления р в формуле (X-10)

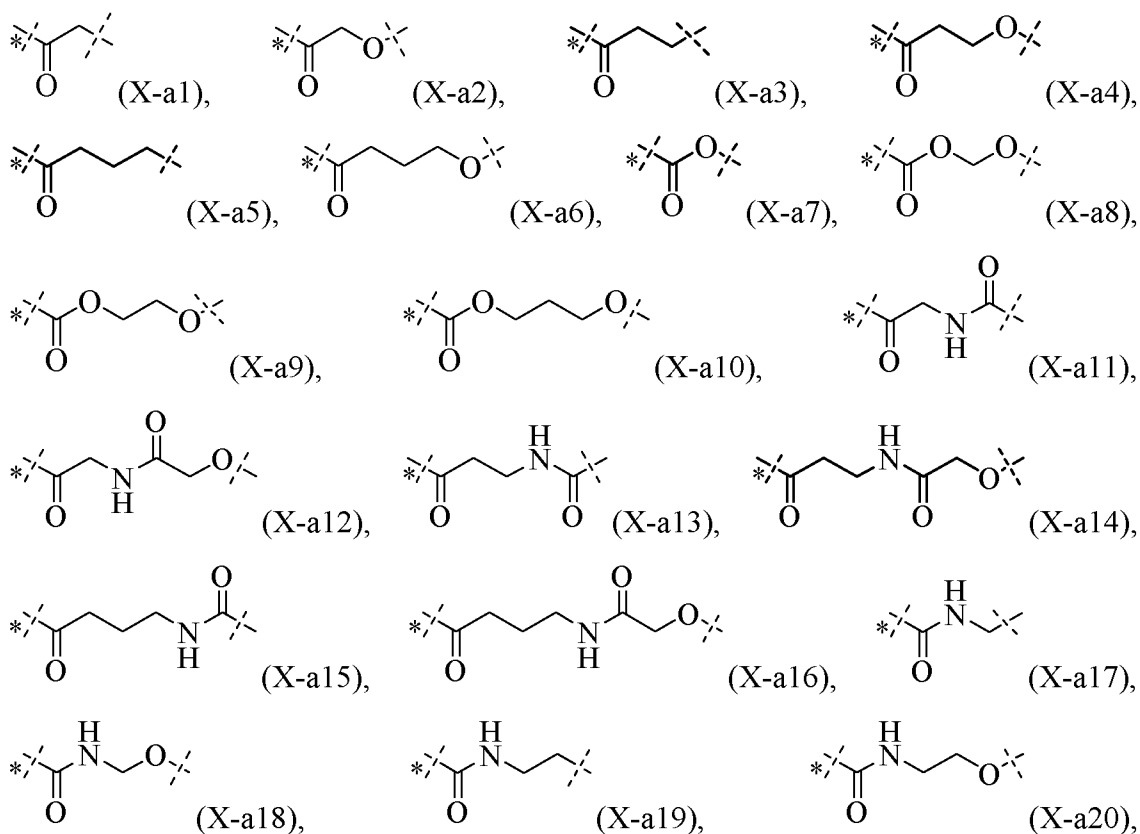
[illegible]

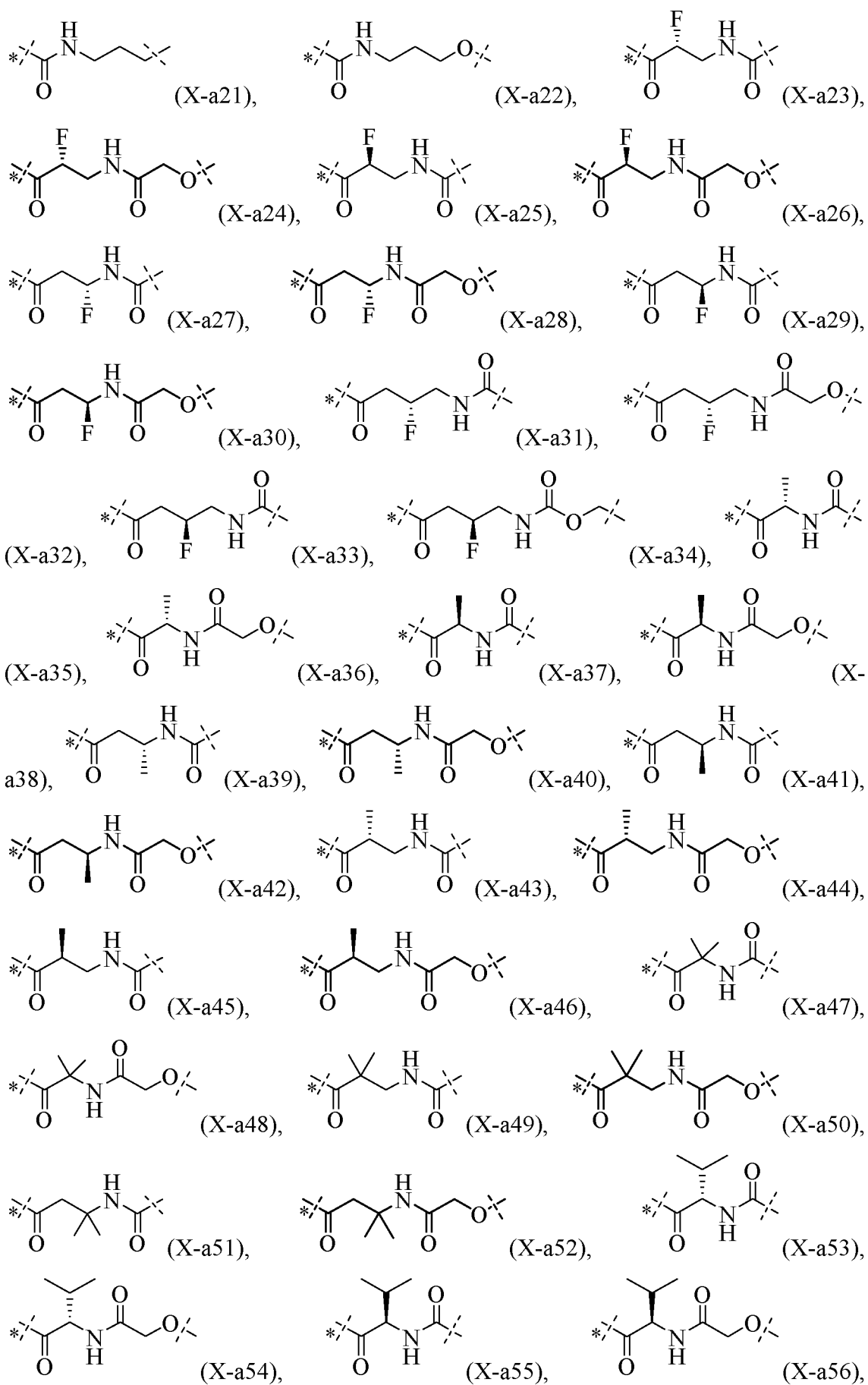
Согласно определенным вариантам осуществления L^1 имеет формулу (X -12).

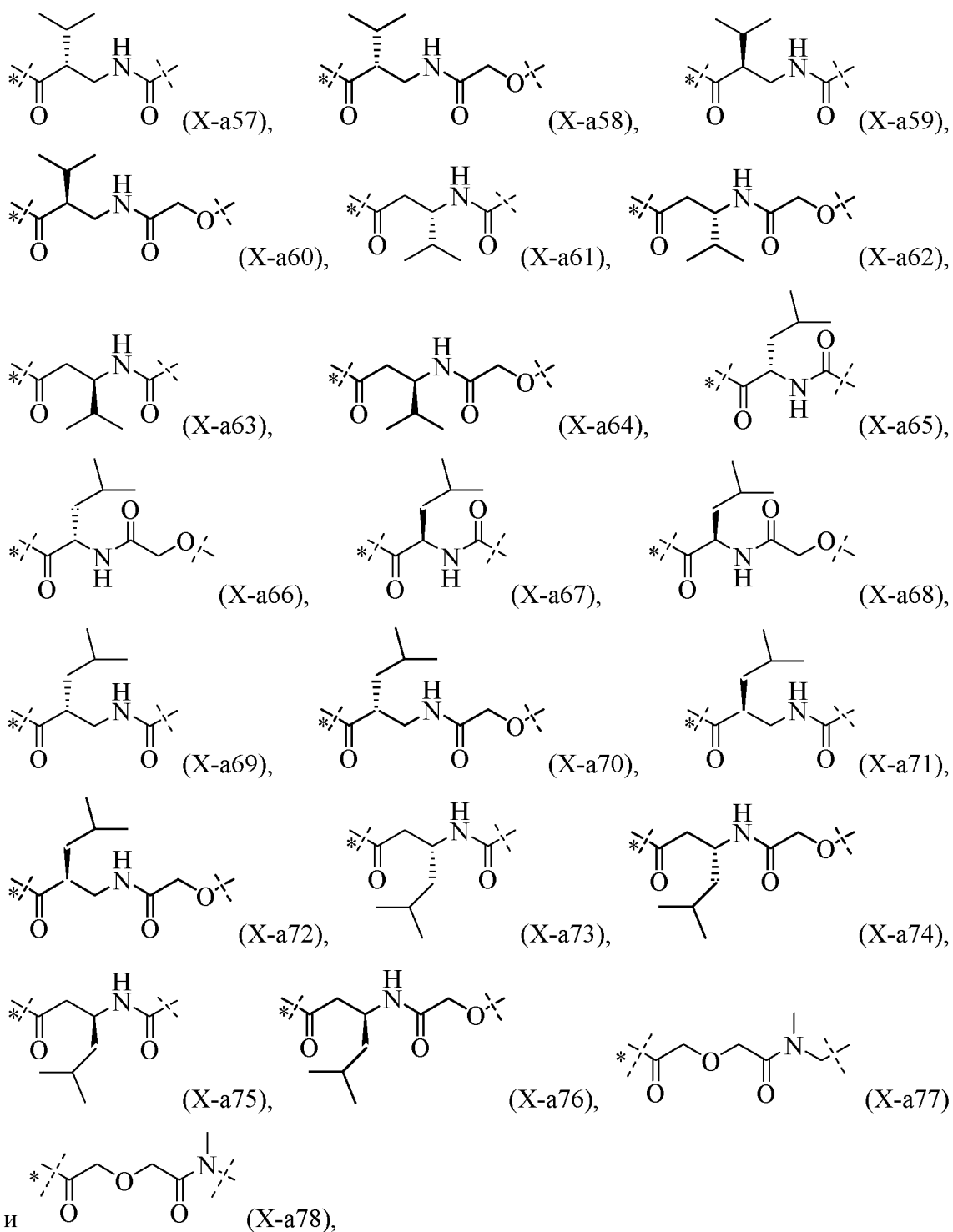
Согласно определенным вариантам осуществления L^1 имеет формулу (X -12), и n

представляет собой 1. Согласно определенному варианту осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и n представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и n представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и m представляет собой 1. Согласно определенному варианту осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и m представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и m представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12) и оба n и m представляют собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и $-R^1$ представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и $-R^1$ представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления L^{1-} имеет формулу (X -12), и $-R^1$ представляет собой этил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ выбран из группы, состоящей из







где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота аминной функциональной группы -D, и

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-L^2$.

[illegible]

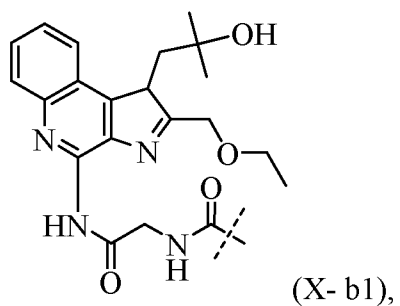
[illegible]

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a66).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a67).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a68).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a69).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a70).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a71).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a72).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a73).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a74).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a75).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a76).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a77).
 Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (X-a78).

Согласно определенным вариантам осуществления период полувывсвобождения, т.е. время, за которое половина всех фрагментов $-D$ высвобождаются из $-L^{1-}$, является независимым от рН, в частности независимым для рН в интервале от около 6.8 до около 7.4. Такое рН- независимое высвобождение является предпочтительным, так как рН в ткани опухоли может варьироваться, и такая независимость от рН обеспечивает более равномерное и, таким образом, более предсказуемое высвобождение лекарственного средства.

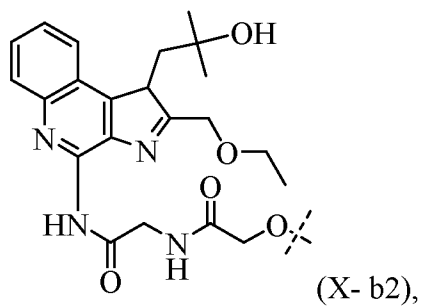
Неожиданно было обнаружено, что фрагменты- L^{1-} формулы (X-a11) и (X-a12) имеют период полувывсвобождения, который является независимым от рН для диапазона рН от 6.8 до 7.4.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^{1-} D$ имеет формулу (X-b1)



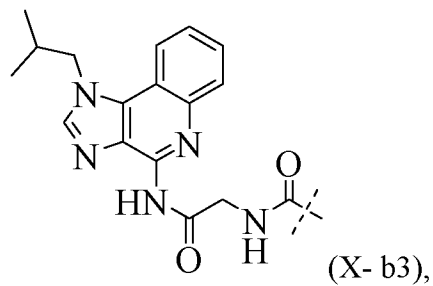
где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^1-$ D имеет формулу (X- b2)

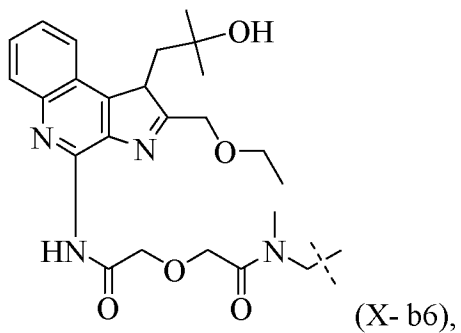


где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^1-$ D имеет формулу (X- b3)

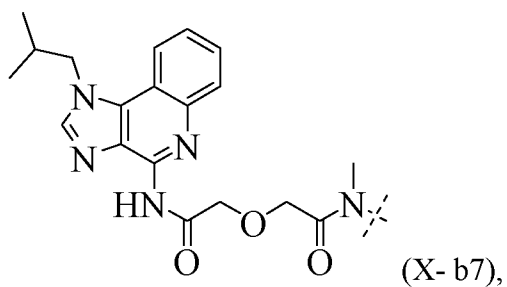


где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.



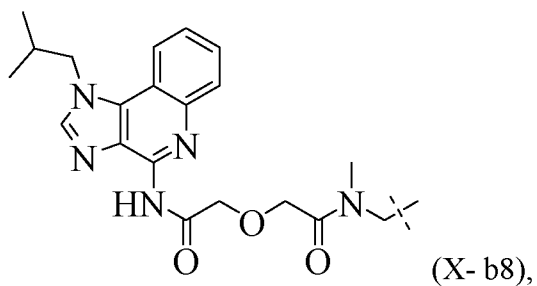
где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^1-$ D имеет формулу (X- b7)



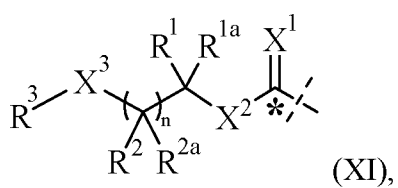
где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $-L^1-$ D имеет формулу (X- b8)



где пунктирная линия показывает присоединение $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1-$ имеет формулу (XI)



где

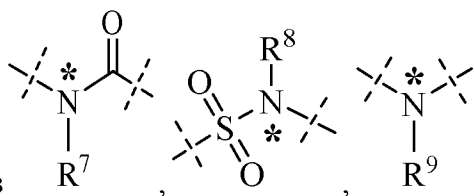
пунктирная линия показывает присоединение к π - электронная пара- ному гетероароматическому N фрагмента -D,

n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4,

$=X^1$ выбран из группы, состоящей из $=O$, $=S$ и $=N(R^4)$,

$-X^2$ -выбран из группы, состоящей из $-O$ -, $-S$ -, $-N(R^5)$ - и $-C(R^6)(R^{6a})$ -,

$-X^3$ -выбран из группы, состоящей из



$-C(R^{10})(R^{10a})$ -, $-C(R^{11})(R^{11a})-C(R^{12})(R^{12a})$ -, $-O$ - и $-C(O)$ -,

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{11}$, $-R^{11a}$, $-R^{12}$, $-R^{12a}$ и каждый из $-R^2$, и $-R^{2a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{14})$ -, $-S(O)_2N(R^{14})$ -, $-S(O)N(R^{14})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{14})$ -, $-OC(OR^{14})(R^{14a})$ -, $-N(R^{14})C(O)N(R^{14a})$ - и $-OC(O)N(R^{14})$ -,

$-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более

$-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-S(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-S-$, $-N(R^{14})-$, $-OC(OR^{14})(R^{14a})-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{14a})-$ и $-OC(O)N(R^{14})-$,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробикацикла, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^{13}$ выбран из группы, состоящей из $-H$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-N(R^{14})(R^{14a})$, $-OH$, $-C(O)OH$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^{14}$ и $-R^{14a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, два соседних R^2 , $-R^6/-R^{6a}$, $-R^{10}/-R^{10a}$, $-R^{11}/-R^{11a}$, и $-R^{12}/-R^{12a}$ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла или 8-11-ти членного гетеробикацикла,

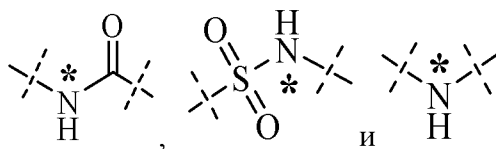
необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^2$, $-R^1/-R^5$, $-R^1/-R^6$, $-R^1/-R^9$, $-R^1/-R^{10}$, $-R^3/-R^{6a}$, $-R^4/-R^5$, $-R^{4a}/-R^5$, $-R^4/-R^6$, $-R^5/-R^{10}$, $-R^6/-R^{10}$, и $-R^{4a}/-R^6$ соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца $-A-$,

где - A- выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила,

необязательно, -R¹ и соседний -R² образуют углерод- углеродную связь, при условии, что n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4,

необязательно, два соседних -R² образуют углерод- углеродную связь, при условии, что n выбран из группы, состоящей из 2, 3 и 4,

при условии, что если -X²-представляет собой -N(R⁵)-, -X³-выбран из группы,

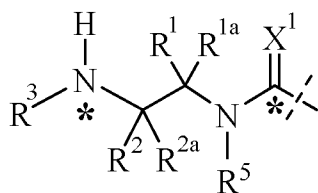


состоящей из , и , и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 5, 6 или 7 атомов, и, если присутствует, углерод-углеродная двойная связь, образованная между -R¹ и -R² или двумя соседними -R², находится в цис- конфигурации, и

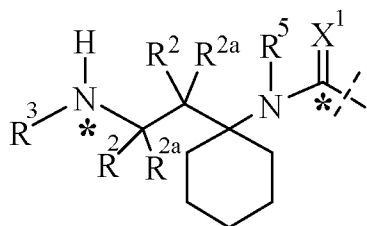
где -L¹- замещен с -L²-, и где -L¹- необязательно дополнительно замещен.

Понятно, что два соседних -R² в формуле (XI) могут существовать только если n представляет собой по меньшей мере 2.

Подразумевается, что выражение «расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой» относится к общему числу атомов на кратчайшем расстоянии между атомами азота и углерода, отмеченными звездочкой, и также включает отмеченные звездочкой азот и углерод. Например, в приведенной ниже структуре n представляет собой 1 и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, равно 5:



И в структуре ниже, n представляет собой 2, $-R^1$ и $-R^{1a}$ образуют циклогексал, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, равно 6:



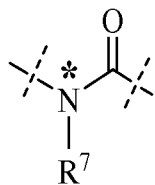
Необязательные дополнительные заместители $-L^1$ формулы (XI) являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ формулы (XI) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (XI) представляет собой $=O$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (XI) представляет собой $=S$. Согласно определенным вариантам осуществления $=X^1$ формулы (XI) представляет собой $=N(R^4)$.

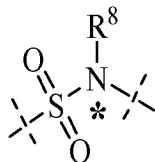
Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ формулы (XI) представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ формулы (XI) представляет собой $-S-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ формулы (XI) представляет собой $-N(R^5)-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ формулы (XI) представляет собой $-C(R^6)(R^{6a})-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI)



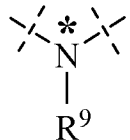
представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI)



представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI)



представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI)

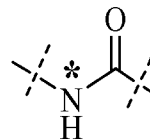
представляет собой $-C(R^{10})(R^{10a})-$. Согласно определенным вариантам

осуществления $-X^3$ -формулы (XI) представляет собой $-C(R^{11})(R^{11a})-C(R^{12})(R^{12a})-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI)

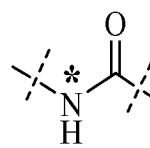
представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-X^3$ -формулы (XI) представляет собой $-C(O)-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



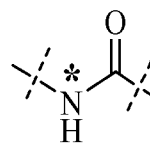
представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ представляет собой H , и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 5 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



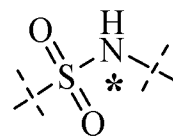
представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой $-C(=O)-$, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 6 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



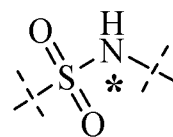
представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой $-C(=O)-$, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 7 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



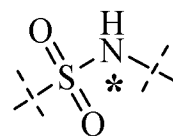
представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой $-SO_2-$, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 5 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой $-SO_2-$, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 6 атомов.

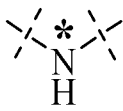
Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)



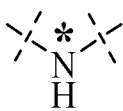
представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой $-SO_2-$, и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 6 атомов.

между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 7 атомов.

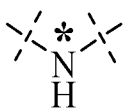
Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)

представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой , и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 5 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)

представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой , и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 6 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-X^2$ -формулы (XI)

представляет собой $-N(R^5)-$, $-X^3$ -представляет собой , и расстояние между атомом азота, отмеченным звездочкой, и атомом углерода, отмеченным звездочкой, в формуле (XI) составляет 7 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{11}$, $-R^{11a}$, $-R^{12}$, $-R^{12a}$ и каждый из $-R^2$, и $-R^{2a}$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$

формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -OH и C₁₋₆ алкила. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой -C(O)OH. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой -OH. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой C₁₋₆ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропил, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -OH и C₁₋₆ алкила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) представляет собой -C(O)OH. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (XI)

представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -ОН и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XI) выбран из группы,

состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{6a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6}

алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой

галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -ОН и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно

определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы

(XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -OH и C₁₋₆ алкила. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой -C(O)OH. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой -OH. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой C₁₋₆ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹² формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -C(O)OH, -OH и C₁₋₆ алкила. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{12a} формулы (XI) представляет собой -C(O)OH. Согласно

определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -CN, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, -ОН и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой -ОН. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6}

алкил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1-диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1- метилбутила и 1-этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, $-OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^{2a}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H,

метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, 1,1- диметилпропила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 1-метилбутила и 1- этилпропила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н, -Т, -CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н, -Т, -CN, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н, -Т, -CN и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н, -Т и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^7$, $-R^8$, и $-R^9$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - Н, -Т, -CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой -Т. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - Н, -Т, -CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI) представляет собой -Т. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно

определенным вариантам осуществления -R⁴ формулы (XI) представляет собой C₁₋₆ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁴ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁴ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -T, -CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой -T. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой C₁₋₆ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁵ формулы (XI) представляет собой C₂₋₆ алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -T, -CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой -T. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^7$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -T, -CN, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XI) представляет собой -T. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно

определенным вариантам осуществления $-R^8$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^8$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^8$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, -T, -CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой -T. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой -CN. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XI) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробициклила. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XI) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробициклил.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XI) замещен одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XI) замещен одним $-R^{13}$.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XI) не замещен с $-R^{13}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) выбран из группы, состоящей из - H, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{14a})$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{NO}_2$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{OCH}_3$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{CN}$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{14a})$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{OH}$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$ и $-R^{14a}$ формулы (XI) независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14a}$ формулы (XI) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14a}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) выбран из группы, состоящей из 0 и 1. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (I) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (I) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (XI) представляет собой 4.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) соединен с D через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, карбамата, дитиокарбамата, O -тиокарбамата, S -тиокарбамата, мочевины, тиомочевины, тиоамида, амидина и гуанидина. Понятно, что некоторые из этих связей могут быть необратимыми сами по себе, но что в настоящем изобретении соседние группы, присутствующие в $-L^{1-}$, как например, амид, первичный амин, вторичный амин и третичный амин, делают эти связи обратимыми.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через амидную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-C(R^6)(R^{6a})-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через карбаматную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-O-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через дитиокарбаматную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=S$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-S-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через О-тиокарбаматную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=S$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-O$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через S-тиокарбаматную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-S$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через мочевиновую связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=O$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-N(R^5)$.

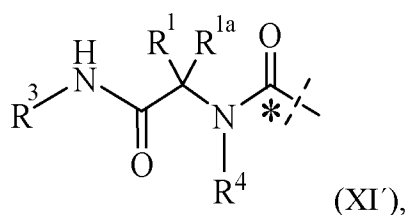
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через тиомочевиновую связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=S$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-N(R^5)$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через тиамидную связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=S$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-C(R^6)(R^{6a})$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через амидиновую связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=N(R^4)$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-C(R^6)(R^{6a})$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XI) конъюгирован с $-D$ через гуанидиновую связь, т.е. $=X^1$ представляет собой $=N(R^4)$, и $-X^{2-}$ представляет собой $-N(R^5)$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (XI'):



где пунктирная линия показывает присоединение к π - электронная пара- ному гетероароматическому N в -D, и

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^3$, и $-R^4$ имеют значение, как определено для формулы (XI).

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ и $-R^{1a}$ формулы (XI') оба представляют собой - H.

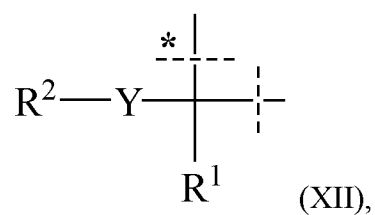
Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XI') представляет собой - H, и $-R^{1a}$ формулы (XI') представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XI') представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI') представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XI') представляет собой этил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (XII)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-L^2$ -,

неотмеченная звездочкой пунктирная линия показывает присоединение к π -электронная пара- норному гетероароматическому N в -D,

- Y- выбран из группы, состоящей из $-N(R^3)$ -, -O- и -S-,

$-R^1$, $-R^2$ и $-R^3$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, -T, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^4$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из - T-, $-C(O)O$ -, -O-, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^5)$ -, $-S(O)_2N(R^5)$ -, $-S(O)N(R^5)$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^5)S(O)_2N(R^{5a})$ -, -S-, $-N(R^5)$ -, $-OC(OR^5)(R^{5a})$ -, $-N(R^5)C(O)N(R^{5a})$ - и $-OC(O)N(R^5)$ -,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробифидициклила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^4$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^4$, $-R^5$, и $-R^{5a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

где $-L^1$ - замещен с $-L^2$ -, и где $-L^1$ - необязательно дополнительно замещен.

Необязательные дополнительные заместители $-L^1$ - формулы (XII) являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ формулы (XII) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления $-Y$ формулы (XII) представляет собой $-N(R^3)-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-Y$ формулы (XII) представляет собой $-O-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-Y$ формулы (XII) представляет собой $-S-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$, $-R^2$, и $-R^3$ формулы (XII) независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) представляет собой $-H$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) представляет собой $-T$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) представляет собой $-H$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) представляет собой $-T$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) представляет собой

C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^2$ формулы (XII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) независимо выбран из группы, состоящей из -H, -T, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) представляет собой -T. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробициклила. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробициклил.

Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XII) замещен одним или более $-R^4$.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XII) замещен одним $-R^4$.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XII) не замещен $-R^4$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$, $-R^5$ и $-R^{5a}$ формулы (XII) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XII) выбран из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XII) выбран из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил.

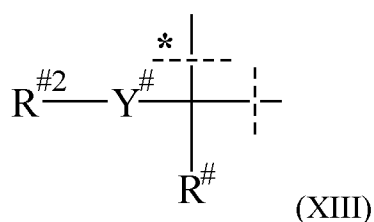
Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XII) выбран из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XII) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XII) соединен с -D через геминальную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XII) соединен с -D через аминальную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XII) соединен с $-D$ через гемитиоаминальную связь.

Фрагмент $L1$, подходящий для лекарств D , который при связывании с $L1$ содержит электрон-норный гетероароматический N^+ фрагмент или четвертичный аммониевый катион и становится фрагментом $-D^+$ после связывания с $L1$ имеет формулу (XIII)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-L^2$, неотмеченная звездочкой пунктирная линия показывает присоединение к N^+ в $-D^+$,

$-Y^{\#}$ - выбран из группы, состоящей из $-N(R^{\#3})$ -, $-O$ - и $-S$ -,

$-R^{\#1}$, $-R^{\#2}$, и $-R^{\#3}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T^{\#}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{\#4}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T^{\#}$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{\#5})$ -, $-S(O)_2N(R^{\#5})$ -,

$-S(O)N(R^{\#5})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{\#5})S(O)_2N(R^{\#5a})-$, $-S-$, $-N(R^{\#5})$,
 $-OC(OR^{\#5})(R^{\#5a})-$, $-N(R^{\#5})C(O)N(R^{\#5a})-$ и $-OC(O)N(R^{\#5})-$,

каждый $T^{\#}$ независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробикаклила, где каждый $T^{\#}$ независимо необязательно замещен одним или более $-R^{\#4}$, которые являются одинаковыми или различными, и

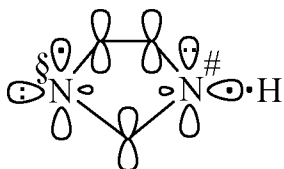
где $-R^{\#4}$, $-R^{\#5}$, и $-R^{\#5a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый $-L^{1-}$ замещен с $-L^{2-}$ и необязательно дополнительно замещен.

Понятно, что согласно определенным вариантам осуществления $-D^+$ может содержать как электрон-норный гетероароматический N^+ , так и катион четвертичного аммония, и аналогично соответствующий D может содержать как электрон-норный гетероароматический N, так и третичный амин. Также понятно, что если D конъюгирован с $-L^{1-}$, тогда $-D^+$ и $-L^{1-}$ образуют катион четвертичного аммония, для которого может быть противоион. Примеры противоанионов включают без ограничения хлорид, бромид, ацетат, бикарбонат, сульфат, бисульфат, нитрат, карбонат, алкилсульфонат, арилсульфонат и фосфат.

Такая фрагмент лекарственного средства $-D^+$ содержит по меньшей мере один, как например один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять, электрон-норных гетероароматических N^+ или катионов четвертичного аммония, и аналогично соответствующее высвобожденное лекарственное средство D содержит в меньшей мере один, как например один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять, электрон-норных гетероароматических N или третичных аминов. Примеры химических структур, включающих гетероароматические азоты т.е. N^+ или N, которые являются донором электрона для ароматической π - системы, включают без ограничения пиридин, пиридазин,

пиримидин, хинолин, хиназолин, хиноксалин, пиразол, имидазол, изоиндазол, индазол, пурин, тетразол, триазол и триазин. Например, в имидазольном кольце ниже гетероароматический азот, который является донором одного электрона для ароматической π - системы отмечен “§”:



Такие электрон-норные гетероароматические атомы азота не содержат гетероароматических атомов азота, которые отдают одну электронную пару (т.е. не один электрон) ароматической π - системе, такие как, например, азот, который отмечен знаком «#» в вышеуказанной структуре имидазольного кольца. Лекарственное средство D может существовать в одной или нескольких таутомерных формах, например, с одним атомом водорода, перемещающимся по меньшей мере между двумя гетероароматическими атомами азота. Во всех таких случаях линкерный фрагмент ковалентно и обратимо присоединен к гетероароматическому азоту, который является донором электрона для ароматической π - системы.

Согласно определенным вариантам осуществления - $Y^\#$ - формулы (XIII) представляет собой $-N(R^{\#3})-$. Согласно определенным вариантам осуществления - $Y^\#$ - формулы (XI) представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления - $Y^\#$ - формулы (XI) представляет собой $-S-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$, $-R^{\#2}$, и $-R^{\#3}$ формулы (XIII) независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T^\#$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы (XIII) независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-T^\#$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы

(XIII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы (XIII) представляет собой $-T^{\#}$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#1}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XIII) независимо выбран из группы, состоящей из - Н, $-T^{\#}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XI) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XIII) представляет собой $-T^{\#}$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XI) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#2}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления, $-R^{\#3}$ формулы (XIII) независимо выбран из группы, состоящей из - Н, $-T^{\#}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#3}$ формулы (XIII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#3}$ формулы (XIII) представляет собой $-T^{\#}$. Согласно определенным вариантам осуществления, $-R^{\#3}$ представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#3}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#3}$ формулы (XIII) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8 -11-ти членного гетеробифенила. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой нафтил. Согласно

определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) представляет собой 8-11-ти членный гетеробициклил. Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) замещен одним или более $-R^4$.

Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) замещен одним $-R^4$.

Согласно определенным вариантам осуществления $T^{\#}$ формулы (XIII) не замещен $-R^4$.

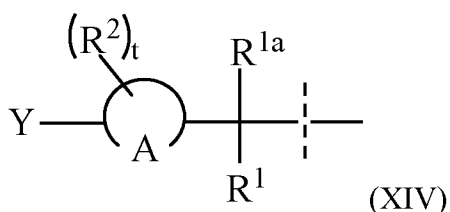
Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#4}$, $-R^{\#5}$, и $-R^{\#5a}$ формулы (XIII) независимо выбраны из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#4}$ формулы (XIII) выбран из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#4}$ формулы (XIII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#4}$ формулы (XIII) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#5}$ формулы (XIII) выбран из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#5}$ формулы (XIII) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{\#5}$ формулы (XIII) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XIII) выбран из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XIII) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{5a}$ формулы (XIII) представляет собой C_{1-6} алкил.

Фрагмент $-L^{1-}$, подходящий для D лекарственных средств, который при связывании с $-L^{1-}$ содержит электрон-нонный гетероароматический N^+ фрагмент или катион четвертичного аммония и становится фрагментом $-D^+$ при связи с $-L^{1-}$, имеет формулу (XIV)



где

пунктирная линия показывает присоединение к N^+ из $-D^+$,

t выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6,

- A- представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из моноциклического или бициклического арила и гетероарила, при условии, что - A- соединен с - Y и $-C(R^1)(R^{1a})-$ через атомы углерода, где указанный моноциклический или бициклический арил или гетероарил необязательно замещены одним или более $-R^2$, которые являются одинаковыми или различными,

$-R^1$, $-R^{1a}$ и каждый $-R^2$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, - $C(O)OH$, - галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^3$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6}

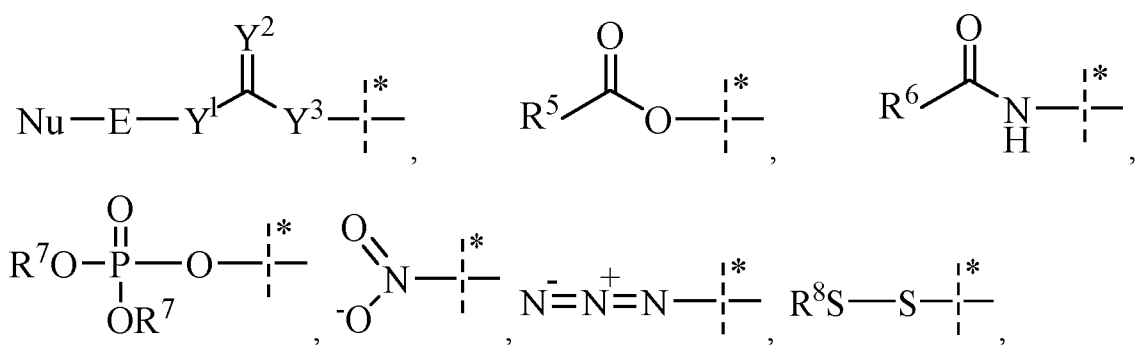
алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ и $-OC(O)N(R^4)-$,

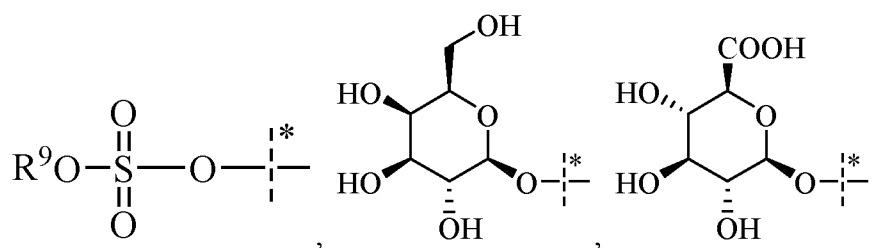
каждый $-T-$ независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8-11-ти членного гетеробикаклила, где каждый $-T-$ независимо необязательно замещен одним или более $-R^3$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^3$ выбран из группы, состоящей из $-H$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-N(R^4)(R^{4a})$, $-OH$, $-C(O)OH$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^4$, и $-R^{4a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

$-Y$ выбран из группы, состоящей из:





где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - A-,

-Nu представляет собой нуклеофил,

- Y¹⁻ выбран из группы, состоящей из -O-, -C(R¹⁰)(R^{10a})-, -N(R¹¹)- и -S-,

=Y² выбран из группы, состоящей из =O, =S и =N(R¹²),

- Y³⁻ выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -N(R¹³),

- E- выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и - Q-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил необязательно замещены одним или более -R¹⁴, которые являются одинаковыми или различными,

-R⁵, -R⁶, каждый -R⁷, -R⁸, -R⁹, -R¹⁰, -R^{10a}, -R¹¹, -R¹², и -R¹³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₁₋₂₀ алкила, C₂₋₂₀ алкенила, C₂₋₂₀ алкинила и - Q, где C₁₋₂₀

алкил, C_{2-20} алкенил и C_{2-20} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{14}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из Q, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a})-$, $-S-$, $-N(R^{15})-$, $-OC(OR^{15})R^{15a}-$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{15a})-$ и $-OC(O)N(R^{15})-$,

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8-11-ти членного гетеробикалила, где каждый Q независимо необязательно замещен одним или более $-R^{14}$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^{14}$, $-R^{15}$, и $-R^{15a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

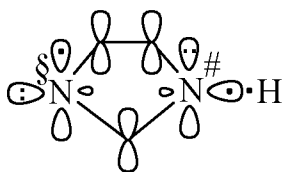
каждый $-L^{1-}$ замещен с $-L^{2-}$ и необязательно дополнительно замещен.

Понятно, что согласно определенным вариантам осуществления $-D^+$ может содержать как электрон-норный гетероароматический N^+ , так и катион четвертичного аммония, и аналогично соответствующий D может содержать как электрон-норный гетероароматический N, так и третичный амин. Также понятно, что если D конъюгирован с $-L^{1-}$, затем $-D^+$ и $-L^{1-}$ образуют катион четвертичного аммония, для которого может быть противоион. Примеры противоанионов включают без ограничения хлорид, бромид, ацетат, бикарбонат, сульфат, бисульфат, нитрат, карбонат, алкилсульфонат, арилсульфонат и фосфат.

Необязательные дополнительные заместители $-L^{1-}$ формулы (XIV) являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ формулы (XIV) дополнительно не замещен.

Такая фрагмент лекарственного средства -D⁺ содержит по меньшей мере один, как например один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять, электрон-норных гетероароматических N⁺ или катионов четвертичного аммония, и аналогично соответствующее высвобожденное лекарственное средство D содержит в меньшей мере один, как например один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять, электрон-норных гетероароматических N или третичных аминов. Примеры химических структур, включающих гетероароматические азоты т.е. N⁺ или N, которые являются донором электрона для ароматической π- системы, включают без ограничения пиридин, пиридазин, пиримидин, хинолин, хиназолин, хиноксалин, пиразол, имидазол, изоиндазол, индазол, пурин, тетразол, триазол и триазин. Например, в имидазольном кольце ниже гетероароматический азот, который является донором одного электрона для ароматической π- системы отмечен “§”:



Такие электрон-норные гетероароматические атомы азота не содержат гетероароматических атомов азота, которые отдают одну электронную пару (т.е. не один электрон) ароматической π- системе, такие как, например, азот, который отмечен знаком «#» в вышеуказанной структуре имидазольного кольца. Лекарственное средство D может существовать в одной или нескольких таутомерных формах, например, с одним атомом водорода, перемещающимся по меньшей мере между двумя гетероароматическими атомами азота. Во всех таких случаях линкерный фрагмент ковалентно и обратимо присоединен к гетероароматическому азоту, который является донором электрона для ароматической π- системы.

В контексте настоящего изобретения термин «моноциклический или бициклический арил» означает ароматическую углеводородную кольцевую систему, которая может быть моноциклической или бициклической, где моноциклическое арильное кольцо состоит по меньшей мере из 5 кольцевых

атомов углерода и может содержать до 10 кольцевых атомов углерода, и где бицилическое арильное кольцо состоит по меньшей мере из 8 кольцевых атомов углерода и может включать до 12 кольцевых атомов углерода. Каждый атом водорода моноциклического или бициклического арила может быть замещен заместителем, как определено ниже.

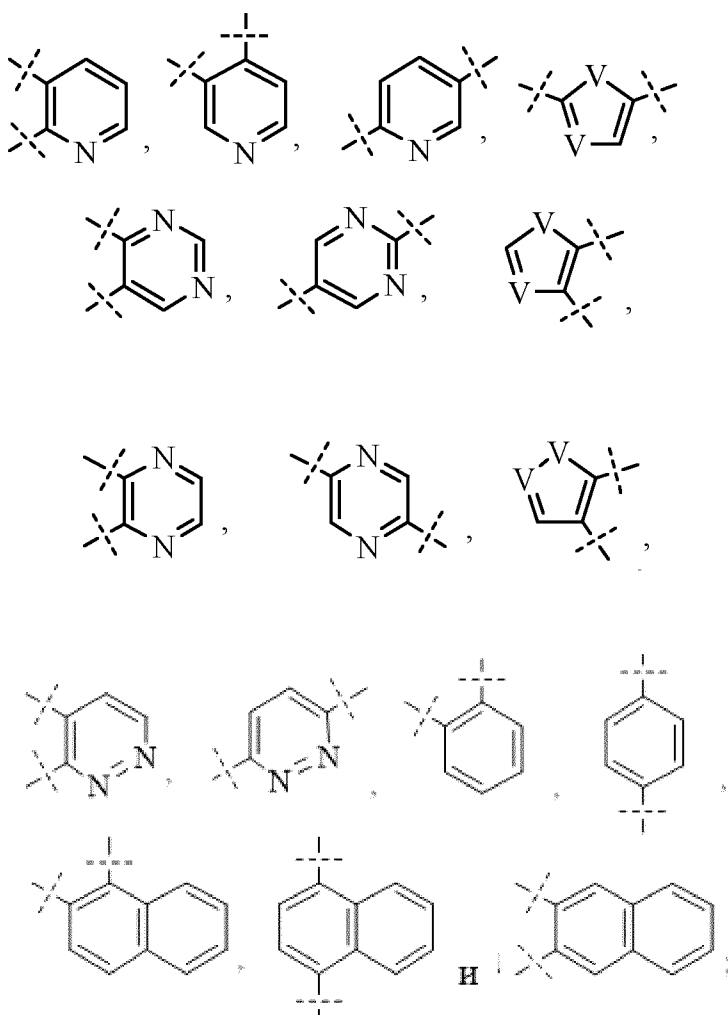
В контексте настоящего изобретения термин «моноциклический или бициклический гетероарил» означает моноциклическую ароматическую кольцевую систему, которая может включать от 2 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, или бициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 3 до 9 кольцевых атомов углерода и 1 до 5 кольцевых гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Примеры моноциклических или бициклических гетероарильных групп включают без ограничения бензофуранил, бензотиофенил, фуранил, имидазолил, индолил, азаиндолил, азабензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтиадиазолил, бензотриазолил, тетразинил, тетразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, триазолил, тиазолил и тиофенил. Каждый атом водорода моноциклического или бициклического гетероарила может быть замещен заместителем, как определено ниже.

В контексте настоящего изобретения термин «нуклеофил» относится к реагенту или функциональной группе, которая образует связь со своим партнером по реакции, т.е. электрофил, посредством отдачи обоих связывающих электронов.

Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV)

представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XIV) представляет собой 6.

Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (XIV) представляет собой кольцо, выбранное из группы, состоящей из моноциклического или бициклического арила и гетероарила. Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (XIV) замещен одним или более $-R^2$, которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (XIV) не замещен с $-R^2$. Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из:



где каждый V независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$, $-R^{1a}$ и каждый $-R^2$ формулы (XIV) независимо выбраны из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, - галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой - галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой $-NO_2$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^1$ представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой - галоген. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой $-NO_2$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{1a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) независимо выбран из группы, состоящей из - H, $-C(O)OH$, - галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой - H.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой - галоген. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой - F. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой $-NO_2$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^2$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкинил.

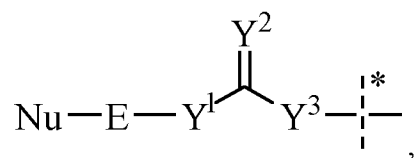
Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8 -11-ти членного гетеробикацикла. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 3-10-ти членный гетероцикл. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробикацикл.

Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) замещен одним или более $-R^3$, которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления T в формуле (XIV) замещен одним $-R^3$.

Согласно определенным вариантам осуществления Т в формуле (XIV) не замещен $-R^3$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из - H, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CN$, $-N(R^4)(R^{4a})$, $-OH$, $-C(O)OH$ и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-NO_2$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-OCH_3$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-CN$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-N(R^4)(R^{4a})$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой $-C(O)OH$. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^3$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$, и $-R^{4a}$ формулы (XIV) независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^4$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{4a}$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{4a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



где -Nu, - E, $-Y^1$, $=Y^2$ и $-Y^3$ имеют значения, как определено в настоящем документе, и пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - A- формулы (XIV).

Согласно определенным вариантам осуществления $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой нуклеофил, выбранный из группы, состоящей из первичного, вторичного, третичного амина и амида. Согласно определенным вариантам осуществления $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой первичный амин. Согласно определенным вариантам осуществления $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой вторичный амин. Согласно определенным вариантам осуществления $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой третичный амин. Согласно определенным вариантам осуществления $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой амид.

Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{1-}$ формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-C(R^{10})(R^{10a})-$, $-N(R^{11})-$ и $-S-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{1-}$ формулы (XIV) представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{1-}$ формулы (XIV) представляет собой $-C(R^{10})(R^{10a})-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{1-}$ формулы (XIV) представляет собой $-N(R^{11})-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{1-}$ представляет собой $-S-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $=Y^2$ формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из $=O$, $=S$ и $=N(R^{12})$. Согласно определенным вариантам осуществления $=Y^2$ формулы (XIV) представляет собой $=O$. Согласно определенным вариантам осуществления $=Y^2$ формулы (XIV) представляет собой $=S$. Согласно определенным вариантам осуществления $=Y^2$ формулы (XIV) представляет собой $=N(R^{12})$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{3-}$ формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$ и $-N(R^{13})$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{3-}$ формулы (XIV) представляет собой $-O-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{3-}$ формулы (XIV) представляет собой $-S-$. Согласно определенным вариантам осуществления $-Y^{3-}$ формулы (XIV) представляет собой $-N(R^{13})$.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y^{1-} формулы (XIV) представляет собой $-N(R^{11})-$, $=Y^2$ формулы (XIV) представляет собой $=O$, и $-Y^{3-}$ представляет собой $-O-$.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y^{1-} формулы (XIV) представляет собой $-N(R^{11})-$, $=Y^2$ формулы (XIV) представляет собой $=O$, $-Y^{3-}$ формулы (XIV) представляет собой $-O-$ и $-Nu$ формулы (XIV) представляет собой $-N(CH_3)_2$.

Согласно определенным вариантам осуществления - $E-$ формулы (XIV) выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-Q-$. Согласно определенным вариантам осуществления - $E-$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления - $E-$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления - $E-$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-6} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления - $E-$ формулы (XIV) представляет собой $-Q-$.

Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробиициклил. Согласно определенным вариантам

осуществления q в формуле (XIV) замещен одним или более $-R^{14}$. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (XIV) не замещен $-R^{14}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$, $-R^6$, каждый $-R^7$, $-R^8$, $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{11}$, $-R^{12}$, и $-R^{13}$ формулы (XIV) независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила и - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^5$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^7$ формулы (XIV) независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила и - Q. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^7$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^7$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^7$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из $-R^7$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^8$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^8$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно

определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XIV) представляет собой C₂₋₂₀ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R⁸ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^9$ формулы (XIV) представляет собой $-Q$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10}$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{10a}$ формулы (XIV) представляет собой $-Q$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{11}$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{12}$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-20} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XIV) представляет собой C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{13}$ формулы (XIV) представляет собой - Q.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$, $-R^{15}$, и $-R^{15a}$ формулы (XIV) выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{14}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{15}$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{15}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{15a}$ формулы (XIV) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{15a}$ формулы (XIV) представляет собой C_{1-6} алкил.

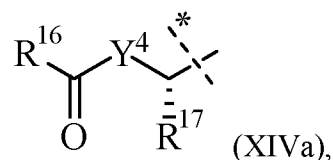
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

$$R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-\overset{\overset{|}{\mid}}{\overset{|}{\mid}}^*$$
 , где $-R^5$ имеет значения, как определено выше, и пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

$$R^6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{N}-\overset{\overset{|}{\mid}}{\overset{|}{\mid}}^*$$
 , где $-R^6$ имеет значения, как определено выше, и пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) имеет формулу (XIVa):



где - Y^4 - выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила, которые необязательно замещены одним или более $-R^{18}$, которые являются одинаковыми или различными,

$-R^{16}$, и $-R^{17}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{18}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из - A' -, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{19})-$, $-S(O)_2N(R^{19})-$, $-S(O)N(R^{19})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$,

$-\text{N}(\text{R}^{19})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{19a})-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$, $-\text{OC}(\text{OR}^{19})\text{R}^{19a}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19a})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})-$ и $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^{19a})-$,

каждый A' независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробикаклила, где каждый A' независимо необязательно замещен одним или более $-\text{R}^{18}$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-\text{R}^{18}$, $-\text{R}^{19}$ и $-\text{R}^{19a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-\text{H}$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к оставшейся части $-\text{Y}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) выбран из группы, состоящей из C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробикаклила. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробикаклил. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) замещен одним или более $-\text{R}^{18}$ которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{Y}^4$ - формулы (XIVa) не замещен $-\text{R}^{18}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{R}^{16}$, и $-\text{R}^{17}$ формулы (XIVa) выбраны из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{R}^{16}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-\text{R}^{16}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно

определенным вариантам осуществления $-R^{16}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{2-10} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{17}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{17}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{17}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{2-10} алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробикалика. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой 3-10-ти членный гетероцикл. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) представляет собой 8-11-ти членный гетеробикалик.

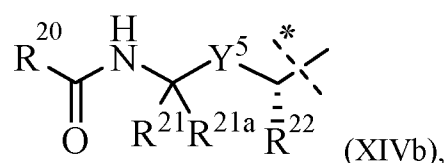
Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) замещен одним или более $-R^{18}$, которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления A' формулы (XIVa) не замещен $-R^{18}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{18}$, $-R^{19}$, и $-R^{19a}$ формулы (XIVa) выбраны из группы, состоящей из -H и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{18}$ формулы (XIVa) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{18}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным

вариантам осуществления $-R^{19}$ формулы (XIVa) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{19}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{19a}$ формулы (XIVa) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{19a}$ формулы (XIVa) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIV) имеет формулу (XIVb):



где - Y^5 - выбран из группы, состоящей из - Q' -, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{23}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из - Q' -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{24})$ -, $-S(O)_2N(R^{24})$ -, $-S(O)N(R^{24})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{24a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{24})$ -, $-OC(OR^{24})R^{24a}$ -, $-N(R^{24})C(O)N(R^{24a})$ -, $-OC(O)N(R^{24})$ - и $-N(R^{24})C(NH)N(R^{24a})$ -,

$-R^{20}$, $-R^{21}$, $-R^{21a}$, и $-R^{22}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{23}$ которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из - Q' -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{24})$ -, $-S(O)_2N(R^{24})$ -, $-S(O)N(R^{24})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{24a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{24})$ -, $-OC(OR^{24})R^{24a}$ -, $-N(R^{24})C(O)N(R^{24a})$ -, $-OC(O)N(R^{24})$ - и $-N(R^{24})C(NH)N(R^{24a})$ -,

каждый Q' независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного

гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила, где каждый Q' независимо обязательно замещен одним или более -R²³, которые являются одинаковыми или различными,

где -R²³, -R²⁴, и -R^{24a} независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно, пара -R²¹/-R^{21a} соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила или 8 -11-ти членного гетеробиициклила, и

где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к оставшейся части - Y.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y⁵- формулы (XIVb) выбран из группы, состоящей из - Q'-, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления - Y⁵- формулы (XIVb) представляет собой - Q'-. Согласно определенным вариантам осуществления - Y⁵- формулы (XIVb) представляет собой C₁₋₁₀ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления - Y⁵- формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления - Y⁵- формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления

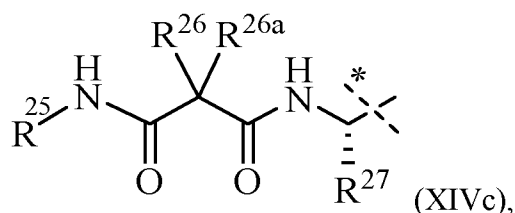
Q' формулы (XIVb) представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой 3-10-ти членный гетероцикл. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробиицикл. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) замещен одним или более -R²³ которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления Q' формулы (XIVb) не замещен с -R²³.

Согласно определенным вариантам осуществления -R²⁰, -R²¹, -R^{21a}, и -R²² формулы (XIVb) выбраны из группы, состоящей из - H, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления -R²⁰ формулы (XIVb) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R²⁰ формулы (XIVb) представляет собой C₁₋₁₀ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²⁰ формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²⁰ формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²¹ формулы (XIVb) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R²¹ формулы (XIVb) представляет собой C₁₋₁₀ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²¹ формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²¹ формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{21a} формулы (XIVb) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{21a} формулы (XIVb) представляет собой C₁₋₁₀ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{21a} формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{21a} формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²² формулы (XIVb) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления -R²² формулы (XIVb) представляет собой C₁₋₁₀ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²² формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления -R²² формулы (XIVb) представляет собой C₂₋₁₀ алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{23}$, $-R^{24}$, и $-R^{24a}$ формулы (XIVb) выбраны из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{23}$ формулы (XIVb) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{23}$ формулы (XIVb) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{24}$ формулы (XIVb) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{24}$ формулы (XIVb) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{24a}$ формулы (XIVb) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{24a}$ формулы (XIVb) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления пара $-R^{21}/-R^{21a}$ формулы (XIVb) соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^6$ формулы (XIVb) имеет формулу (XIVc):



где

$-R^{25}$, $-R^{26}$, $-R^{26a}$, и $-R^{27}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - Н, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{28}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из - Q^* -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{29})$ -, $-S(O)_2N(R^{29})$ -, $-S(O)N(R^{29})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{29})S(O)_2N(R^{29a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{29})$ -, $-OC(OR^{29})R^{29a}$ -, $-N(R^{29})C(O)N(R^{29a})$ -, $-OC(O)N(R^{29})$ - и $-N(R^{29})C(NH)N(R^{29a})$ -,

каждый Q^* независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8-11-ти членного гетеробиициклила, где каждый Q^* независимо необязательно замещен одним или более $-R^{28}$, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^{28}$, $-R^{29}$, и $-R^{29a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно, пара $-R^{26}/-R^{26a}$ соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила или 8-11-ти членного гетеробиициклила, и

где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к оставшейся части - Y.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{25}$, $-R^{26}$, $-R^{26a}$, и $-R^{27}$ формулы (XIVc) выбраны из группы, состоящей из - H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{25}$ формулы (XIVc) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{25}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{25}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{25}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26}$ формулы (XIVc) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26a}$ формулы (XIVc) представляет собой - H. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26a}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным

вариантам осуществления $-R^{26a}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{26a}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{27}$ формулы (XIVc) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{27}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{27}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{27}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{2-10} алкинил.

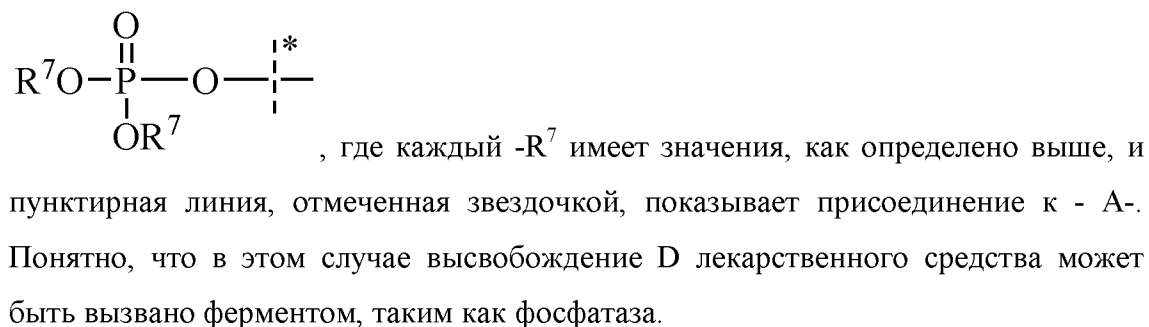
Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой фенил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой нафтил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой инденил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой инданил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой тетралинил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) представляет собой 8 -11-ти членный гетеробиициклил. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) замещен одним или более $-R^{28}$, которые являются одинаковыми или различными. Согласно определенным вариантам осуществления Q^* формулы (XIVc) не замещен $-R^{28}$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{28}$, $-R^{29}$ и $-R^{29a}$ формулы (XIVc) выбраны из группы, состоящей из - Н и C_{1-6} алкила. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{28}$ формулы (XIVc) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{28}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам

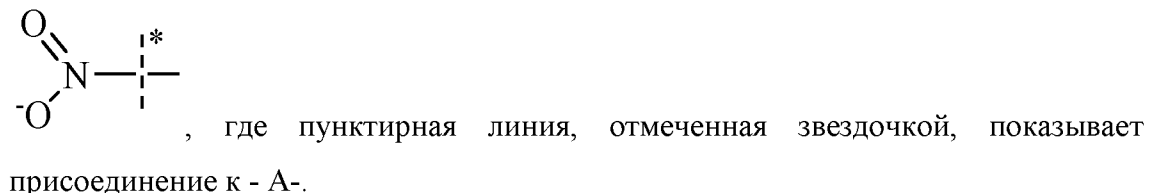
осуществления $-R^{29}$ формулы (XIVc) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{29}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{29a}$ формулы (XIVc) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{29a}$ формулы (XIVc) представляет собой C_{1-6} алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления пара $-R^{26}/-R^{26a}$ формулы (XIVc) соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления пара $-R^{26}/-R^{26a}$ формулы (XIVc) соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием циклобутила.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

$$\text{N}^-\text{=N}^+\text{=N}-\overset{\text{I}^*}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-$$
, где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.

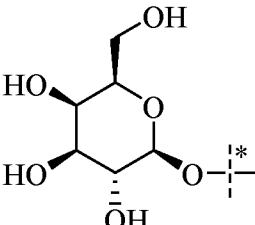
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

$$\text{R}^8\text{S}-\text{S}-\overset{\text{I}^*}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-$$
, где $-\text{R}^8$ имеет значения, как определено выше, и пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.

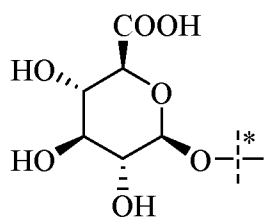
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

$$\text{R}^9\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{S}}-\text{O}-\overset{\text{I}^*}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-$$
, где $-\text{R}^9$ имеет значения, как определено выше, и пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.
Понятно, что в этом случае высвобождение D лекарственного средства может быть вызвано ферментом, таким как сульфатаза.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой

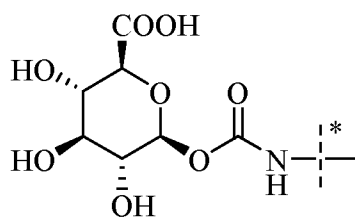
, где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-. Понятно, что в этом случае высвобождение D лекарственного средства может быть вызвано ферментом, таким как α -галактозидаза.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



, где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-. Понятно, что в этом случае высвобождение D лекарственного средства может быть вызвано ферментом, таким как β -глюкуронидаза.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



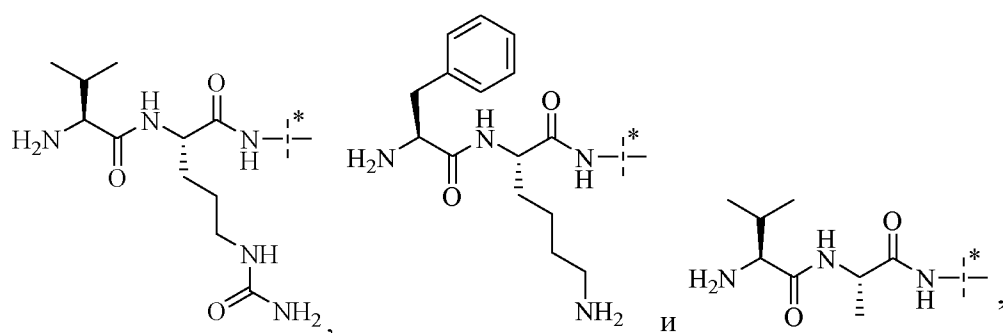
, где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-. Понятно, что в этом случае высвобождение D лекарственного средства может быть вызвано ферментом, таким как β -глюкуронидаза.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой пептидильный фрагмент.

Понятно, что если - Y формулы (XIV) представляет собой пептидильный фрагмент, тогда высвобождение лекарственного средства D может быть запущено ферментом, таким как протеаза. Согласно определенным вариантам осуществления протеаза выбрана из группы, состоящей из катепсина В и катепсина К. Согласно определенным вариантам осуществления протеазой является катепсин В. Согласно определенным вариантам осуществления протеазой является катепсин К.

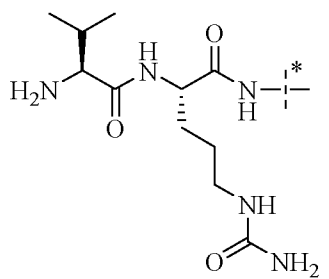
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой пептидильный фрагмент, такой как дипептидильный, трипептидильный, тетрапептидильный, пентапептидильный или гексапептидильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой дипептидильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой трипептидильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой тетрапептидильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой пентапептидильный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой гексапептидильный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой пептидильный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из:

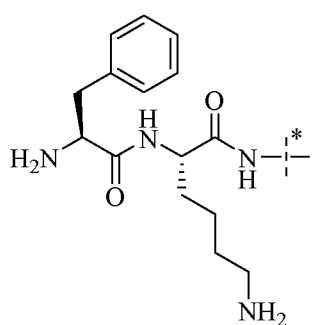


где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-.

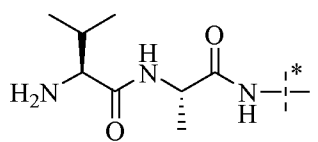
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



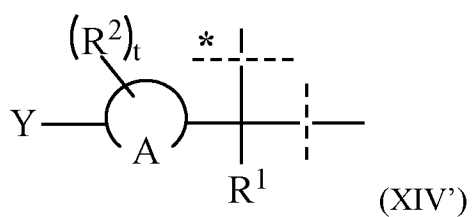
Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления - Y формулы (XIV) представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления один водород, обеспеченный - R^{1a} формулы (XIV), замещен на - L^2 - и - L^1 - имеет формулу (XIV'):

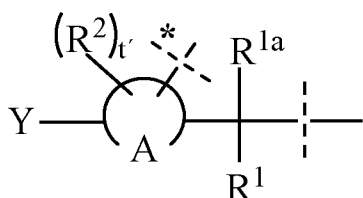


где

неотмеченная звёздочкой пунктирная линия показывает присоединение к N^+ фрагмента $-D^+$, пунктирная линия, отмеченная звёздочкой, показывает присоединение к $-L^2$, и

$-R^1$, $-Ar$, $-Y$, R^2 и t имеют значения, как в формуле (XIV).

Согласно определенным вариантам осуществления один водород, обеспеченный R^2 формулы (XIV), замещен на $-L^2$ -и $-L^1$ имеет формулу (XIV''):



(XIV'')

где

неотмеченная звёздочкой пунктирная линия показывает присоединение к N^+ фрагмента $-D^+$, пунктирная линия, отмеченная звёздочкой, показывает присоединение к $-L^2$,

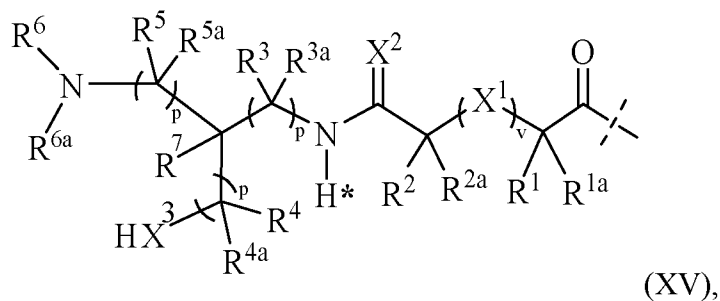
$-R^1$, $-Ar$, $-Y$ и R^2 имеют значения, как в формуле (XIV), и

t' выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

Согласно определенным вариантам осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 1. Согласно определенным вариантам

осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления T' в формуле (XIV'') представляет собой 5.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^{1-}$ имеет формулу (XV):



где

пунктирная линия показывает присоединение к атому азота первичного или вторичного амина $-D$,

v выбран из группы, состоящей из 0 или 1,

$-X^{1-}$ выбран из группы, состоящей из $-C(R^8)(R^{8a})-$, $-N(R^9)-$ и $-O-$,

$=X^2$ выбран из группы, состоящей из $=O$ и $=N(R^{10})$,

$-X^3$ выбран из группы, состоящей из $-O$, $-S$ и $-Se$,

каждый p независимо выбран из группы, состоящей из 0 или 1, при условии, что самое большее один p представляет собой 0,

$-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^{10}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, $-C(R^{11})(R^{11a})(R^{11b})$ и -T,

$-R^9$ выбран из группы, состоящей из $-C(R^{11})(R^{11a})(R^{11b})$ и -T,

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^5$, $-R^{5a}$, $-R^7$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^{11}$, $-R^{11a}$ и $-R^{11b}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, галогена, -CN, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12a})$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12a})$, $-S(O)N(R^{12})(R^{12a})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$, $-SR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12a}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{12a})$, -T, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-S(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-S-$, $-N(R^{14})-$, $-OC(OR^{14})(R^{14a})-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{14a})-$ и $-OC(O)N(R^{14})-$,

$-R^{12}$, $-R^{12a}$, $-R^{12b}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, -T, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где -T, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-S(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a})-$, $-S-$, $-N(R^{14})-$, $-OC(OR^{14})(R^{14a})-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{14a})-$ и $-OC(O)N(R^{14})-$,

где каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробифенила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{13}$, которые являются одинаковыми или различными,

$-R^{13}$ выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, оксо, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{15a})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{15a})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{15a})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a})(R^{15b})$, $-SR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{15a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{15a}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$, $-N(R^{15})S(O)R^{15a}$, $-N(R^{15})C(O)OR^{15a}$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{15a})(R^{15b})$, $-OC(O)N(R^{15})(R^{15a})$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

где $-R^{14}$, $-R^{14a}$, $-R^{15}$, $-R^{15a}$, и $-R^{15b}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^3/-R^{3a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^5/-R^{5a}$ или $-R^8/-R^{8a}$ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла или 8-11-ти членного гетеробикалика,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^2$, $-R^1/-R^8$, $-R^1/-R^9$, $-R^2/-R^9$ или $-R^2/-R^{10}$ соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца $-A-$,

где $-A-$ выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробикалика,

необязательно одна или более из пар $-R^3/-R^6$, $-R^4/-R^6$, $-R^5/-R^6$, $-R^6/-R^{6a}$ или $-R^6/-R^7$ образуют вместе с атомами, к которым они присоединены, кольцо $-A'-$,

где $-A'-$ выбран из группы, состоящей из 3-10-ти членного гетероцикла и 8-11-ти членного гетеробикалика, и

где $-L^1$ замещен по меньшей мере одним $-L^2$ -, и где $-L^1$ необязательно дополнительно замещен.

Необязательные дополнительные заместители $-L^1$ формулы (XV) предпочтительно имеют значения, как описано выше.

Предпочтительно $-L^1$ формулы (XV) замещен одним фрагментом $-L^2$ -.

Согласно одному варианту осуществления $-L^1$ формулы (XV) дополнительно не замещен.

В конъюгатах согласно настоящему изобретению $-L^2$ -представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ -не содержит обратимую связь, т.е. все связи в $-L^2$ -представляют собой стабильные связи. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^1$ соединен с $-L^2$ -через стабильную связь. Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ -соединен с $-Z$ через стабильную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ -представляет собой химическую связь.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ -i представляет собой спейсерный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ -представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2N(R^{y1})$ -, $-S(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{y1})$ -, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})$ -, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})$ -, $-OC(O)N(R^{y1})$ -, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где $-T$ -, C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил, и C_{2-50} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил, и C_{2-50} алкинил необязательно прерываются одной или более

группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂N(R^{y3})-, -S(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-, и -OC(O)N(R^{y3})-,

-R^{y1}, и -R^{y1a} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из - H, -Т, C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила и C₂₋₅₀ алкинила, где -Т, C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил, и C₂₋₅₀ алкинил необязательно замещены одним или более -R^{y2}, которые являются одинаковыми или различными, и где C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил, и C₂₋₅₀ алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂N(R^{y4})-, -S(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-, -S-, -N(R^{y4})-, -OC(OR^{y4})(R^{y4a})-, -N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-, и -OC(O)N(R^{y4})-,

каждый Т независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробициклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, где каждый Т независимо необязательно замещен одним или более -R^{y2}, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R^{y2} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо (=O), -COOR^{y5}, -OR^{y5}, -C(O)R^{y5}, -C(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂R^{y5}, -S(O)R^{y5}, -N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b}), -SR^{y5}, -N(R^{y5}R^{y5a}), -NO₂, -OC(O)R^{y5}, -N(R^{y5})C(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b}), -OC(O)N(R^{y5}R^{y5a}) и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a}, и -R^{y5b} независимо выбран из группы, состоящей из - H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где $-T-$, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, и C_{2-20} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил, и C_{2-20} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ и $-OC(O)N(R^{y3})-$,

$-R^{y1}$, и $-R^{y1a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где $-T$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$, и $-OC(O)N(R^{y4})-$,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробициклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными,

$-R^{y2}$ выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, оксо ($=O$), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-$

$N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$, и $-R^{y5b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$, $-OC(O)N(R^{y1})-$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где -T-, C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил, и C_{2-50} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил, и C_{2-50} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$, и $-OC(O)N(R^{y3})-$,

$-R^{y1}$, и $-R^{y1a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H, -T, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8 -11-ти членного гетеробиициклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила,

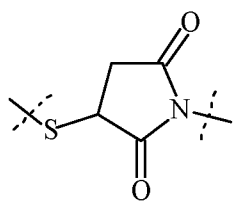
каждый $-R^{y2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, и

каждый $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$, и $-R^{y5b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ представляет собой C_{1-20} алкильную цепь, которая необязательно прервана одной или более группами, независимо выбранными из -O-, -T- и $-C(O)N(R^{y1})$ -, и где C_{1-20} алкильная цепь необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из -OH, -T и $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$, где $-R^{y1}$, $-R^{y6}$, $-R^{y6a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-4} алкила, и где T выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, 8-11-ти членного гетеробикалика, 8-30-ти членного карбополицикла и 8-30-ти членного гетерополицикла.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ имеет молекулярную массу в интервале от 14 г/моль до 750 г/моль.

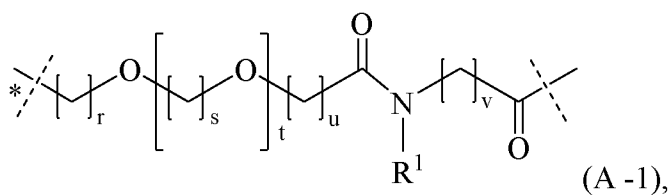
Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ содержит фрагмент, выбранный из



Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ имеет длину от 1 до 20 атомов.

в контексте настоящего изобретения термин «длина цепи» применительно к фрагменту $-L^2$ относится к $-L^1$ и -Z.

Согласно определенным вариантам осуществления $-L^2$ имеет формулу (A -1)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-L^1$,

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к Z,

r выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

s выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

t выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

u выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

v выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, и

$-R^1$ выбран из группы, состоящей из - H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 5. Согласно

Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 7. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 8. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 9. Согласно определенным вариантам осуществления t в формуле (А -1) представляет собой 10.

собой 4, u формулы (A -1) представляет собой 1, v формулы (A -1) представляет собой 2, и $-R^1$ формулы (A -1) представляет собой - Н.

Согласно определенным вариантам осуществления r формулы (A -1) представляет собой 1, s формулы (A -1) представляет собой 2, T в формуле (A -1) представляет собой 5, u формулы (A -1) представляет собой 1, v формулы (A -1) представляет собой 2, и $-R^1$ формулы (A -1) представляет собой - Н.

Согласно определенным вариантам осуществления Z содержит полимер.

Согласно определенным вариантам осуществления Z является нерасщепляемым. Согласно определенным вариантам осуществления Z является расщепляемым. Расщепляемый фрагмент Z приводит к тому, что фрагмент-носитель со временем расщепляется, что может быть полезно при определенных применениях.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой гидрогель. Такой гидрогель может быть расщепляемым или может быть нерасщепляемым, т.е. стабильным. Согласно определенным вариантам осуществления такой гидрогель является расщепляемым. Согласно определенным вариантам осуществления такой гидрогель является нерасщепляемым.

Согласно определенным вариантам осуществления такой Z содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из 2-метакрилоил- оксиэтила фосфоилхолинов, поли(акриловых кислот), поли(акрилатов), поли(акриламидов), поли(алкилокси) полимеров, поли(амидов), поли(амидоаминов), поли(аминокислот), поли(ангидридов), поли(аспартамидов), поли(масляных кислот), поли(гликолевых кислот), полибутилентерефталатов, поли(капролактонов), поли(карбонатов), поли(цианоакрилатов), поли(диметилакриламидов), поли(сложных эфиров), поли(этиленов), поли(этиленгликолей), поли(этиленоксидов), поли(этилфосфатов), поли(этилоксазолинов), поли(гликолевых кислот), поли(гидроксиэтилакрилатов), поли(гидроксиэтил- оксазолинов), поли(гидроксипропил метакрилатов), поли(гидроксипропилоксазолинов), поли(иминокарбонатов), поли(молочных кислот), поли(сополимеров молочных и

гликолевых кислот), поли(метакриламидов), поли(метакрилатов), поли(метилоксазолинов), поли(органосфазенов), поли(ортосложных эфиров), поли(оксазолинов), поли(пропиленгликолей), поли(силоксанов), поли(уретанов), поли(виниловых спиртов), поли(виниламинов), поли(винилметиловых простых эфиров), поли(винилпирролидонов), силиконов, целлюлоз, карбометилцеллюлоз, гидроксипропил метилцеллюлоз, хитинов, хитозанов, декстранов, декстринов, желатинов, гиалуроновых кислот и производных, функционализированных гиалуроновых кислот, маннанных, пектинов, рамногалактуронанов, крахмалов, гидроксиалкил крахмалов, гидроксиэтил крахмалов и других полимеров на основе углеводов, ксиланов и их сополимеров.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой гидрогель на основе поли(алкиленгликоля), как например гидрогель на основе поли(пропиленгликоля) или гидрогель на основе поли(этиленгликоля) или гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой гидрогель на основе ПЭГ. Такой гидрогель на основе ПЭГ может быть расщепляемым или может быть нерасщепляемым, т.е. стабильным. Согласно определенным вариантам осуществления такой гидрогель на основе ПЭГ является расщепляемым. Согласно определенным вариантам осуществления такой гидрогель на основе ПЭГ является нерасщепляемым. Подходящие гидрогели известны из уровня техники. Примерами являются WO2006/003014, WO2011/012715 и WO2014/056926, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления такой гидрогель на основе ПЭГ содержит множество фрагментов основной цепи, которые сшиты сшивающими фрагментами $-CL^P-$. Необязательно, существует спейсерный фрагмент $-SP^{1-}$ между фрагментом основной цепи и сшивающим фрагментом. Согласно определенным вариантам осуществления такой спейсерный фрагмент $-SP^{1-}$ имеет значения, как определено выше для $-L^2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент основной цепи имеет молекулярную массу в интервале от 1 кДа до 20 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент основной цепи имеет формулу (pA)

$$B^*-(A-\text{Нур})_x(pA),$$

где

B^* представляет собой ядро разветвления,

A представляет собой полимер на основе ПЭГ,

Нур представляет собой разветвленный фрагмент,

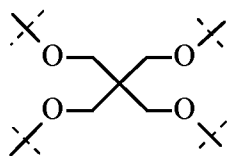
x представляет собой целое число от 3 до 16,

и где каждый фрагмент основной цепи соединен с одним или более сшивающими фрагментами и с одним или более фрагментами $-L^2-$, где сшивающие фрагменты и фрагменты $-L^2-$ соединены с Нур, либо непосредственно или через спейсерный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления B^* формулы (pA) выбран из группы, состоящей из полиспиртовых фрагментов и полиаминных фрагментов. Согласно определенным вариантам осуществления B^* формулы (pA) представляет собой полиспиртовой фрагмент. Согласно определенным вариантам осуществления B^* формулы (pA) представляет собой полиаминный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления полиспиртовые фрагменты B^* формулы (pA) выбраны из группы, состоящей из фрагменты пентаэритрита, фрагмента трипентаэритрита, фрагмента гексаглицерина, фрагмента сахарозы,

фрагмента сорбита, фрагмента фруктозы, фрагмента маннита и фрагмента глюкозы. Согласно определенным вариантам осуществления В* формулы (pA) представляет собой фрагмента пентаэритрита, т.е. фрагмент формулы



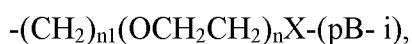
, где пунктирные линии показывают присоединение к - A-.

Согласно определенным вариантам осуществления полиаминные фрагменты для В* формулы (pA) выбран из группы, состоящей из фрагмента орнитина, фрагмента диаминомасляной кислоты, фрагмента трилизина, фрагмента тетрализина, фрагмента пентализина, фрагмента гексализина, фрагмента гептализина, фрагмента октализина, фрагмента нонализина, фрагмента декализина, фрагмента ундекализина, фрагмента додекализина, фрагмента тридекализина, фрагмента тетрадекализина и фрагмента пентадекализина. Согласно определенным вариантам осуществления В* формулы (pA) выбран из группы, состоящей из фрагмента орнитина, фрагмента диаминомасляной кислоты и фрагмента трилизина.

Фрагмент основной цепи формулы (pA) может состоять из одинаковых или различных фрагментов на основе ПЭГ - A- и каждый фрагмент - A- могут быть выбраны независимо. Согласно определенным вариантам осуществления все фрагменты - A-, присутствующие в фрагменте основной цепи формулы (pA), имеют одинаковую структуру. Понятно, что фраза “имеют одинаковую структуру” в отношении полимерных фрагментов, как например в отношении полимера на основе ПЭГ - A-, означает, что число мономеров полимера, как например число фрагментов этиленгликоля, могут варьироваться в зависимости от полидисперсной природы полимеров. Согласно определенным вариантам осуществления число мономерных звеньев не варьируется более чем на фактор 2 среди всех фрагментов - A- гидрогеля.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый - А- формулы (рА) имеет молекулярную массу в интервале от 0.3 кДа до 40 кДа, например, от 0.4 до 30 кДа, от 0.4 до 25 кДа, от 0.4 до 20 кДа, от 0.4 до 15 кДа, от 0.4 до 10 кДа или от 0.4 до 5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления каждый - А- имеет молекулярную массу от 0.4 до 5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления - А- имеет молекулярную массу около 0.5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления - А- имеет молекулярную массу около 1 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления - А- имеет молекулярную массу около 2 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления - А- имеет молекулярную массу около 3 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления - А- имеет молекулярную массу около 5 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (рА) имеет формулу (рВ- i)



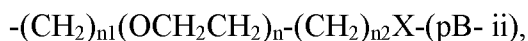
где

$n1$ представляет собой 1 или 2,

n представляет собой целое число в интервале от 3 до 250, как например от 5 до 200, как например от 8 до 150 или от 10 до 100, и

X представляет собой химическую связь или связь, ковалентно связывающую А и Нур.

Согласно определенным вариантам осуществления - А- формулы (рА) имеет формулу (рВ- ii)



где

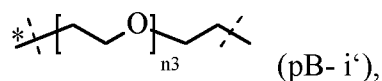
n_1 представляет собой 1 или 2,

n представляет собой целое число в интервале от 3 до 250, как например от 5 до 200, как например от 8 до 150 или от 10 до 100,

n_2 представляет собой 0 или 1, и

X представляет собой химическую связь или связь, ковалентно связывающую A и $Hур$.

Согласно определенным вариантам осуществления - A - формулы (pA) имеет формулу (pB- i')



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к B^* ,

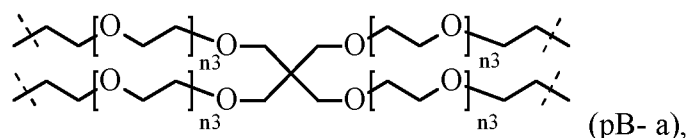
неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $Hур$, и

n_3 представляет собой целое число в интервале от 10 до 50.

Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i') представляет собой 25. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i') представляет собой 26. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i') представляет собой 27. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i') представляет собой 28. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i')

представляет собой 29. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- i') представляет собой 30.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент $B^*-(A)_4$ имеет формулу (pB- a)



где

пунктирные линии показывают присоединение к Нур, и

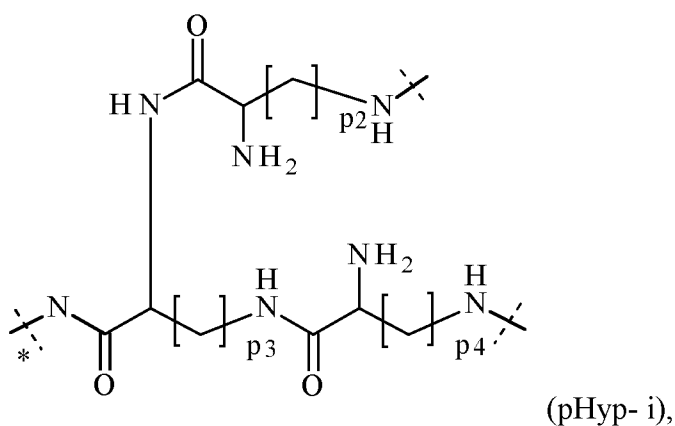
каждый n_3 независимо представляет собой целое число, выбранное из от 10 до 50.

Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- a) представляет собой 25. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- a) представляет собой 26. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- a) представляет собой 27. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (B- a) представляет собой 28. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- a) представляет собой 29. Согласно определенным вариантам осуществления n_3 формулы (pB- a) представляет собой 30.

Фрагмент основной цепи формулы (pA) может состоять из одинаковых или различных дендритных фрагментов –Нур, и где каждый - Нур может быть выбран независимо. Согласно определенным вариантам осуществления все фрагменты - Нур, присутствующие в фрагменте основной цепи формулы (pA), имеют одинаковую структуру.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый - Нур формулы (pA) имеет молекулярную массу в интервале от 0.3 кДа до 5 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления - Нур выбран из группы, состоящей из фрагмента формулы (pНур- i)



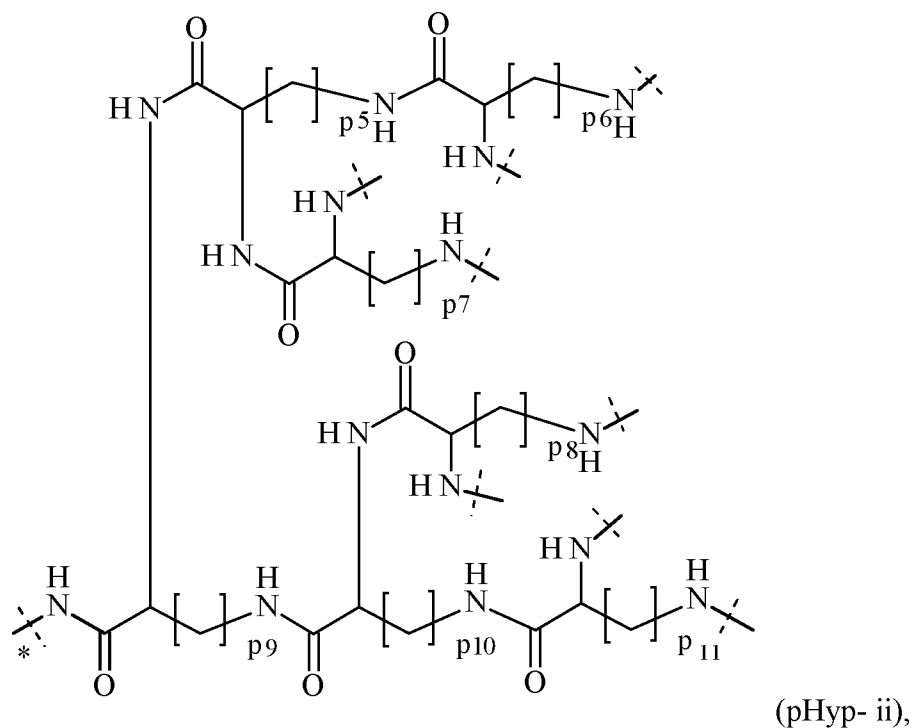
где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - A-,

неотмеченные пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменту $-CL^p$ или к $-L^{2-}$, и

p2, p3 и p4 являются одинаковыми или различными и каждый независимо друг от друга представляет собой целое число от 1 до 5,

фрагмента формулы (pНур- ii)



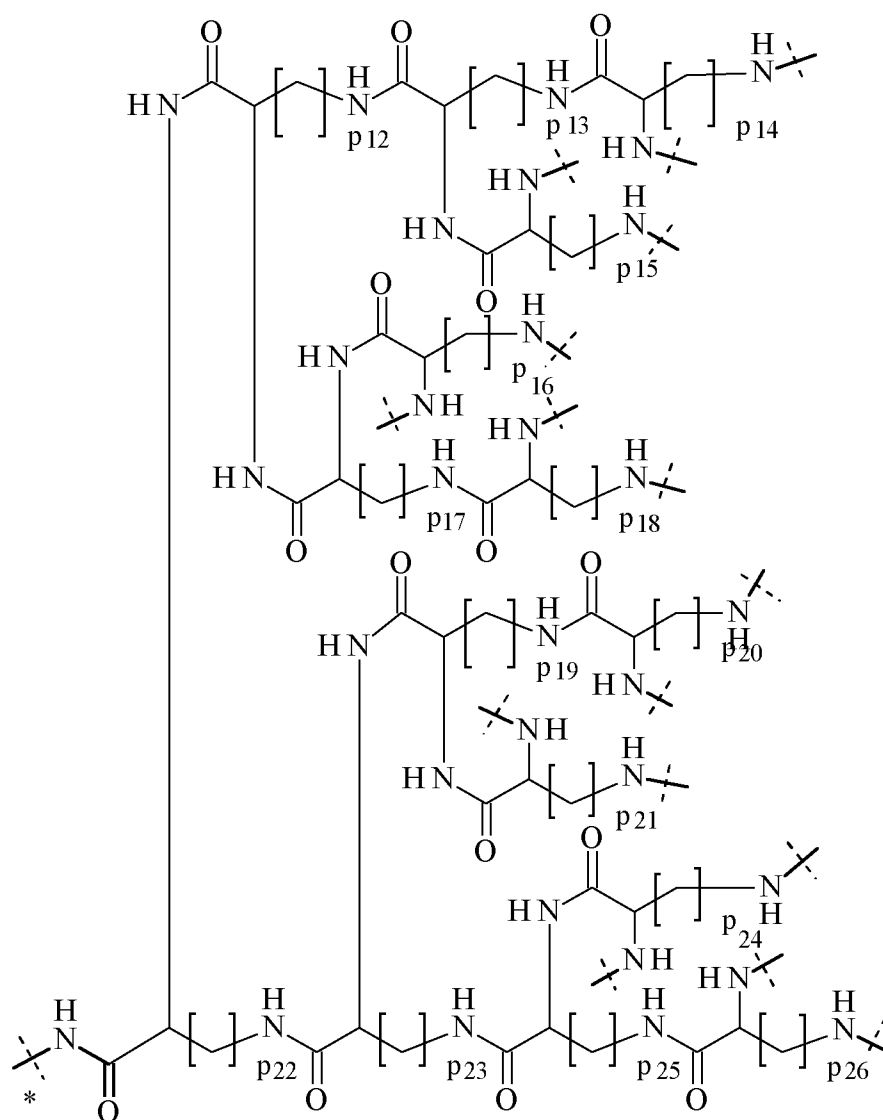
где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - A-,

неотмеченные пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменты $-CL^P$ - или к $-L^2$ -, и

p5 -P11 являются одинаковыми или различными и каждый независимо друг от друга представляет собой целое число от 1 до 5,

фрагмента формулы (pHyp- iii)



(pНур- iii),

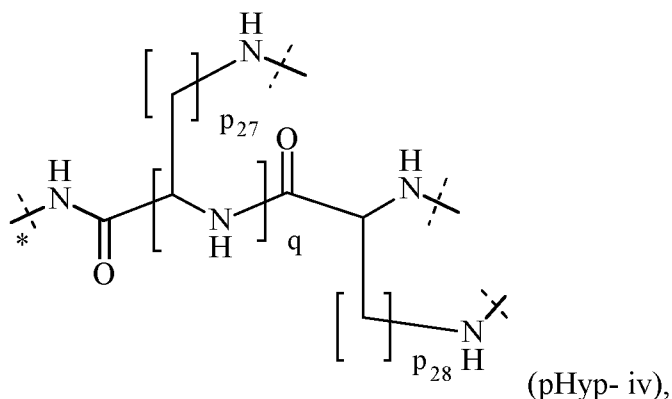
где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-,

неотмеченные пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменты $-CL^P-$ или к $-L^2-$, и

p12 – p26 являются одинаковыми или различными и каждый независимо друг от друга представляет собой целое число от 1 до 5,

фрагмента формулы (pНур- iv)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к - А-,

неотмеченные пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменты $-CL^P$ - или к $-L^2$ -, и

$p_{27} - p_{28}$ являются одинаковыми или различными и каждый независимо друг от друга представляет собой целое число от 1 до 5, и

q представляет собой целое число от 1 до 8,

где фрагменты (pНур- i) -(pНур- iv) при каждом хиральном центре могут иметь либо R-, либо S- конфигурацию.

Согласно определенным вариантам осуществления все хиральные центр фрагмента (pНур- i), (pНур- ii), (pНур- iii) или (pНур- iv) имеют одну и ту же конфигурацию. Согласно определенным вариантам осуществления все хиральные центр фрагмента (pНур- i), (pНур- ii), (pНур- iii) или (pНур- iv) имеют R-конфигурацию. Согласно определенным вариантам осуществления все хиральные центр фрагмента (pНур- i), (pНур- ii), (pНур- iii) или (pНур- iv) имеют S-конфигурацию.

Согласно определенным вариантам осуществления p2, p3 и p4 формулы (pНур- i) представляют собой 4.

Согласно определенным вариантам осуществления p5 -P11 формулы (pНур- ii) представляют собой 4.

Согласно определенным вариантам осуществления p12 -P26 формулы (pНур- iii) представляют собой 4.

Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (pНур- iv) представляет собой 2 или 6. Согласно определенным вариантам осуществления q в формуле (pНур- iv) q представляет собой 6.

Согласно определенным вариантам осуществления p27 и p28 формулы (pНур- iv) представляют собой 4.

Согласно определенным вариантам осуществления - Нур формулы (pA) содержит разветвлённый полипептидный фрагмент.

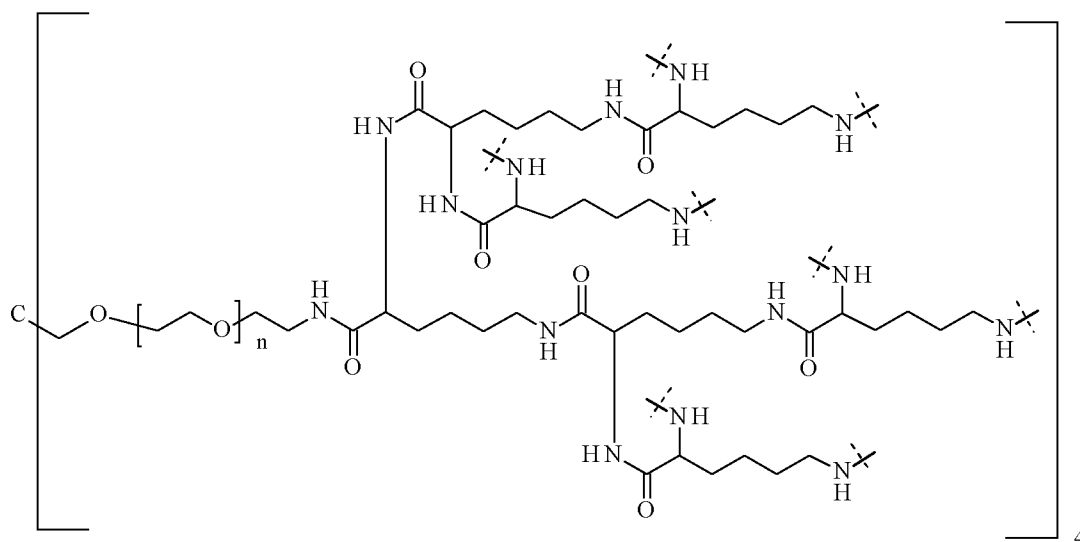
Согласно определенным вариантам осуществления - Нур формулы (pA) содержит фрагмент лизина. Согласно определенным вариантам осуществления каждый - Нур формулы (pA) независимо выбран из группы, состоящей из фрагмента трилизина, фрагмента тетрализина, фрагмента пентализина, фрагмента гексализина, фрагмента гептализина, фрагмента октализина, фрагмента нонализина, фрагмента декализина, фрагмента ундекализина, фрагмента додекализина, фрагмента тридекализина, фрагмента тетрадекализина, фрагмента пентадекализина, фрагмента гексадекализина, фрагмента гептадекализина, фрагмента октадекализина и фрагмента нонадекализина.

Согласно определенным вариантам осуществления - Нур содержит 3 фрагмента лизина. Согласно определенным вариантам осуществления - Нур содержит 7 фрагментов лизина. Согласно определенным вариантам осуществления - Нур

содержит 15 фрагментов лизина. Согласно определенным вариантам осуществления - Нур содержит гептализинил.

Согласно определенным вариантам осуществления х формулы (pA) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления х формулы (pA) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления х формулы (pA) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам осуществления х формулы (pA) представляет собой 8.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент основной цепи имеет формулу (pC1)



(pC1),

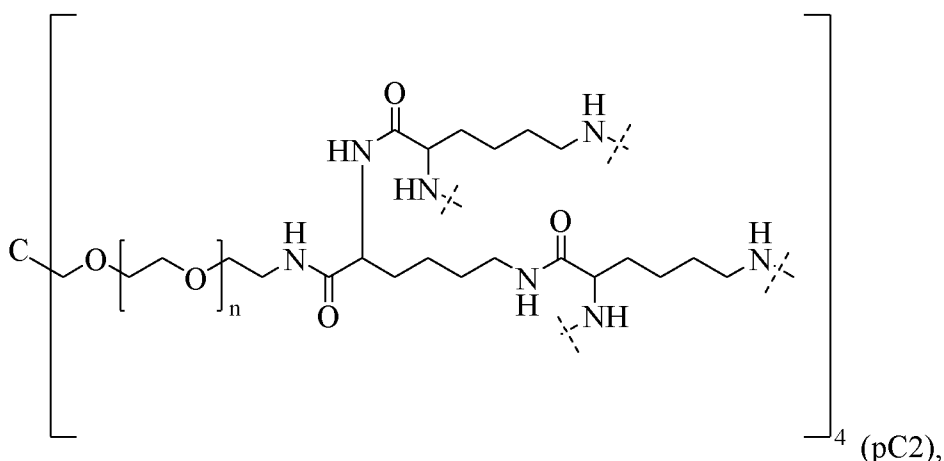
где

пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменту $-CL^P$ или к $-L^2-$, и

n находится в интервале от 10 до 40.

Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (pC1) представляет собой около 28.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент основной цепи имеет формулу (pC2)



где

пунктирные линии показывают присоединение к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$, сшивающему фрагменту $-CL^P$ - или к $-L^2-$, и

n находится в интервале от 10 до 40.

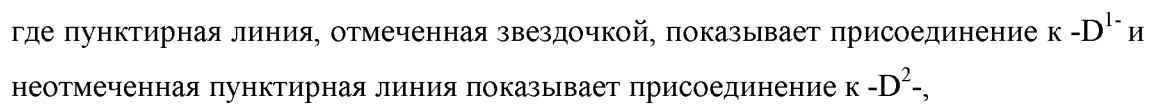
Согласно определенным вариантам осуществления не присутствует спейсерный фрагмент $-SP^{1-}$ между фрагментом основной цепи и сшивающим фрагментом $-CL^P$ -, т.е. $-CL^P$ - непосредственно связан с - Нур.

Сшивающий фрагмент $-CL^P$ - гидрогеля на основе ПЭГ согласно определенным вариантам осуществления основан на поли(алкиленгликоле) (PAG). Согласно определенным вариантам осуществления сшивающий фрагмент основан на поли(пропиленгликоле). Согласно определенным вариантам осуществления сшивающий фрагмент $-CL^P$ - основан на ПЭГ.

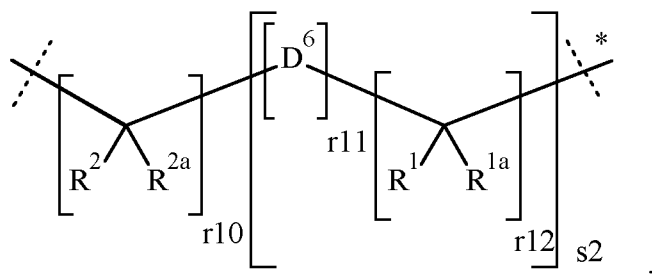


пунктирные линии показывают присоединение к фрагменту основной цепи или к спейсерному фрагменту -SP¹-,

- Y^{1-} имеет формулу

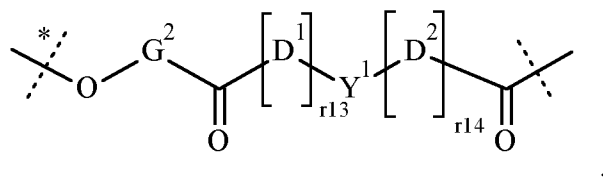


- Y^{2-} имеет формулу



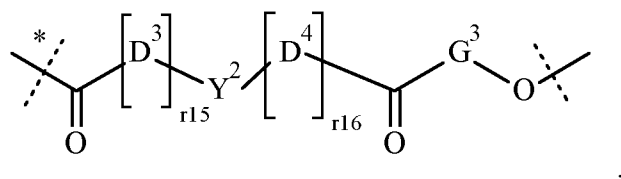
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-D^4-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-D^3-$,

- E^1- имеет формулу



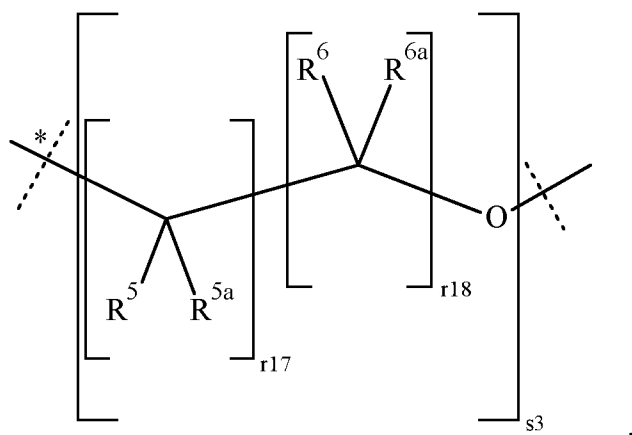
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-(\text{C}=\text{O})-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-\text{O}-$,

- E^2- имеет формулу



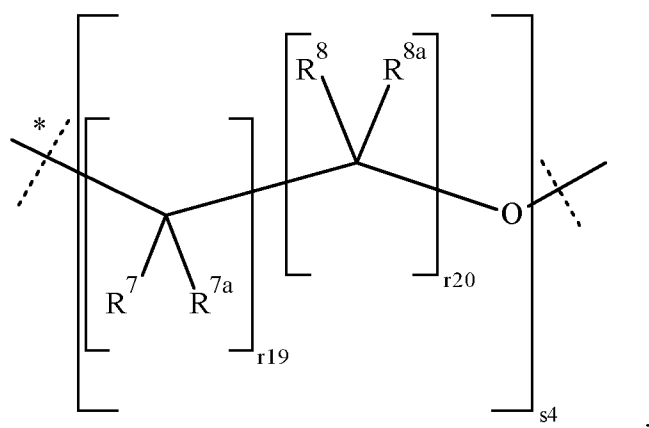
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-G^1-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-(\text{C}=\text{O})-$,

- G^1- имеет формулу



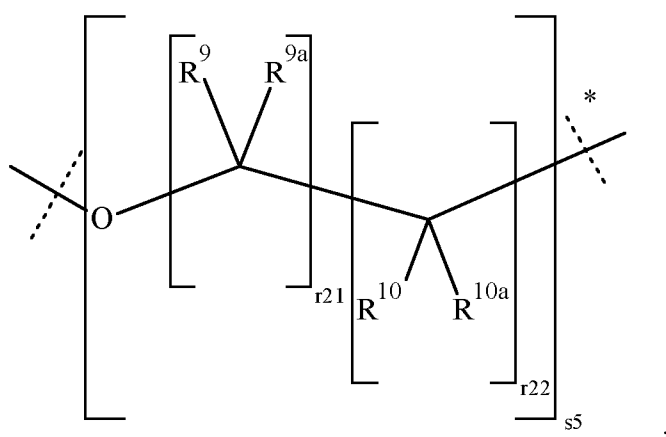
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к -O- и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -E²-,

- G²- имеет формулу



где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к -O- и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -(C=O)-,

- G³- имеет формулу



где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к -O- и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -(C=O)-,

$-D^1-$, $-D^2-$, $-D^3-$, $-D^4-$, $-D^5-$ и $-D^6-$ являются идентичными или различными и каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NR^{11-}$, $-N^+R^{12}R^{12a-}$, $-S-$, $-(S=O)-$, $-(S(O)_2)-$, $-C(O)-$, $-P(O)R^{13-}$, $-P(O)(OR^{13})$ и $-CR^{14}R^{14a-}$,

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^5$, $-R^{5a}$, $-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^7$, $-R^{7a}$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$, $-R^{9a}$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$, $-R^{11}$, $-R^{12}$, $-R^{12a}$, $-R^{13}$, $-R^{14}$, и $-R^{14a}$ являются идентичными или различными и каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила,

необязательно одна или более из пар $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^3/-R^{3a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^1/-R^2$, $-R^3/-R^4$, $-R^{1a}/-R^{2a}$, $-R^{3a}/-R^{4a}$, $-R^{12}/-R^{12a}$ и $-R^{14}/-R^{14a}$ образуют химическую связь или соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-8} циклоалкила, или с образованием кольца A , или соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 4- 7-ти членного гетероцикла или 8 -11-ти членного гетеробикацикла или адамантила,

A выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила и тетралинила,

r_1 , r_2 , r_5 , r_6 , r_{13} , r_{14} , r_{15} и r_{16} независимо представляют собой 0 или 1,

r_3 , r_4 , r_7 , r_8 , r_9 , r_{10} , r_{11} , r_{12} независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, или 4,

r_{17} , r_{18} , r_{19} , r_{20} , r_{21} и r_{22} независимо представляют собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10,

s_1 , s_2 , s_4 , s_5 независимо представляют собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и

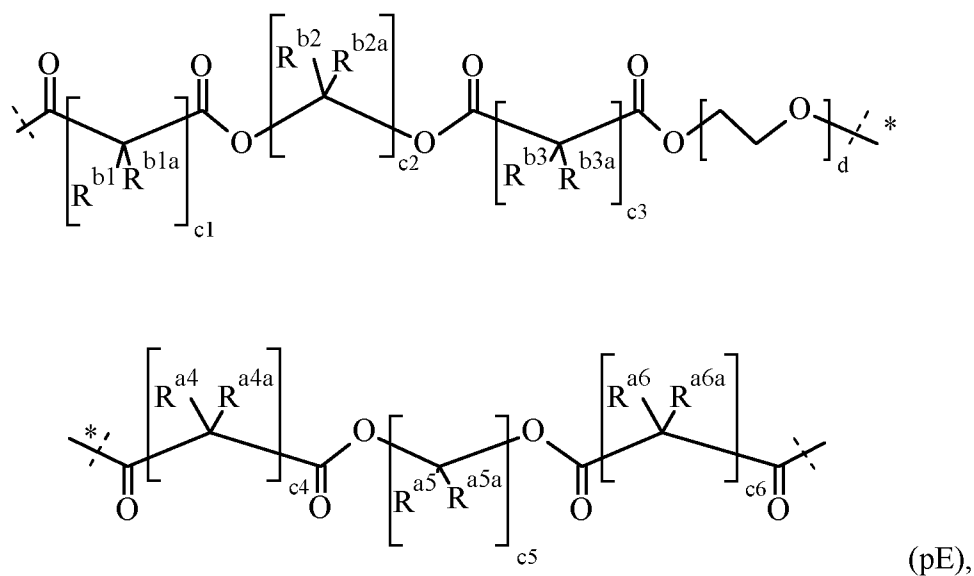
s_3 находится в интервале от 1 до 900.

Согласно определенным вариантам осуществления г3 формулы (pD) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления г3 формулы (pD) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления г4 формулы (pD) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления г4 формулы (pD) представляет собой 2. Согласно определенным

Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (pD) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (pD) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (pD) представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (pD) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (pD) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (pD) представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления -R² формулы (pD) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R² формулы (pD) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления -R² формулы (pD) представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{2a} формулы (pD) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам

представляет собой $-P(O)R^{13}$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^6$ - формулы (pD) представляет собой $-P(O)(OR^{13})$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^6$ - формулы (pD) представляет собой $-CR^{14}R^{14a}$ -.

Согласно одному варианту осуществления $-CL^P$ - имеет формулу (pE)



где

пунктирными линиями, отмеченными звездочкой, обозначена точка соединения верхней и нижней подструктуры,

неотмеченные пунктирные линии указывают на присоединение к фрагменту основной цепи или к спейсерному фрагменту $-SP^{1-}$,

$-R^{b1}$, $-R^{b1a}$, $-R^{b2}$, $-R^{b2a}$, $-R^{b3}$, $-R^{b3a}$, $-R^{b4}$, $-R^{b4a}$, $-R^{b5}$, $-R^{b5a}$, $-R^{b6}$, и $-R^{b6}$ независимо выбраны из группы, состоящей из - H и C₁₋₆ алкила,

c1, c2, c3, c4, c5 и c6 независимо выбраны из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6,

d представляет собой целое число в интервале от 2 до 250.

Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) находится в интервале от 3 до 200. Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) находится в интервале от 4 до 150. Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) находится в интервале от 5 до 100. Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) находится в интервале от 10 до 50. Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) находится в интервале от 15 до 30. Согласно определенным вариантам осуществления d формулы (pE) представляет собой около 23.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b1}$ и $-R^{b1a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b1}$ и $-R^{b1a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b2}$ и $-R^{b2a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b3}$ и $-R^{b3a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b4}$ и $-R^{b4a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b5}$ и $-R^{b5a}$ формулы (pE) представляют собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b6}$ и $-R^{b6a}$ формулы (pE) представляют собой - Н.

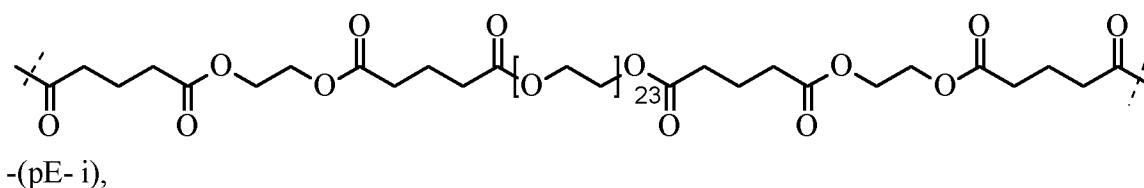
Согласно определенным вариантам осуществления $-R^{b1}$, $-R^{b1a}$, $-R^{b2}$, $-R^{b2a}$, $-R^{b3}$, $-R^{b3a}$, $-R^{b4}$, $-R^{b4a}$, $-R^{b5}$, $-R^{b5a}$, $-R^{b6}$ и $-R^{b6a}$ формулы (pE) все представляют собой - Н.

Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления $s1$ формулы (pE) представляет собой 6.

Согласно определенным вариантам осуществления $s2$ формулы (pE) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления $s2$ формулы (pE)

формулы (pE) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления с6 формулы (pE) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления с6 формулы (pE) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления с6 формулы (pE) представляет собой 6.

Согласно определенным вариантам осуществления сшивающий фрагмент -CL^p- имеет формулу (pE- i)

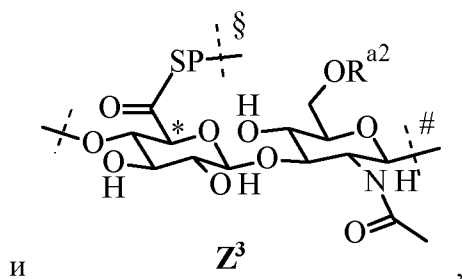
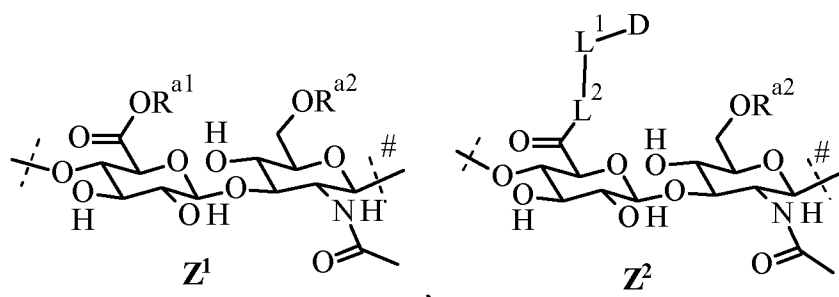


где

пунктирные линии показывают присоединение к фрагменту основной цепи или к спейсерному фрагменту -SP¹⁻.

Согласно определенным вариантам осуществления - Z представляет собой гидрогель на основе гиалуроновой кислоты. Такие гидрогели на основе гиалуроновой кислоты известны из уровня техники, как например из WO2018/175788A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Если - Z представляет собой гидрогель на основе гиалуроновой кислоты конъюгат согласно настоящему изобретению представляет собой согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, содержащий сшитые нити гиалуроновой кислоты, с которыми множество фрагментов лекарственного средства ковалентно и обратимо конъюгировано, где конъюгат содержит множество соединенных звеньев, выбранных из группы, состоящей из



и

где

неотмеченная пунктирная линия показывает точку присоединения к соседнему звену на пунктирной линии, отмеченной #, или к водороду,

пунктирная линия, отмеченная #, показывает точку присоединения к соседнему звену на неотмеченной пунктирной линии или к гидроксилу,

пунктирная линия, отмеченная §, показывает точку соединения между по меньшей мере двумя звеньями Z^3 через фрагмент -CL-,

каждый -D, $-L^1$ и $-L^2$ имеют значения, как определено выше,

каждый -CL- независимо представляет собой фрагмент, соединяющий по меньшей мере два звена Z^3 , и где присутствует по меньшей мере одна расщепляемая связь в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-,

каждый -SP- независимо отсутствует или представляет собой спейсерный фрагмент,

каждый $-R^{a1}$ независимо выбран из группы, состоящей из - H, C_{1-4} алкила, иона аммония, иона тетрабутилламмония, иона цетилметиламмония, иона щелочного металла и иона щелочноземельного металла,

каждый $-R^{a2}$ независимо выбран из группы, состоящей из - H и C_{1-10} алкила,

где

все звенья Z^1 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^2 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^3 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

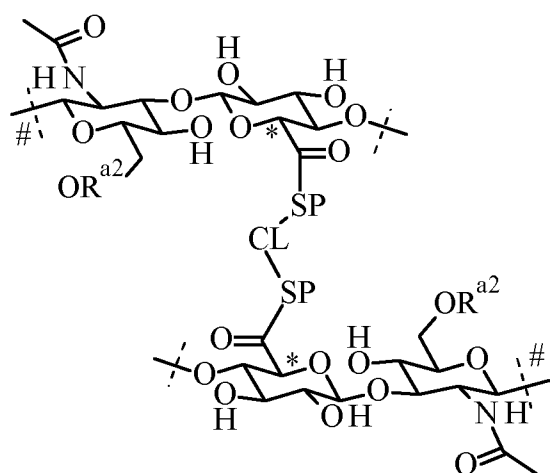
по меньшей мере одно звено Z^3 присутствует на нить гиалуроновой кислоты, которое соединено с по меньшей мере одним звеном Z^3 на другой нити гиалуроновой кислоты, и

конъюгат содержит по меньшей мере один фрагмент- L^2-L^1-D .

Присутствие по меньшей мере одной расщепляемой связи между атомом углерода, отмеченными * первого фрагмента Z^3 , и прямое соединение с атомом углерода, отмеченным * второго фрагмента Z^3 , гарантирует, что после расщепления всех таких расщепляемых связей нити гиалуроновой кислоты, присутствующие в указанном конъюгате, более не сшиты, что обеспечивает расщепление сети гиалуроновой кислоты.

Понятно, что в случае, если расщепляемая связь расположена в кольцевой структуре, присутствующей в прямом соединении атома углерода, отмеченного * первого фрагмента Z^3 , и атома углерода, отмеченного фрагмента Z^3 , такая расщепляемая связь является недостаточной для полного расщепления, и, соответственно, присутствуют одна или несколько дополнительных расщепляемых связей, присутствующих в прямом соединении атома углерода, отмеченного * первого фрагмента Z^3 , и атома углерода, отмеченного фрагмента Z^3 .

Понятно, что фраза “пунктирная линия, отмеченная §, показывает точку соединения между по меньшей мере двумя звеньями Z^3 через фрагмент -CL- ” относится к следующей структуре



если -CL-, например, соединен с двумя фрагментами Z^3 , где два фрагмента Z^3 соединены в положении, указанном §, через фрагмент -CL-.

Понятно, что не может быть образован трехмерно сшитый гидрогель, если все нити гиалуроновой кислоты настоящего конъюгата содержат только одно звено Z^3 , которое соединено с одним звеном Z^3 на другой нити гиалуроновой кислоты. Однако если первое звено Z^3 соединено с более чем одним звеном Z^3 на другой нити, т.е. если -CL- является разветвленным, такая первое звено Z^3 может быть сшито с двумя или более другими звеньями Z^3 на двух или более различных нитях гиалуроновой кислоты. Соответственно, число звеньев Z^3 на нить гиалуроновой

кислоты, необходимое для сшитого гидрогеля гиалуроновой кислоты, зависит от степени разветвления –CL-. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 30% всех нитей гиалуроновой кислоты, присутствующих в конъюгате, соединены с по меньшей мере двумя другими нитями гиалуроновой кислоты. Понятно, что достаточно, если оставшиеся нити гиалуроновой кислоты соединены только с одной другой нитью гиалуроновой кислоты.

Понятно, что такой гидрогель также содержит множество прореагировавших и непрореагировавших звеньев и присутствия таких фрагментов нельзя избежать. Согласно определенным вариантам осуществления сумма такого множества прореагировавших и непрореагировавших звеньев составляет не более 25% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, как например, не более 10%, как например, не более 15% или как например, не более 10%.

Кроме того, понятно, что в дополнение к звеньям Z^1 , Z^2 и Z^3 , частично прореагировавшим и непрореагировавшим звеньям, конъюгат также может содержать звенья, которые могут быть результатом расщепления обратимой связи между -D и -L¹- или одной или более расщепляемых связей, присутствующих в прямом соединении между любыми двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментам -CL-, т.е. звеньями в результате расщепления конъюгата.

Согласно определенным вариантам осуществления каждая нить, присутствующая в конъюгатах согласно настоящему изобретению, содержит по меньшей мере 20 звеньев, как например, от 20 до 2500 звеньев, от 25 до 2200 звеньев, от 50 до 2000 звеньев, от 75 до 100 звеньев, от 75 до 100 звеньев, от 80 до 560 звеньев, от 100 до 250 звеньев, от 200 до 800 звеньев, от 20 до 1000, от 60 до 1000, от 60 до 400 или от 200 до 600 звеньев.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагменты -CL-, присутствующие в конъюгатах согласно настоящему изобретению, имеют различные структуры. Согласно определенным вариантам осуществления

фрагменты -CL-, присутствующие в конъюгатах согласно настоящему изобретению, имеют одинаковую структуру.

В общем, любой фрагмент, который соединяет по меньшей мере два других фрагмента, подходит для использования в качестве фрагмента -CL-, который также может называться «сшивающий фрагмент».

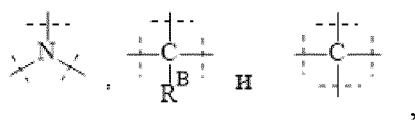
По меньшей мере два звена Z^3 , которые связаны посредством фрагмента -CL-, могут быть либо расположены на одной и той же нити гиалуроновой кислоты, либо на разных нитях гиалуроновой кислоты.

Фрагмент -CL- может быть линейным или разветвленным. Согласно определенным вариантам осуществления -CL- является линейным. Согласно определенным вариантам осуществления -CL- является разветвленным.

Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет два звена Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет три звена Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет четыре звена Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет пять звеньев Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет шесть звеньев Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет семь звеньев Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет восемь звеньев Z^3 . Согласно определенным вариантам осуществления -CL- соединяет девять звеньев Z^3 .

Если -CL- соединяет два звена Z^3 , -CL- может быть линейным или разветвленным. Если -CL- соединяет более чем два звена Z^3 , -CL- является разветвленным.

Разветвленный фрагмент -CL- содержит по меньшей мере одну точку разветвления, из которой выходят по меньшей мере три ветви, которые также могут называться «плечами». Такая точка разветвления может быть выбрана из группы, состоящей из



где

пунктирные линии показывают присоединение к плечу, и

$-R^B$ выбран из группы, состоящей из - H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{B1}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{B2})-$, $-S(O)_2N(R^{B2})-$, $-S(O)N(R^{B2})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{B2})S(O)_2N(R^{B2a})-$, $-S-$, $-N(R^{B2})-$, $-OC(OR^{B2})(R^{B2a})-$, $-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2a})-$ и $-OC(O)N(R^{B2})-$, где $-R^{B1}$, $-R^{B2}$ и $-R^{B2a}$ выбраны из - H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^B$ выбран из группы, состоящей из - H, метила и этила.

Разветвленный фрагмент $-CL-$ может содержать множество точек разветвления, как например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более точек разветвления, которые могут быть одинаковыми или разными.

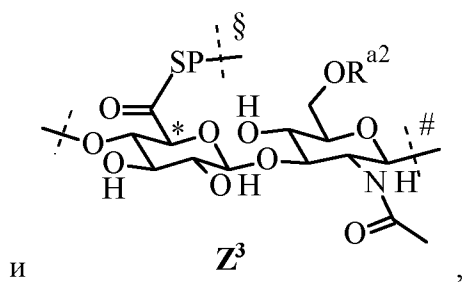
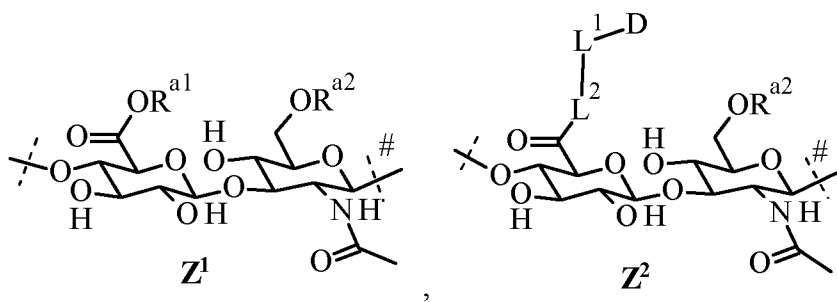
Если фрагмент $-CL-$ соединяет три звена Z^3 , такой фрагмент $-CL-$ содержит по меньшей мере одну точку разветвления, из которой по меньшей мере три плеча выходят.

Если фрагмент $-CL-$ соединяет четыре звена Z^3 , такой фрагмент $-CL-$ может содержать одну точку разветвления, из которой выходят четыре плеча. Однако возможны и другие геометрии, как например, по меньшей мере две точки разветвления, из которых по меньшей мере три плеча выходят. Чем больше

количество соединенных звеньев Z^3 , тем больше количество возможных геометрий.

Согласно первому варианту осуществления по меньшей мере 70%, как например, по меньшей мере 75%, как например, по меньшей мере 80%, как например, по меньшей мере 85%, как например, по меньшей мере 90% или как например, по меньшей мере 95% числа нитей гиалуроновой кислоты конъюгата согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один фрагмент Z^2 и по меньшей мере один фрагмент Z^3 . Согласно такому варианту осуществления звенья Z^2 и Z^3 можно найти по существу во всех нитях гиалуроновой кислоты, присутствующих в конъюгатах согласно настоящему изобретению.

Соответственно, конъюгат согласно этому первому варианту осуществления содержит сшитые нити гиалуроновой кислоты, с которыми множество фрагментов лекарственного средства ковалентно и обратимо конъюгированы, где конъюгат содержит множество соединенных звеньев, выбранных из группы, состоящей из



где

неотмеченная пунктирная линия показывает точку присоединения к соседнему звену на пунктирной линии, отмеченной #, или к водороду,

пунктирная линия, отмеченная #, показывает точку присоединения к соседнему звену на неотмеченной пунктирной линии или к гидроксилу,

пунктирная линия, отмеченная §, показывает точку соединения между по меньшей мере двумя звеньями Z^3 через фрагмент -CL-,

каждый -D, -L¹- и -L² имеют значения, как определено выше,

где

все звенья Z^1 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^2 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^3 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

число звеньев Z^1 находится в интервале от 1% до 98% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате,

число звеньев Z^2 находится в интервале от 1% до 98% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, при условии, что по меньшей мере одно звено Z^2 присутствует в конъюгат,

число звеньев Z^3 находится в интервале от 1% до 97% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, при условии, что по меньшей мере одно звено Z^3 присутствует на нить, и

где по меньшей мере 70% всех нитей гиалуроновой кислоты содержат по меньшей мере один фрагмент Z^2 и по меньшей мере один фрагмент Z^3 .

В конъюгате согласно первому варианту осуществления число звеньев Z^2 находится в интервале от 1 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 2 до 15%, от 2 до 10%, от 16 до 39, от 40 до 65%, или от 50 до 60% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

В конъюгате согласно этому первому варианту осуществления число звеньев Z^3 находится в интервале от 1 до 30% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 2 до 5%, от 5 до 20%, от 10 до 18%, или от 14 до 18% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

В конъюгате согласно этому первому варианту осуществления число звеньев Z^1 находится в интервале от 10 до 97% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 20 до 40%, как например, от 25 до 35%, как например, от 41 до 95%, как например, от 45 до 90%, как например, от 50 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

Каждая расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, может быть различной, или все такие расщепляемые связи, присутствующие в конъюгате, могут быть одинаковыми.

Каждое прямое соединение между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, может иметь одинаковое или разное число расщепляемых связей.

Согласно определенным вариантам осуществления число расщепляемых связей, присутствующих в конъюгате согласно настоящему изобретению между всеми комбинациями двух атомов углерода, отмеченных *, соединенными фрагментом -CL-, является одинаковым, и все такие расщепляемые связи имеют одинаковую структуру.

Согласно первому варианту осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, может быть выбрана из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей. Понятно, что карбаматы и амиды сами по себе не обратимы, и что в этом контексте соседние группы делают эти связи обратимыми. Согласно определенным вариантам осуществления присутствует одна расщепляемая связь, выбранная из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-. Согласно определенным вариантам осуществления присутствует две расщепляемые связи, выбранные из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, где расщепляемые связи могут быть одинаковыми или разными. Согласно определенным вариантам осуществления присутствуют три расщепляемые связи, выбранные из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, где расщепляемые связи могут быть одинаковыми или разными. Согласно определенным вариантам осуществления присутствуют четыре расщепляемые связи, выбранные из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, где расщепляемые связи могут быть одинаковыми или разными. Согласно определенным вариантам осуществления присутствует пять расщепляемых связей, выбранных из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, где расщепляемые связи могут быть одинаковыми или разными. Согласно определенным вариантам осуществления присутствует шесть расщепляемых связей, выбранных из группы, состоящей из сложноэфирных, карбонатных, сульфатных, фосфатных связей, карбаматных и амидных связей в прямом соединении между двумя атомами

углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, где расщепляемые связи могут быть одинаковыми или разными. Понятно, что если более чем два звена Z^3 соединены посредством -CL-, присутствует более чем два углерода, отмеченных *, которые соединены, и, таким образом, присутствует более чем одно самое короткое соединение с по меньшей мере одной расщепляемой связью. Каждое самое короткое соединение может иметь одинаковое или разное число расщепляемых связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, как например, одна, две, три, четыре, пять, шесть расщепляемых связей, расположены внутри -CL-.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну сложноэфирную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две сложноэфирные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три сложноэфирные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре сложноэфирные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять сложноэфирных связей. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой шесть сложноэфирных связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну карбонатную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две карбонатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три карбонатные связи. Согласно другим

вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре карбонатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять карбонатных связей. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой шесть карбонатных связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну фосфатную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две фосфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три фосфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре фосфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять фосфатных связей. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой шесть фосфатных связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну сульфатную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две сульфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три сульфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре сульфатные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять сульфатных связей. Согласно другим вариантам сульфатных связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя

атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну карбаматную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две карбаматные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три карбаматные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре карбаматные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять карбаматных связей. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой шесть карбаматных связей.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь, присутствующая в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, представляет собой одну амидную связь. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой две амидные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой три амидные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой четыре амидные связи. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой пять амидных связей. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна расщепляемая связь представляет собой шесть амидных связей.

Было обнаружено, что высокая степень дериватизации дисахаридных звеньев гиалуроновой кислоты, означающая, что число звеньев Z^1 составляет менее 80% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, препятствует расщеплению гидрогеля определенными гиалуронидазами. В результате происходит меньшее расщепление гиалуронидазами и более актуальным становится химическое расщепление расщепляемой связи. Это делает расщепление конъюгата более предсказуемым. Причина этого в том, что уровень ферментов, таких как, например, гиалуронидазы, демонстрирует вариабельность у разных пациентов и может варьироваться между разными сайтами введения,

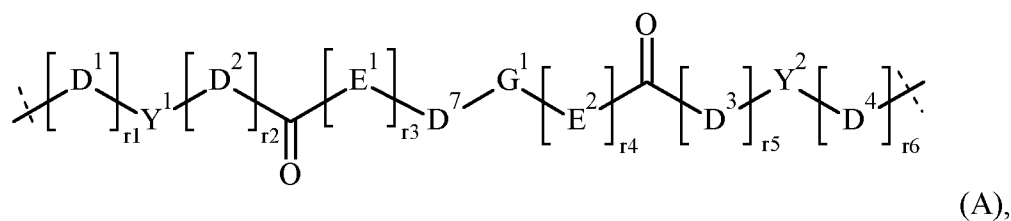
тогда как химическое расщепление преимущественно зависит от температуры и pH, которые являются более стабильными параметрами, и, таким образом, химическое расщепление имеет тенденцию быть более предсказуемым.

Согласно некоторым вариантам осуществления -CL- представляет собой C₁₋₅₀ алкил, который необязательно прерывается одним или более атомами или группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{cl})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -S-, -N(R^{cl})-, -OC(OR^{cl})(R^{cla})- и -OC(O)N(R^{cl})-

где -T- выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила и 8 -11-ти членного гетеробиициклила, и

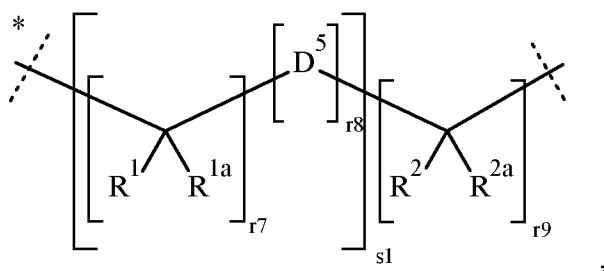
-R^{cl}, и -R^{cla} выбраны из группы, состоящей из -H и C₁₋₆ алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления -CL- представляет собой фрагмент формулы (A)



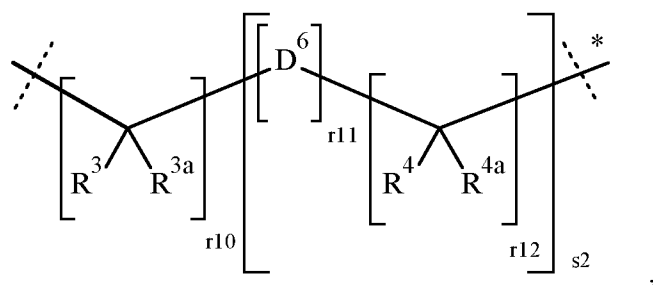
где

- Y¹- имеет формулу



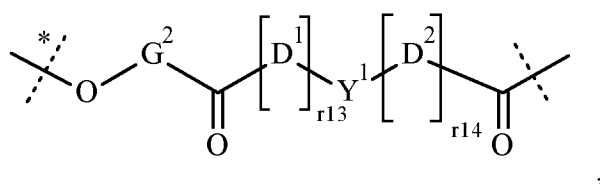
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-D^{1-}$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-D^2-$,

- Y^{2-} имеет формулу



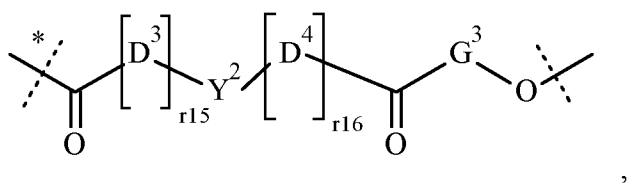
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-D^4-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-D^3-$,

- E^{1-} имеет формулу



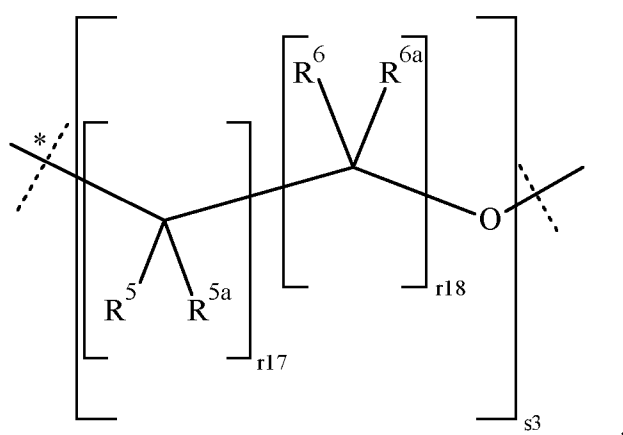
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-(C=O)-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-O-$,

- E^{2-} имеет формулу



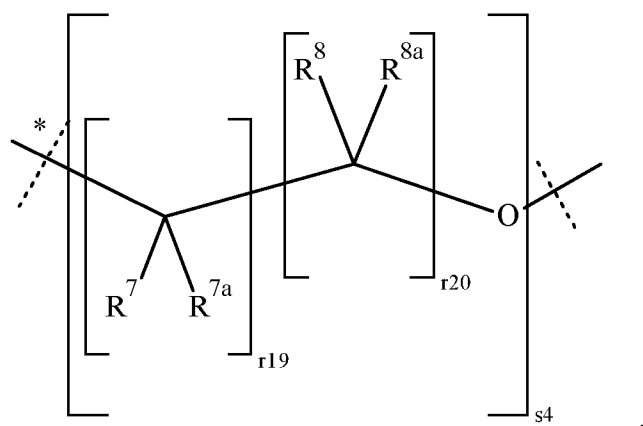
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-G^{1-}$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-(C=O)-$,

$-G^{1-}$ имеет формулу



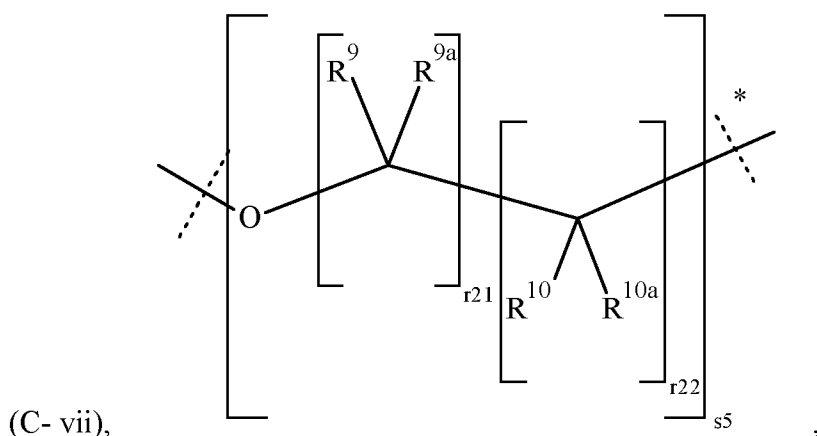
где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-O-$ и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к $-E^{2-}$,

$-G^{2-}$ имеет формулу



где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к -O- и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -(C=O)-,

- G³⁻ имеет формулу



где пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к -O- и неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к -(C=O)-,

-D¹⁻, -D²⁻, -D³⁻, -D⁴⁻, -D⁵⁻, -D⁶⁻ и -D⁷⁻ являются идентичными или различными и каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из -O-, -NR¹¹⁻, -N⁺R¹²R^{12a-}, -S-, -(S=O)-, -(S(O)₂), -C(O)-, -P(O)R¹³ и -CR¹⁴R^{14a-},

-R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a}, -R⁴, -R^{4a}, -R⁵, -R^{5a}, -R⁶, -R^{6a}, -R⁷, -R^{7a}, -R⁸, -R^{8a}, -R⁹, -R^{9a}, -R¹⁰, -R^{10a}, -R¹¹, -R¹², -R^{12a}, -R¹³, -R¹⁴, и -R^{14a} являются идентичными или различными и каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из -H и C₁₋₆ алкила,

необязательно одна или более из пар -R¹/-R^{1a}, -R²/-R^{2a}, -R³/-R^{3a}, -R⁴/-R^{4a}, -R¹/-R², -R³/-R⁴, -R^{1a}/-R^{2a}, -R^{3a}/-R^{4a}, -R¹²/-R^{12a}, и -R¹⁴/-R^{14a} образуют химическую связь или соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C₃₋₈ циклоалкила или с образованием кольца A или соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 4- 7-ти членного гетероциклила или 8 -11-ти членного гетеробикаклила или адамантила,

A выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила и тетралинила,

$r_1, r_2, r_5, r_6, r_{13}, r_{14}, r_{15}$ и r_{16} независимо представляют собой 0 или 1,

$r_3, r_4, r_7, r_8, r_9, r_{10}, r_{11}, r_{12}$ независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, или 4,

$r_{17}, r_{18}, r_{19}, r_{20}, r_{21}$ и r_{22} независимо представляют собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и

s_1, s_2, s_4, s_5 независимо представляют собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

s_3 находится в интервале от 1 до 200, предпочтительно от 1 до 100 и более предпочтительно от 1 до 50

Согласно определенным вариантам осуществления r_1 формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_1 формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_2 формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_2 формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_5 формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_5 формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_6 формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_6 формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_{13} формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_{13} формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_{14} формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_{14} формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_{15} формулы (A) представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления r_{15} формулы (A) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления r_{16}

[illegible]

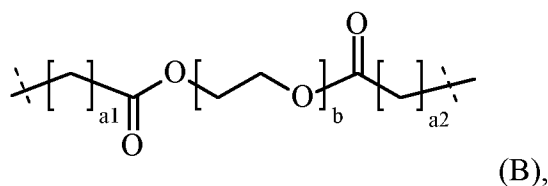
Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) находится в интервале от 1 до 100. Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) находится в интервале от 1 до 75. Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) находится в интервале от 2 до 50. Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) находится в интервале от 2 до 40. Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) находится в интервале от 3 до 30. Согласно определенным вариантам осуществления s3 формулы (A) представляет собой около 3.

Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (A) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (A) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления -R¹ формулы (A) представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (A) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (A) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления -R^{1a} формулы (A) представляет собой этил. Согласно определенным вариантам осуществления -R² формулы (A) представляет собой - Н. Согласно определенным вариантам осуществления -R²

$P(O)R^{13}$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^6$ - формулы (A) представляет собой $-P(O)(OR^{13})$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^6$ - формулы (A) представляет собой $-CR^{14}R^{14a}$ -.

Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-O$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-NR^{11}$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-N^+R^{12}R^{12a}$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-S$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-(S=O)$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-(S(O)_2)$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-C(O)$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-P(O)R^{13}$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-P(O)(OR^{13})$ -. Согласно определенным вариантам осуществления $-D^7$ - формулы (A) представляет собой $-CR^{14}R^{14a}$ -.

Согласно определенным вариантам осуществления $-CL$ - имеет формулу (B)



где

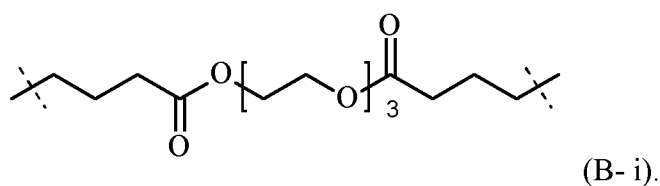
a_1 и a_2 независимо выбраны из группы, состоящей из a_1 и a_2 независимо выбраны из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и 14, и

b представляет собой целое число в интервале от 1 до 50.

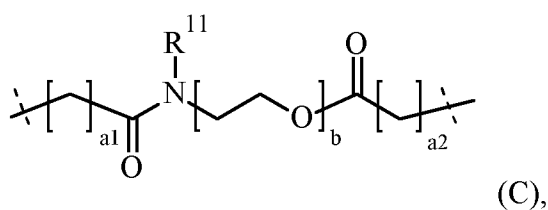
Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) находится в интервале от 1 до 500. Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) находится в интервале от 2 до 250. Согласно определенным

вариантам осуществления b формулы (B) находится в интервале от 3 до 100. Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) находится в интервале от 3 до 50. Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) находится в интервале от 3 до 25. Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления b формулы (B) представляет собой 25.

Согласно определенным вариантам осуществления -CL- имеет формулу (B- i)



Согласно определенным вариантам осуществления -CL- имеет формулу (C)



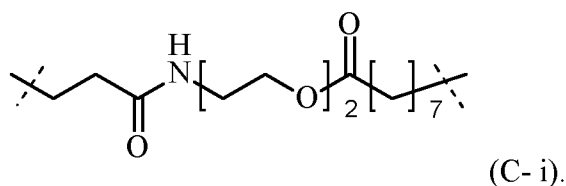
где

a_1 и a_2 независимо выбраны из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и 14,

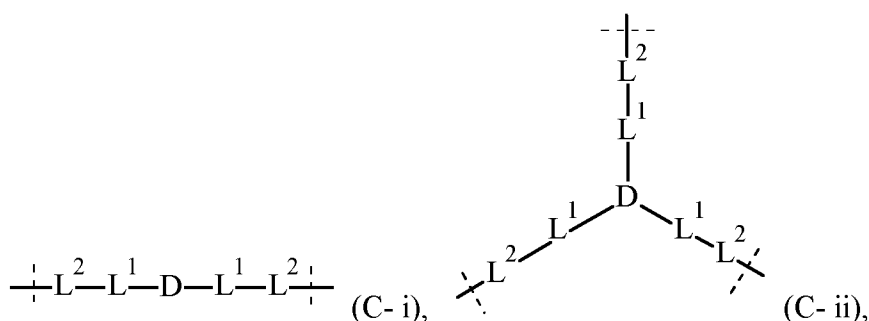
b представляет собой целое число в интервале от 1 до 50, и

$-R^{11}$ выбран из группы, состоящей из - H и C_{1-6} алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления -CL- имеет формулу (C- i)



Согласно второму варианту осуществления фрагмент -CL- выбран из группы, состоящей из



где

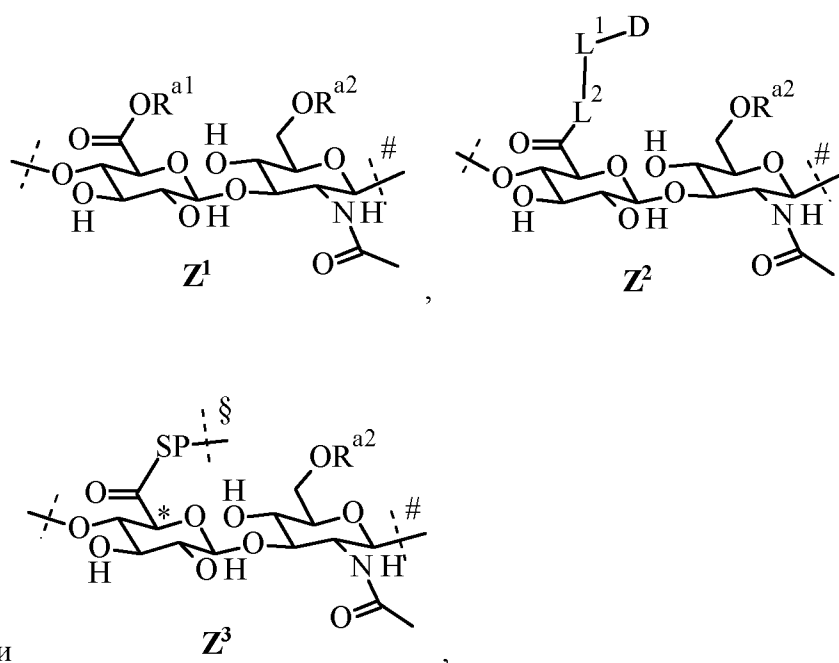
каждая пунктирная линия показывает присоединение к звену Z^3 , и

$-L^1$, $-L^2$ и $-D$ имеют значения как определено для Z^2 .

Понятно, что в формуле (C- i) две функциональные группы лекарственного средства конъюгированы с одним фрагментом $-L^1$ каждый, и что в формуле (C- ii) три функциональные группы лекарственного средства конъюгированы с одним фрагментом $-L^1$ каждый. Фрагмент -CL- формулы (C- i) соединяет два фрагмента Z^3 и фрагмент -CL- формулы (C- ii) соединяет три фрагмента Z^3 , которые могут быть на одной и той же или на разных нитях гиалуроновой кислоты. Согласно этому варианту осуществления -CL- содержит по меньшей мере две расщепляемые связи, если -CL- имеет формулу (C- i) или по меньшей мере три расщепляемые связи, если -CL- имеет формулу (C- ii), а именно расщепляемые

связи, которые соединяют D с фрагментом $-L^{1-}$. Конъюгат может содержать только фрагменты -CL- формулы (C- i), может содержать только фрагменты -CL- формулы (C- ii) или может содержать только фрагменты -CL- формулы (C- i) и формулы (C- ii).

Соответственно, конъюгат согласно этому второму варианту осуществления содержит сшитые нити гиалуроновой кислоты, с которыми множество фрагментов лекарственного средства ковалентно и обратимо конъюгированы, где конъюгат содержит множество соединенных звеньев, выбранных из группы, состоящей из



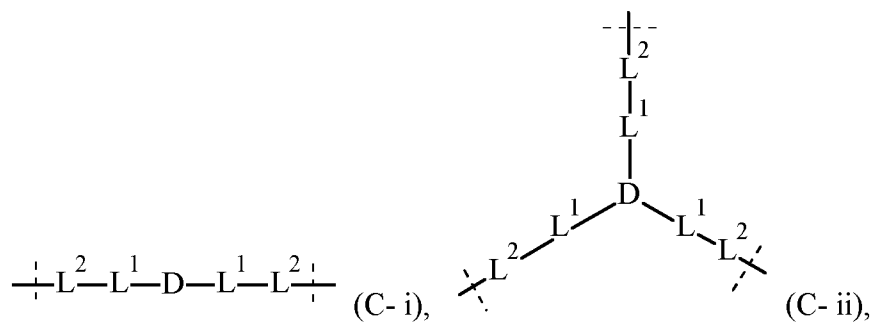
где

неотмеченная пунктирная линия показывает точку присоединения к соседнему звену на пунктирной линии, отмеченной #, или к водороду,

пунктирная линия, отмеченная #, показывает точку присоединения к соседнему звену на неотмеченной пунктирной линии или к гидроксилу,

пунктирная линия, отмеченная §, показывает точку соединения между по меньшей мере двумя звеньями Z^3 через фрагмент -CL-,

каждый -CL- содержит по меньшей мере одну расщепляемую связь между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, и каждый -CL- независимо выбран из группы, состоящей из формулы (C- i) и (C- ii)



где

пунктирные линии показывают присоединение к звену Z^3 ,

-D-, $-\text{L}^1$ -, $-\text{L}^2$ -, -SP-, $-\text{R}^{a1}$ и $-\text{R}^{a2}$ имеют значения, как определено для Z^1 , Z^2 и Z^3 ,

где

все звенья Z^1 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^2 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^3 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

число звеньев Z^1 находится в интервале от 1% до 98% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате,

число звеньев Z^2 находится в интервале от 0% до 98% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате,

число звеньев Z^3 находится в интервале от 1% до 97% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, при условии, что по меньшей мере одно звено Z^3 присутствует на нить, которое соединено с по меньшей мере одним звеном Z^3 на другой нити гиалуроновой кислоты.

Понятно, что такой гидрогель согласно второму варианту осуществления также содержит множество прореагировавших и непрореагировавших звеньев и присутствия таких фрагментов нельзя избежать. Согласно определенным вариантам осуществления сумма такого множества прореагировавших и непрореагировавших звеньев составляет не более 25% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, как например, не более 10%, как например, не более 15% или как например, не более 10%.

В конъюгате согласно этому второму варианту осуществления число звеньев Z^2 находится в интервале от 0 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 2 до 15%, от 2 до 10%, от 16 до 39, от 40 до 65%, или от 50 до 60% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

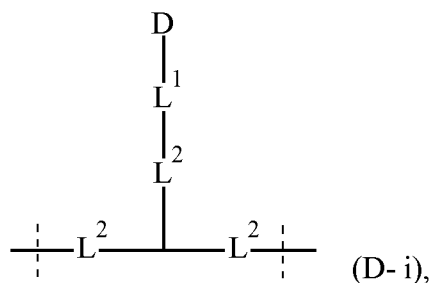
В конъюгате согласно этому второму варианту осуществления число звеньев Z^3 находится в интервале от 1 до 30% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 2 до 5%, от 5 до 20%, от 10 до 18%, или от 14 до 18% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

В конъюгате согласно этому второму варианту осуществления число звеньев Z^1 находится в интервале от 10 до 97% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 20 до 40%, как например, от 25 до 35%, как например,

от 41 до 95%, как например, от 45 до 90%, как например, от 50 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгат.

Более конкретные варианты осуществления для $-D$, $-L^1$, $-L^2$, $-SP$, $-R^{a1}$ и $-R^{a2}$ согласно второму варианту осуществления являются такими, как описано в настоящем документе.

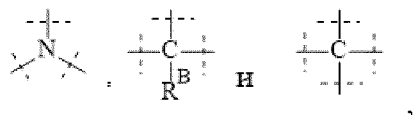
Согласно третьему варианту осуществления фрагмент $-CL$ - представляет собой фрагмент



где

каждая пунктирная линия показывает присоединение к звену Z^3 .

Понятно, что фрагмент $-CL$ - формулы (D- i) содержит по меньшей мере одну точку разветвления, где точка разветвления может быть выбрана из группы, состоящей из



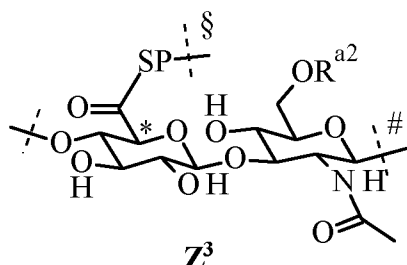
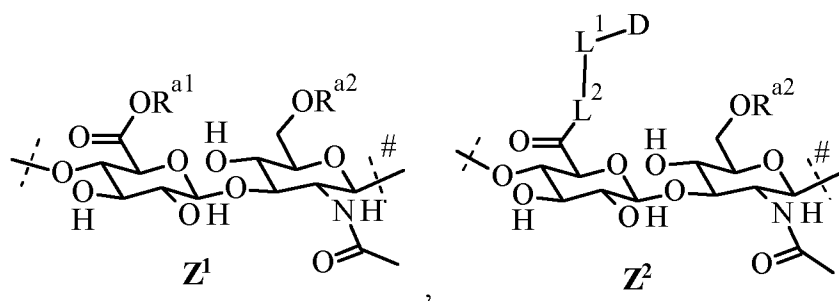
где

пунктирные линии показывают присоединение к плечу, и

$-R^B$ выбран из группы, состоящей из - H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{B1}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно прерываются $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{B2})-$, $-S(O)_2N(R^{B2})-$, $-S(O)N(R^{B2})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{B2})S(O)_2N(R^{B2a})-$, $-S-$, $-N(R^{B2})-$, $-OC(OR^{B2})(R^{B2a})-$, $-N(R^{B2})C(O)N(R^{B2a})-$ и $-OC(O)N(R^{B2})-$, где $-R^{B1}$, $-R^{B2}$, и $-R^{B2a}$ выбраны из - H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

Согласно определенным вариантам осуществления $-R^B$ выбран из группы, состоящей из - H, метила и этила.

Соответственно, конъюгат согласно третьему варианту осуществления содержит сшитые нити гиалуроновой кислоты, с которыми множество фрагментов лекарственного средства ковалентно и обратимо конъюгированы, где конъюгат содержит множество соединенных звеньев, выбранных из группы, состоящей из



и

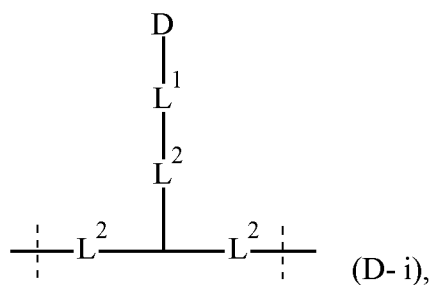
где

неотмеченная пунктирная линия показывает точку присоединения к соседнему звену на пунктирной линии, отмеченной #, или к водороду,

пунктирная линия, отмеченная #, показывает точку присоединения к соседнему звену на неотмеченной пунктирной линии или к гидроксилу,

пунктирная линия, отмеченная §, показывает точку соединения между по меньшей мере двумя звеньями Z^3 через фрагмент -CL-,

каждый -CL- содержит по меньшей мере одну расщепляемую связь между двумя атомами углерода, отмеченными *, соединенными фрагментом -CL-, и каждый -CL- независимо имеет формулу (D- i)



где

пунктирные линии показывают присоединение к звену Z^3 ,

-D, -L¹-, -L²-, -SP-, -R^{a1}, и -R^{a2} имеют значения, как определено для Z^1 , Z^2 и Z^3 ,

где

все звенья Z^1 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^2 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

все звенья Z^3 , присутствующие в конъюгат могут быть одинаковыми или разными,

число звеньев Z^1 находится в интервале от 1% до 99% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате,

число звеньев Z^2 находится в интервале от 0% до 98% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, и

число звеньев Z^3 находится в интервале от 1% до 97% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, при условии, что по меньшей мере одно звено Z^3 присутствует на нить.

Понятно, что такой гидрогель согласно третьему варианту осуществления также содержит множество прореагировавших и непрореагировавших звеньев и присутствия таких фрагментов нельзя избежать. Согласно определенным вариантам осуществления сумма такого множества прореагировавших и непрореагировавших звеньев составляет не более 25% от общего числа звеньев, присутствующих в конъюгате, как например, не более 10%, как например, не более 15% или как например, не более 10%.

В конъюгате согласно этому третьему варианту осуществления число звеньев Z^2 находится в интервале от 0 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгат, как например, от 2 до 15%, от 2 до 10%, от 16 до 39, от 40 до 65%, или от 50 до 60% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгат.

В конъюгате согласно этому третьему варианту осуществления число звеньев Z^3 находится в интервале от 1 до 30% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгат, как например, от 2 до 5%, от 5 до 20%, от 10 до 18%, или от 14 до 18% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгат.

В конъюгате согласно этому третьему варианту осуществления число звеньев Z^1 находится в интервале от 10 до 97% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате, как например, от 20 до 40%, как например, от 25 до 35%, как например, от 41 до 95%, как например, от 45 до 90%, как например, от 50 до 70% из расчета на все звенья, присутствующие в конъюгате.

Согласно этому третьему варианту осуществления -CL- содержит фрагмент $-L^2-L^1-D$, поэтому присутствие звеньев Z^2 является необязательным согласно этому варианту осуществления. Согласно определенному варианту осуществления звенья Z^2 не присутствуют согласно третьему варианту осуществления. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат согласно третьему варианту осуществления также содержит звенья Z^2 . Присутствие звеньев Z^2 может иметь такой эффект, что в случае желательной высокой загрузки лекарственного средства, что в этом варианте осуществления также означает высокую степень сшивания, нежелательной высокой степени сшивания можно избежать посредством присутствия звеньев Z^2 .

Более конкретные варианты осуществления для -D-, $-L^1-$, $-L^2-$, -SP-, $-R^{a1}$, и $-R^{a2}$ второго варианта осуществления являются такими, как описано в настоящем документе.

-SP- отсутствует или является спейсерным фрагментом. Согласно определенным вариантам осуществления -SP- не содержит обратимую связь, т.е. все связи в -SP- представляют собой стабильные связи.

Согласно определенным вариантам осуществления -SP- отсутствует.

Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой спейсерный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления -SP- не содержит расщепляемую связь, т.е. все связи -SP- являются стабильными связями. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна

расщепляемая связь в прямом соединении между двумя атомами углерода, отмеченная * соединенным фрагментом –CL-, обеспечивается -SP-.

Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -T-, C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила и C₂₋₅₀ алкинила, где -T-, C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил и C₂₋₅₀ алкинил необязательно замещены одним или более -R^{y2}, которые являются одинаковыми или различными, и где C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил и C₂₋₅₀ алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂N(R^{y3})-, -S(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})- и -OC(O)N(R^{y3})-,

-R^{y1}, и -R^{y1a} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H-, -T-, C₁₋₅₀ алкила, C₂₋₅₀ алкенила и C₂₋₅₀ алкинила, где -T-, C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил и C₂₋₅₀ алкинил необязательно замещены одним или более -R^{y2}, которые являются одинаковыми или различными, и где C₁₋₅₀ алкил, C₂₋₅₀ алкенил и C₂₋₅₀ алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂N(R^{y4})-, -S(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-, -S-, -N(R^{y4})-, -OC(OR^{y4})(R^{y4a})-, -N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})- и -OC(O)N(R^{y4})-,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробифиделила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более -R^{y2}, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R^{y2} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо (=O), -COOR^{y5}, -OR^{y5}, -C(O)R^{y5}, -C(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂R^{y5}, -S(O)R^{y5}, -N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b}), -SR^{y5}, -N(R^{y5}R^{y5a}), -NO₂, -OC(O)R^{y5}, -N(R^{y5})C(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)OR^{y5a},

$-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$, и $-R^{y5b}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из $-T-$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где $-T-$, C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил и C_{2-20} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил и C_{2-20} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ и $-OC(O)N(R^{y3})-$,

$-R^{y1}$ и $-R^{y1a}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где $-T$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$, $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ и $-OC(O)N(R^{y4})-$,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, 8-11-ти членного гетеробикалика, 8-30-ти членного карбополицикла и 8-30-ти членного гетерополицикла, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными,

$-R^{y2}$ выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, оксо ($=O$), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$, и $-R^{y5b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой спейсерный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из $-T-$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила и C_{2-50} алкинила, где $-T-$, C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил и C_{2-50} алкинил необязательно замещены одним или более $-R^{y2}$, которые являются одинаковыми или различными, и где C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил и C_{2-50} алкинил необязательно прерываются одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ и $-OC(O)N(R^{y3})-$,

$-R^{y1}$, и $-R^{y1a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-T$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробиициклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила,

каждый $-R^{y2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, и

каждый $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ и $-R^{y5b}$ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_{1-20} алкильную цепь, которая необязательно прервана одной или более группами, независимо выбранными из $-O-$, $-T-$, $-N(R^{y3})-$ и $-C(O)N(R^{y1})-$, и где C_{1-20} алкильная цепь необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из $-OH$, $-T$, $-N(R^{y3})-$ и $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$, где $-R^{y1}$, $-R^{y6}$, $-R^{y6a}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_{1-4} алкила, где T выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробифиделила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, при условии, что $-SP-$ присоединен к $-X^{0E}-$ и $-X^{0F}-$ через атом углерода $-SP-$.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ имеет молекулярную массу в интервале от 14 г/моль до 750 г/моль.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ имеет длину цепи в интервале от 1 до 20 атомов.

Согласно определенным вариантам осуществления все фрагменты $-SP-$ конъюгата являются идентичными.

Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_{1-10} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_1 алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_2 алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_3 алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_4 алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_5 алкил. Согласно определенным вариантам осуществления $-SP-$ представляет собой C_6 алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой C₇ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой C₈ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой C₉ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления -SP- представляет собой C₁₀ алкил.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей один или более конъюгатов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно вспомогательное вещество. Согласно определенному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой состав в форме суспензии. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой сухую композицию.

Такая фармацевтическая композиция может также содержать одно или более дополнительных лекарственных средств. Такие одно или более дополнительные лекарственные средства могут быть выбраны из группы, состоящей из цитотоксических/химиотерапевтических средств, ингибиторов или антагонистов иммунной контрольной точки, агонистов иммунной контрольной точки, мультиспецифических лекарственных средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), радионуклеотидов или нацеленных радионуклеотидных терапевтических средств, ингибиторов репарации повреждения ДНК, ингибиторов метаболизма опухоли, агонистов паттерн-распознающих рецепторов, ингибиторов протеинкиназы, агонистов хемокиновых и хемоаттрактантных рецепторов, антагонистов хемокина и хемокиновых рецепторов, агонистов цитокиновых рецепторов, агонистов рецепторов смерти, антагонистов CD47 или SIRP α , онколитических лекарственных средств, преобразующих сигнал белков, эпигенетических модификаторов, опухолевых пептидов или противоопухолевых вакцин, ингибиторов белка теплового шока (HSP), протеолитических ферментов, убиквитиновых и протеасомных ингибиторов, антагонистов молекул адгезии, и гормонов, включая гормональные пептиды и синтетические гормоны.

Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются цитотоксический/химиотерапевтический агент. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор или антагонист иммунной контрольной точки. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются мультиспецифическое лекарственное средство. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются радионуклеотид или нацеленное радионуклеотидное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор репарации повреждения ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор метаболизма опухоли. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются агонист паттерн-распознающего рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор протеинкиназы. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются агонист хемокинового и хемоаттрактантного рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются антагонист хемокинового и хемоаттрактантного рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются агонист цитокинового рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются агонист рецептора смерти. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются антагонист CD47. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются антагонист SIRPα. Согласно определенным вариантам осуществления одним или

более дополнительными лекарственными средствами являются онколитическое лекарственное средство. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются преобразующий сигнал белок. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются эпигенетический модификатор. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются опухолевый пептид или противоопухолевая вакцина. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор белка теплового шока (HSP). Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются протеолитический фермент. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются убиквитиновый и протеасомный ингибитор. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются антагонист молекулы адгезии. Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются гормон, включая гормональные пептиды и синтетические гормоны.

Цитотоксический или химиотерапевтический агент могут быть выбраны из группы, состоящей из алкилирующих агентов, антиметаболитов, агентов, оказывающих воздействие на микротрубочки, ингибиторов топоизомеразы, цитотоксических антибиотиков, ауристатинов, ендиинов, лекситропсинов, дуокармицинов, циклопропилпирролоиндолов, пурамицина, доластатинов, производных майтансина, алкилсульфонатов, триазенов и пиперазинов.

Алкилирующий агент может быть выбраны из группы, состоящей из азотистых ипритов, как например, мехлорэтамин, циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид и бусульфан, нитрозомочевин, как например, N-нитрозо-N-метилмочевина, кармустин, ломустин, семустин, фотемустин и стрептозотоцин, тетразинов, как например, дакарбазин, митозоломид и темозоломид, этилениминов, как например, альтретамин, азиридинов, как например, тиотепа,

митомицин и диазиквоин, цисплатина и его производных, как например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, и неклассических алкилирующих агентов, как например, прокарбазин и гексаметилмеламин.

Антиметаболит может быть выбран из группы, состоящей из антифолатов, как например, метотрексат и пеметрексед, фторпиримидинов, как например, фторурацил и капецитабин, аналогов дезоксинуклеозидов, как например, цитарабин, гемцитабин, децитабин, азациитидин, флударабин, неларабин, кладрибин, клофарабин и пентостатин, и тиопуринов, как например, тиогуанин и меркаптопурин.

Агент, оказывающий воздействие на микротрубочки, может быть выбран из группы, состоящей из алкалоидов барвинка, как например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин и винфлунин, таксанов, как например, паклитаксел и доцетаксел, подофиллотоксинов и их производных, как например, подофиллотоксин, этопозид и тенипозид, стильбеноид фенола и его производных, как, например, зибрестат (CA4P), и BNC105.

Ингибитор топоизомеразы может быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов топоизомеразы I, как например, иринотекан, топотекан и камптотецин, и ингибиторов топоизомеразы II, как например, этопозид, доксорубицин, митоксантрон, тенипозид, новобиоцин, мербарон и акларубицин.

Цитотоксический антибиотик может быть выбран из группы, состоящей из антрациклинов, как например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, пирарубицина, акларубицина, блеомицина, митомицина C, митоксантрона, актиномицина, дактиномицина, адриамицина, митрамицина и тирапазамина.

Ауристатин может быть выбран из группы, состоящей из монометил ауристатина E (ммAE) и монометилауристатина F (ммAF).

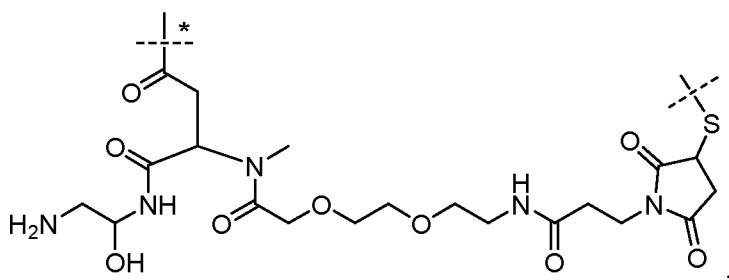
Ендиин может быть выбран из группы, состоящей из неокарзиностатина, лидамицина (С-1027), калихеамицинов, эсперамицинов, динемиицинов и гольфомицина А.

Производная майтансина может быть выбрана из группы, состоящей из ансамитоцина, мертансина (эмтансин, DM1) и равтансина (соравтансин, DM4).

Ингибитор или антагонист иммунной контрольной точки могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов CTLA- 4 (цитотоксический Т- лимфоцит-ассоциированный белок 4), как например, ипилимумаб, тремелиумаб, МК -1308, FPT155, PRS010, BMS- 986249, BPI- 002, CBT509, JS007, ONC392, TE1254, IBI310, BR02001, CG0161, KN044, PBI5D3H5, BCD145, ADU1604, AGEN1884, AGEN1181, CS1002 и CP675206, ингибиторов PD -1 (запрограммированной смерти 1), как например, пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, AMP- 224, BMS- 936559, цемиплимаб и PDR001, ингибиторов PD-L1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1), как например, MDX -1105, MEDI4736, атезолизумаб, авелумаб, BMS- 936559 и дурвалумаб, ингибиторов PD-L2 (лиганд запрограммированной смерти 2), ингибиторов KIR (иммуноглобулин-подобный рецептор клеток- киллеров), как например, лирилумаб (IPH2102) и IPH2101, ингибиторов B7- H3, как например, MGA271, ингибиторов B7- H4, как например, FPA150, ингибиторов BTLA (аттенуатор В- и Т- лимфоцитов), ингибиторов LAG3 (ген активации лимфоцитов 3), как например, IMP321 (эфтилагимод альфа), релатлимаб, МК- 4280, AVA017, BI754111, ENUM006, GSK2831781, INCAGN2385, LAG3Ig, LAG525, REGN3767, Sym016, Sym022, TSR033, TSR075 и XmAb22841, ингибиторов TIM- 3 (Т- клеточный иммуноглобулин и муцин-домен содержащий- 3), как например, LY3321367, MBG453, и TSR- 022, ингибиторов VISTA (V- домен Ig супрессор Т клеточной активации), как например, JNJ- 61610588, ингибиторов ILT2/LILRB1 (Ig- подобный транскрипт 2/лейкоцит Ig- подобный рецептор 1), ингибитора ILT3/LILRB4 (Ig- подобный транскрипт 3/лейкоцит Ig- подобный рецептор 4), ингибиторов ILT4/LILRB2 (Ig- подобный транскрипт 4/лейкоцит Ig- подобный рецептор 2), как например, МК- 4830, ингибиторов TIGIT (Т клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM), как

например, МК- 7684, PTZ-201, RG6058 и COM902, ингибиторов NKG2A, как например, IPH- 2201, и ингибиторов PVRIG, как например, COM701.

Одним примером ингибитора CTLA- 4 является анти-CTLA4 конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный конъюгат содержит множество анти-CTLA4 фрагментов $-D_{CTLA4}$, ковалентно конъюгированных через по меньшей мере один фрагмент $-L^1-L^2$ с полимерным фрагментом Z, где $-L^1$ ковалентно и обратимо конъюгирован с $-D_{CTLA4}$, и $-L^2$ ковалентно конъюгирован с Z, и где $-L^1$ представляет собой линкерный фрагмент, и $-L^2$ представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент, где фрагменты $-L^1$, $-L^2$ и Z являются такими, как описано в настоящем документе для конъюгата согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{CTLA4}$ выбран из группы, состоящей из F_c анти-CTLA4 антител дикого типа, F_c , усиленных для эффекторной функции/ $Fc\gamma R$ связывания анти-CTLA4 антител, анти-CTLA4 антител, обычно активных в микроокружении опухоли, анти-CTLA4 малых молекул, CTLA4 антагонистических белков слияния, анти-CTLA4 антикалиннов, анти-CTLA4 нанотел и анти-CTLA4 мультиспецифических биологических соединений на основе антител, scFV или других форматов. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{CTLA4}$ представляет собой ипилимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{CTLA4}$ представляет собой тремелиумаб. Согласно определенным вариантам осуществления анти-CTLA4 конъюгат имеет следующую структуру:



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к азоту аминной функциональной группы $-D_{CTLA4}$, в частности к азоту аминной функциональной группы ипилимумаба, и

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к Z, как например, гидрогелю, в частности к сшитому гидрогелю на основе гиалуроновой кислоты.

Понятно, что множество фрагментов $-D_{CTLA4}-L^1-L^2$ соединены с Z, если Z представляет собой гидрогель, как например, сшитый гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

Согласно определенным вариантам осуществления азот аминной функциональной группы $-D_{CTLA4}$ и в частности ипилимумаба представляет собой амин или остаток лизин. Согласно определенным вариантам осуществления азот аминной функциональной группы $-D_{CTLA4}$ и в частности ипилимумаба представляет собой N-концевой амин.

Согласно определенным вариантам осуществления одним или более дополнительными лекарственными средствами являются ингибитор CTLA4, как описано выше.

Агонист иммунной контрольной точки может быть выбран из группы, состоящей из агонистов CD27, как например, рекомбинантный CD70, как например, HERA-CD27L, и варилумаб (CDX-1127), агонистов CD28, как например, рекомбинантный CD80, рекомбинантный CD86, TGN1412 и FPT155, агонистов CD40, как например, рекомбинантный CD40L, CP-870,893, декатузумаб (SGN-40), Chi Lob 7/4, ADC-1013 и CDX1140, агонистов 4-1BB (CD137), как например, рекомбинантный 4-1BBL, урелумаб, утомилумаб и ATOR-1017, агонистов OX40, как например, рекомбинантный OX40L, MEDI0562, GSK3174998, MOXR0916 и PF-04548600, агонистов GITR, как например, рекомбинантный GITRL, TRX518, MEDI1873, INCAGN01876, MK-1248, MK-4166, GWN323 и BMS-986156, и агонистов ICOS, как например, рекомбинантный ICOSL, JTX-2011 и GSK3359609.

Мультиспецифическое лекарственное средство может быть выбрано из группы, состоящей из биопрепаратов и низкомолекулярных ингибиторов иммунных контрольных точек. Примерами биопрепаратов являются мультиспецифические ингибиторы иммунных контрольных точек, как например, липокалин CD137/HER2, PD1/LAG3, FS118, XmAb22841 и XmAb20717, и мультиспецифические агонисты иммунной контрольной точки. Такие мультиспецифические агонисты иммунной контрольной точки могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов суперсемейства Ig, как например, ALPN-202, агонистов суперсемейства TNF, как например, ATOR-1015, ATOR - 1144, ALG.APV- 527, lipocalin/PRS- 343, PRS344/ONC0055, FAP-CD40 DARPin, MP0310 DARPin, FAP- 0X40 DARPin, EGFR-CD40 DARPin, EGFR41BB/CD137 DARPin, EGFR- 0X40/DARFPin, HER2-CD40 DARPin, HER2-41BB/CD137 DARPin, HER2-0X40 DARPin, FIBRONECTIN ED- B-CD40 DARPin, FIBRONECTIN ED- B- 41BB/CD137 и FIBRONECTIN ED- B- 0X40 DARPin, CD3 мультиспецифических агонистов, как например, блинатумомаб, солидомомаб, MEDI- 565, эртумаксоммаб, анти- HER2/CD3 1Fab- иммуноглобулин G TDB, GBR 1302, MGD009, MGD007, EGFRBi, EGFR-CD Probody, RG7802, PF- 06863135, PF- 06671008, MOR209/ES414, AMG212/BAY2010112 и CD3-5T4, и CD16 мультиспецифических агонистов, как например, 1633 BiKE, 161533 TriKE, OXS- 3550, OXS-C3550, AFM13 и AFM24.

Пример низкомолекулярного ингибитора иммунной контрольной точки представляет собой CA- 327 (антагонист TIM3/PD-L1).

Конъюгат антитело- лекарственное средство может быть выбран из группы, состоящей из ADC, нацеленных на гематопозитический рак, как например, гемтузумаб озогамицин, брентуксимаб ведотин, инотузумаб озогамицин, SAR3419, BT062, SGN-CD19A, IMGN529, MDX -1203, полатузумаб ведотин (RG7596), пинатузумаб ведотин (RG7593), RG7598, милатузумаб- доксорубицин и OXS -1550, и ADC, нацеленных на антигены солидных опухолей, как например, трастузумаб эмтанзин, глембатумомаб ведотин, SAR56658, AMG -172, AMG- 595, BAY- 94- 9343, BII015, ворсетузумаб мафодотин (SGN- 75), ABT- 414, ASG- 414, ASG- ASG- 5ME, энфортумаб ведотин (ASG- 22ME), ASG -16M8F, IMGN853,

индусатумаб ведотин (MLN- 0264), вадортузумаб ведотин (RG7450), софитузумаб ведотин (RG7458), лифастузумаб ведотин (RG7599), RG7600, DEDN6526A (RG7636), PSMA TTC, 1095 из Progenics Pharmaceuticals, лорвотузумаб мертанзин, лорвотузумаб эмтанзин, IMMU -130, сакитузумаб говитекан (IMMU -132), PF- 06263507 и MEDI0641.

Радионуклеотиды могут быть выбраны из группы, состоящей из β - излучателей, как например, $^{177}\text{Лютеций}$, $^{166}\text{гольмий}$, $^{186}\text{рений}$, $^{188}\text{рений}$, $^{67}\text{медь}$, $^{149}\text{прометий}$, $^{199}\text{золота}$, $^{77}\text{бром}$, $^{153}\text{самарий}$, $^{105}\text{родий}$, $^{89}\text{стронций}$, $^{90}\text{иттрий}$, $^{131}\text{йод}$, α -излучателей, как например, $^{213}\text{висмут}$, $^{223}\text{радий}$, $^{225}\text{актиний}$, $^{211}\text{астат}$, и излучателей электрона Оже, как например, $^{77}\text{бром}$, $^{111}\text{йод}$, $^{123}\text{йод}$ и $^{125}\text{йод}$.

Нацеленные радионуклеотидные терапевтические средства могут быть выбраны из группы, состоящей из зевалина (^{90}Y - ибритумомаб тиуксетан), бексара (^{131}I -тозитумомаб), онколима (^{131}I -Lym 1), лимфоцида (^{90}Y - эпратузумаб), котара (^{131}I -ChTNN -1/B), лабетузумаба (^{90}Y или ^{131}I -CEA), терагина (^{90}Y - пемтумомаба), ликартина (^{131}I - метуксимаба), радретумаба (^{131}I -L19) PAM4 (^{90}Y - кливатузумаб тетраксетана), ксофиги (^{223}Ra дихлорида), (^{177}Lu -DOTA-Туг³-октреотата) и ^{131}I -MIBG.

Ингибитор репарации повреждения ДНК может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов поли(ADP- рибоза)полимеразы (PARP), как например, олапариб, рукапариб, нирапариб, велипариб, CEP 9722 и E7016, CHK1/CHK2 двойных ингибиторов, как например, AZD7762, V158411, CBP501 и XL844, CHK1 селективных ингибиторов, как например, PF477736, MK8776/SCH900776, CCT244747, CCT245737, LY2603618, LY2606368/прексазертиб, AB- IsoG, ARRY575, AZD7762, CBP93872, ESP01, GDC0425, SAR020106, SRA737, V158411 и VER250840, CHK2 ингибиторов, как например, CCT241533 и PV1019, ATM ингибиторов, как например, AZD0156, AZD1390, KU55933, M3541 и SX-RDS1, ATR ингибиторов, как например, AZD6738, BAY1895344, M4344 и M6620 (VX-970), и ДНК-ПК ингибиторов, как например, M3814.

Ингибитор метаболизма опухоли может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов аденозинового пути, ингибиторов метаболизма триптофана и ингибиторов аргининового пути.

Примерами ингибиторов аденозинового пути являются ингибиторы A2AR (рецептор аденозина A2A), как например, ATL- 444, истрадефиллин (KW-6002), MSX- 3, преладенант (SCH- 420,814), SCH- 58261, SCH412,348, SCH- 442,416, ST-1535, кофеин, VER-6623, VER-6947, VER- 7835, випаденаант (BIB- 014), ZM-241,385, PBF- 509 и V81444, ингибиторы CD73, как например, IPH53 и SRF373, и ингибиторы CD39, как например, IPH52.

Примерами ингибитора метаболизма триптофана являются ингибиторы IDO, как например, индоксимод (NLG8189), эпикадостат, навоксимод, BMS- 986205 и MK-7162, ингибиторы TDO, как например, 680C91, и двойные ингибиторы IDO/TDO.

Примерами ингибиторов аргининового пути являются ингибиторы аргиназы, как например, INCB001158.

Паттерн-распознающий агонист может быть выбран из группы, состоящей из агонистов Толл- подобных рецепторов, NOD- подобных рецепторов, RIG- I- подобных рецепторов, цитозольных ДНК сенсоров, STING и рецепторов ароматических углеводов (AhR).

Агонисты Толл- подобного рецептора могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов TLR1/2, как например, пептидогликаны, липопротеины, Pam3CSK4, ампливант, SLP- AMPLIVANT, HESPECTA, ISA101 и ISA201, агонистов TLR2, как например, LAM- MS, LPS-PG, LTA- BS, LTA-SA, PGN- BS, PGN- EB, PGN-EK, PGN-SA, CL429, FSL -1, Pam2CSK4, Pam3CSK4, зимозан, CBLB612, SV- 283, ISA204, SMP105, убитый нагреванием *Listeria monocytogenes*, агонистов TLR3, как например, поли(A:U), поли(I:C) (поли- ICLC), ринтатолимод, апоксим, IPH3102, poly- ICR, PRV300, RGCL2, RGIC.1, Рибоксим (RGC100, RGIC100), Рибоксол (RGIC50) и Рибоксон, агонистов TLR4, как например, липополисахариды (LPS), неоцептин-3, глюкопиранозиллипидный адъювант

(GLA), GLA-SE, G100, GLA- AF, эталонный эндотоксин клинического центра (CCRE), монофосфорилированный липид A, grass MATA MPL, PEPA10, ONT-10 (PET-Lipid A, онкотиреон), G- 305, ALD046, CRX527, CRX675 (RC527, RC590), GSK1795091, OM197MPAC, OM294DP и SAR439794, агонистов TLR2/4, как например, липид A, OM174 и PGN007, агонистов TLR5, как например, флагеллин, энтолимод, мобилан, протектан CBLB501, агонисты TLR6/2, как например, диацилированные липопротеины, диацилированные липопептиды, FSL -1, MALP-2 и CBLB613, агонистов TLR7, как например, CL264, CL307, имиквимод (R837), TMX-101, TMX-201, TMX-202, TMX- 302, гардиквимод, S- 27609, 851, UC- IV150, 852A (3M- 001, PF- 04878691), локсорибин, полиуридиловая кислота, GSK2245035, GS- 9620, RO6864018 (ANA773, RG7795), RO7020531, изаторибин, AN0331, ANA245, ANA971, ANA975, DSP0509, DSP3025 (AZD8848), GS986, MBS2, MBS5, RG7863 (RO6870868), сотиримод, SZU101 и TQA3334, агонистов TLR8, как например, ssПолиУридин, ssPHK40, TL8-506, XG -1- 236, VTX- 2337 (мотолимод), VTX -1463, TMX- 302, VTX- 763, DN1508052 и GS9688, агонистов TLR7/8, как например, CL075, CL097, поли(dT), резиквимод (R- 848, VML600, S28463), MEDI9197 (3M- 052), NKTR262, DV1001, IMO4200, IPH3201 и VTX1463, агонистов TLR9, как например, CpG DNA, CpG ODN, лефитолимод (MGN1703), SD-101, QbG10, CYT003, CYT003-QbG10, DUK-CpG- 001, CpG- 7909 (PF- 3512676), GNKG168, EMD 1201081, IMO- 2125, IMO-2055, CpG10104, AZD1419, AST008, IMO2134, MGN1706, IRS 954, 1018 ISS, актилон (CPG10101), ATP00001, AVE0675, AVE7279, CMP001, DIMS0001, DIMS9022, DIMS9054, DIMS9059, DV230, DV281, EnanDIM, геплисав (V270), каппапрокт (DIMS0150), NJP834, NPI503, SAR21609 и толамба, и агонистов TLR7/9, как например, DV1179.

Примерами CpG ODN являются ODN 1585, ODN 2216, ODN 2336, ODN 1668, ODN 1826, ODN 2006, ODN 2007, ODN BW006, ODN D-SL01, ODN 2395, ODN M362 и ODN D-SL03.

NOD- подобные рецепторы могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов NOD1, как например, C12-iE-DAP, C14-Tri-LAN- Gly, iE-DAP, iE-Lys, и Tri-DAP, и агонистов NOD2, как например, L18-MDP, MDP, M-TriLYS, мурабутид и N- гликолил- MDP.

RIG- I- подобные рецепторы могут быть выбраны из группы, состоящей из 3p-hpPHK, 5'ppp-DsPHK, 5'ppp PHK (M8), 5'OH PHK с перегибом (CBS -13-BPS), 5'PPP SLR, KIN100, KIN 101, KIN1000, KIN1400, KIN1408, KIN1409, KIN1148, KIN131A, poly(dA:dT), SB9200, RGT100 и хилтонола.

Цитозольные ДНК сенсоры могут быть выбраны из группы, состоящей из cGAS агонистов, dsDNA- EC, G3-YSD, HSV-60, ISD, ODN TTAGGG (A151), поли(dG:dC) и VACV- 70.

STING может быть выбран из группы, состоящей из МК -1454, ADU-S100 (MIW815), 2'3'-CGAMP, 3'3'-CGAMP, с- ди- AMP, с- ди- GMP, сAIMP (CL592), сAIMP дифтор (CL614), сAIM(PS)₂ дифтор (Rp/Sp) (CL656), 2'2'-CGAMP, 2'3'-CGAM(PS)₂ (Rp/Sp), 3'3'-CGAM фторированного, с- ди- AMP фторированного, 2'3'-C- ди- AMP, 2'3'-C- ди- AM(PS)₂ (Rp,Rp), с- ди- GMP фторированного, 2'3'-C- ди- GMP, с- ди- IMP, с- ди- UMP и DMXAA (вадимезан, ASA404).

Рецептор ароматических углеводов (AhR) может быть выбран из группы, состоящей из FICZ, ITE и L- кунуренина.

Ингибитор протеинкиназы может быть выбран из группы, состоящей из ингибиторов рецепторной тирозинкиназы, ингибиторов внутриклеточной киназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов фосфоинозитид- 3-киназы, ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы, ингибиторов ядерного фактора каппа- β киназы (IKK) и ингибиторов Wee -1.

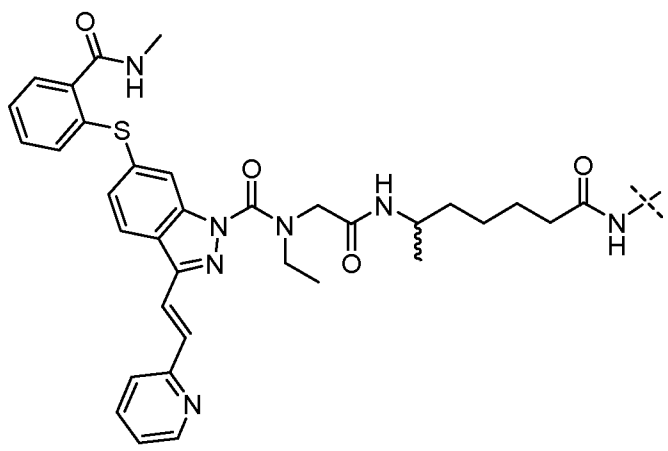
Примерами ингибиторов рецепторной тирозинкиназы являются ингибиторы рецептора EGF, как например, афатиниб, цетуксимаб, эрлотиниб, гефитиниб, пертузумаб и маргетуксимаб, ингибиторы рецептора VEGF, как например, акситиниб, ленватиниб, пегаптаниб и линифаниб (ABT- 869), ингибиторы рецепторов C- KIT, как например, CDX0158 (KTN0158), ингибиторы ERBB2 (HER2), например, герцептин (трастузумаб), ингибиторы рецептора ERBB3, как например, CDX3379 (MEDI3379, KTN3379) и AZD8931 (сапитиниб), ингибиторы рецептора FGF, как например, эрдафитиниб, ингибиторы рецептора AXL, как

например, BGB324 (BGB 324, R 428, R428, бемцетиниб) и SLC391, и ингибиторы рецепторов MET, как например, CGEN241.

Примерами ингибиторов внутриклеточной киназы являются ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), например, ибрутиниб, акалабрутиниб, GS- 4059, спебрутиниб, BGB- 3111, HM71224, занубрутиниб, ARQ531, BI- BTK1 и векабрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы селезенки, как например, фостаматиниб, ингибиторы тирозинкиназы Bcr- Abl, например, иматиниб и нилотиниб, ингибиторы янус- киназы, например, руксолитиниб, тофацитиниб и федратиниб, и мультиспецифические ингибиторы тирозинкиназы, например, босутиниб, кризотиниб, кабозантиниб, дазатиниб, энтректиниб, лапатиниб, мубритиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, SU6656 и вандетаниб.

Одним примером ингибитора тирозинкиназы является конъюгат ингибитора тирозинкиназы (“TKI”) или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный конъюгат содержит множество фрагментов TKI $-D_{TKI}$, ковалентно конъюгированных через по меньшей мере один фрагмент $-L^1-L^2$ с полимерным фрагментом Z, где $-L^1$ - ковалентно и обратимо конъюгирован с $-D_{TKI}$ и $-L^2$ ковалентно конъюгирован с Z, и где $-L^1$ представляет собой линкерный фрагмент и $-L^2$ представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент, где фрагменты $-L^1$, $-L^2$ и Z являются такими, как описано в настоящем документе для конъюгата согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{TKI}$ выбран из группы, состоящей из ингибиторов тирозинкиназного рецептора, внутриклеточных киназных ингибиторов, ингибиторов циклин-зависимой киназы, ингибиторов фосфоинозитид- 3-киназы (PI3K), митоген-активируемых ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов ядерного фактора каппа- β киназы (IKK) и ингибиторов Wee -1. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{TKI}$ представляет собой акситиниб. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{TKI}$ представляет собой ленватиниб. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{TKI}$ представляет собой пегаптаниб. Согласно определенным вариантам осуществления $-D_{TKI}$ представляет собой линифаниб.

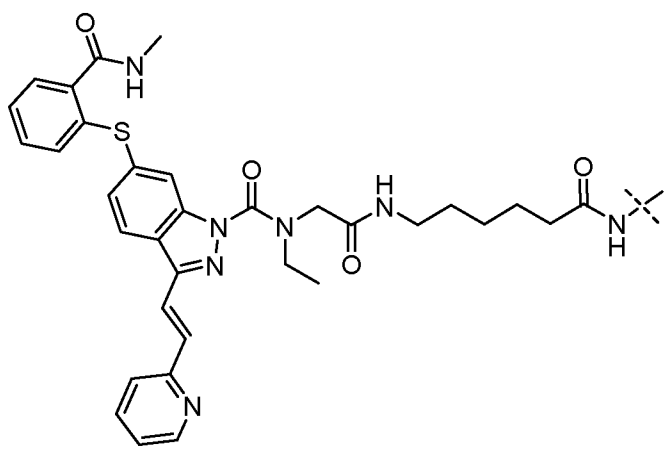
Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат ТКІ имеет следующую структуру



где

пунктирная линия показывает присоединение Z, такого как гидрогель на основе ПЭГ или гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

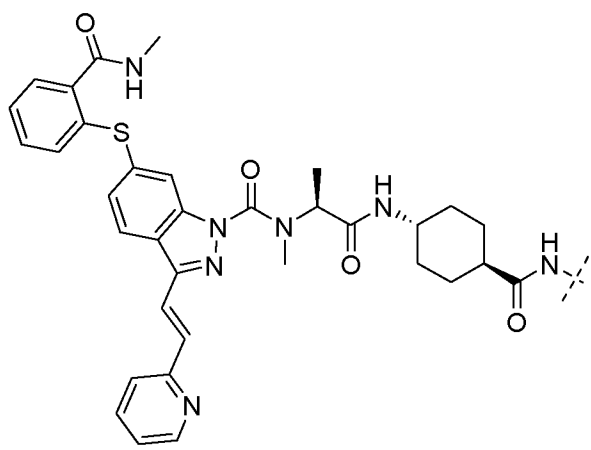
Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат ТКІ имеет следующую структуру



где

пунктирная линия показывает присоединение Z, такого как гидрогель на основе ПЭГ или гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

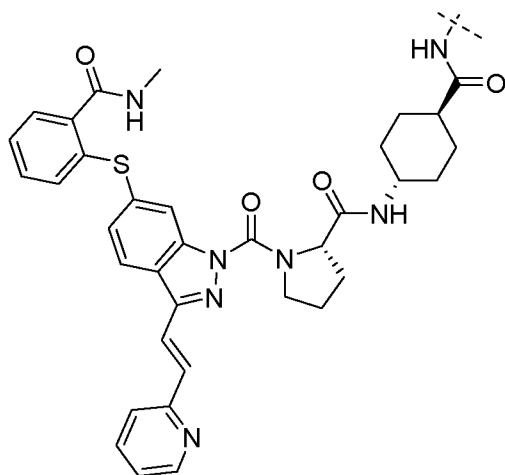
Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат ТКІ имеет следующую структуру



где

пунктирная линия показывает присоединение Z, такого как гидрогель на основе ПЭГ или гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат ТКІ имеет следующую структуру



где

пунктирная линия показывает присоединение Z, такого как гидрогель на основе ПЭГ или гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.

Примерами ингибиторов циклинзависимой киназы являются рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб, трилациклиб, пурваланол А, оломуцин II и МК- 7965.

Примерами ингибиторов фосфоинозитид- 3-киназы являются IPI549, GDC- 0326, пиктилизиб, серабелисиб, IC- 87114, AMG319, селеталисиб, идеалисиб и CUDC907.

Примерами ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы являются ингибиторы Ras/фарнезил трансферазы, такие как типирафиниб и LB42708, ингибиторы Raf, такие как регорафениб, энкорафениб, вемурафениб, дабрафениб, сорафениб, PLX- 4720, GDC- 0879, AZ628, лифирафениб, PLX7904 и RO5126766, ингибиторы MEK, такие как кобиметиниб, траметиниб, биниметиниб, селуметиниб, пимасертиб, рефаметиниб и PD0325901, ингибиторы ERK, такие как МК- 8353, GDC- 0994, уликсертиниб и SCH772984.

Примерами ингибиторов ядерного фактора каппа- β киназы (IKK) являются BPI-003 и AS602868.

Примером ингибитора Wee -1 является адавосертиб.

Хемокиновый рецептор и агонист хемоаттрактантного рецептора могут быть выбраны из группы, состоящей из хемокиновых рецепторов CXCR, хемокиновых рецепторов CC, хемокиновых рецепторов C, хемокиновых рецепторов CX3C и рецепторов для хемоаттрактанта.

Хемокиновый рецептор CXCR может быть выбран из группы, состоящей из агонистов CXCR1, как например, рекомбинантный CXCL8 и рекомбинантный

CXCL6, агонистов CXCR2, как например, рекомбинантный CXCL8, рекомбинантный CXCL1, рекомбинантный CXCL2, рекомбинантный CXCL3, рекомбинантный CXCL5, рекомбинантный CXCL6, MGTA 145 и SB251353, агонистов CXCR3, как например, рекомбинантный CXCL9, рекомбинантный CXCL10, рекомбинантный CXCL11 и рекомбинантный CXCL4, агонистов CXCR4, как например, рекомбинантный CXCL12, ATI2341, CTCE0214, CTCE0324 и NNZ4921, агонистов CXCR5, как например, рекомбинантный CXCL13, агонистов CXCR6, как например, рекомбинантный CXCL16, и агонистов CXCL7, как например, рекомбинантный CXCL11.

Хемокиновый рецептор CC может быть выбран из группы, состоящей из агонистов CCR1, как например, рекомбинантный CCL3, ECI301, рекомбинантный CCL4, рекомбинантный CCL5, рекомбинантный CCL6, рекомбинантный CCL8, рекомбинантный CCL9/10, рекомбинантный CCL14, рекомбинантный CCL15, рекомбинантный CCL16, рекомбинантный CCL23, PB103, PB105 и MPIF1, агонистов CCR2, как например, рекомбинантный CCL2, рекомбинантный CCL8, рекомбинантный CCL16, PB103 и PB105, агонистов CCR3, как например, рекомбинантный CCL11, рекомбинантный CCL26, рекомбинантный CCL7, рекомбинантный CCL13, рекомбинантный CCL15, рекомбинантный CCL24, рекомбинантный CCL5, рекомбинантный CCL28 и рекомбинантный CCL18, агонистов CCR4, как например, рекомбинантный CCL3, ECI301, рекомбинантный CCL5, рекомбинантный CCL17 и рекомбинантный CCL22, агонистов CCR5, как например, рекомбинантный CCL3, ECI301, рекомбинантный CCL5, рекомбинантный CCL8, рекомбинантный CCL11, рекомбинантный CCL13, рекомбинантный CCL14, рекомбинантный CCL16, PB103 и PB105, агонистов CCR6, как например, рекомбинантный CCL20, агонистов CCR7, как например, рекомбинантный CCL19 и рекомбинантный CCL21, агонистов CCR8, как например, рекомбинантный CCL1, рекомбинантный CCL16, PB103 и PB105, агонистов CCR9, как например, рекомбинантный CCL25, агонистов CCR10, как например, рекомбинантный CCL27 и рекомбинантный CCL28, и агонистов CCR11, как например, рекомбинантный CCL19, рекомбинантный CCL21 и рекомбинантный CCL25.

Хемокиновые рецепторы C могут представлять собой агонист XCR1, как например, рекомбинантный XCL1 или рекомбинантный XCL2.

Хемокиновые рецепторы CX3C могут представлять собой агонист CX3CR1, как например, рекомбинантный CX3CL1.

Хемоаттрактантные рецепторы могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов рецепторов формилпептида, как, например, N- формилпептиды, N-формилметионин-лейцил- фенилаланин, энфувиртид, T21/DP107, аннексин A1, Ac2-26 и Ac9- 25, агонисты рецептора C5a, и агонисты хемокин-подобного рецептора 1, как например, хемерин.

Хемокиновые антагонисты могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов хемокинов CXCL, как например, UNBS5162, ингибиторов CXCL8, как например, BMS986253 и PA620, ингибиторов CXCL10, как например, TM110, эльделумаб и NI0801, ингибиторов CXCL12, как например, NOX-A12 и JVS100, ингибиторов CXCL13, как например, VX5, ингибиторов CCL2, как например, PA508, ABN912, AF2838, BN83250, BN83470, C243, CGEN54, CNT0888, NOXE36, VT224 и SSR150106, ингибиторов CCL5, как например, HGS1025 и NI0701, ингибиторов CCL2/CCL5, как например, ВКТР46, ингибиторов CCL5/FMLP рецептора, как например, RAP160, ингибиторов CCL11, как например, бертилимуаb и RAP701, ингибиторов CCL5/CXCL4, как например, СТ2008 и СТ2009, ингибиторов CCL20, как например, GSK3050002, и ингибиторов CX3CL1, как например, кетмолимаb.

Антагонисты хемокинового рецептора могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов CXCR1, как например репертаксин, CCX832, FX68 и KB03, ингибиторов CXCR2, как например AZD5069, AZD5122, AZD8309, GSK1325756, GSK1325756H, PS291822, SB332235 и SB656933, ингибиторов CXCR1/CXCR2, как например DF1970, DF2156A, DF2162, DF2755A, репариксин, SX576, SX682, PACG31P, AZD4721 и PA401, ингибиторов CXCR3, ингибиторов CXCR4, как например BL8040, ингибиторов CXCR4/E- селектин, как например GMI1359, ингибиторов CXCR6, как например CCX5224, ингибиторов CCR1, как например

AZD4818, BAY865047, BMS817399, CCX354, CCX634, CCX9588, CP481715, MLN3701, MLN3897, PS031291, PS375179 и PS386113, ингибиторов CCR2, как например AZD2423, BL2030, BMS741672, CCX140, CCX598, CCX872, CCX915, CNTX6970, INCB3284, INCB3344, INCB8696, JNJ17166864, JNJ27141491, MK0812, OPLCCL2LPM, PF4136309, сероцион, STIB0201, STIB0211, STIB0221, STIB0232, STIB0234, TAK202, TPI526, ингибиторов CCR2/CCR5, как например PF04634817, RAP103 и TBR652, ингибиторов CCR2/CCR5/CCR8, как например RAP310, ингибиторов CCR3, как например ASM8, AXP1275, BMS639623, CM101, DPC168, GW766994, GW824575, MT0814, OPLCCL11LPM и QAP642, ингибиторов CCR4, как например AT008, AZD2098, CCX6239, FLX193, FLX475, GBV3019, GSK2239633, IC487892 и потелигео, ингибиторов CCR5, как например 5P12-RANTES, AZD5672, AZD8566, CMPD167, ESN196, GSK706769, GW873140, HGS004, INCB15050, INCB9471, L872, микробицид, PF232798, PRO140, RAP101, SAR113244, SCH350634, SCH351125, SCH417690, селзентри, TAK779, TBR220, TD0232 и VX286, ингибиторов CCR5/CXCR4, как например AMD887, ND401 и SP01A, ингибиторов CCR6, как например CCX507, CCX9664 и STIB100X, ингибиторов CCR6, как например CCX025, CCX507, CCX807, eut22, MLN3126, POL7085, трафицет- EN, ингибиторов CXCR3, как например AMG487, AT010, STIA120X, ингибиторов CXCR4, как например AD114, AD214, ALX0651, ALX40-4C, AMD070, AT007, AT009, BKT170, BMS936564, селиксафор, CTCE9908, GBV4086, GSK812397, KRH2731, KRH3140, LY2510924, LY2624587, мозобил, OPLCXCL12LPM, PF06747143, POL6326, Q122, ревиксил, TG0054, USL311, X4P001 и X4P002, и ингибиторов CXCR7, как например CCX650 и CCX662.

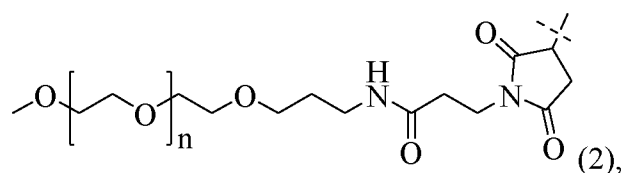
Агонисты цитокинового рецептора могут быть выбраны из группы, состоящей из мРНК, ДНК или плазмид, кодирующих гены IL- 2, IL -15, IL- 7, IL-10, IL -12, IL-21, IFN α 1- 17, IFN β , IFN γ , IL -18, IL- 27, TNF α , GM-CSF, FLT3L и TRAIL и рекомбинантные белки, как например, агонисты IL- 2/IL -15 β/γ рецепторов, агонисты IL-10 рецептора, агонисты IL -12 рецептора, агонисты IL -18 рецептора, агонисты IL- 21 рецептора, агонисты IL- 7 рецептора, агонисты IFN α/β рецептора, агонисты IFN γ рецептора, агонисты FLT3 рецептора и агонисты TNF α рецептора.

Примерами агонистов IL- 2/IL -15 β/γ рецептора являются рекомбинантный IL- 2, рекомбинантный IL -15, ALKS4230, ALT803, APN301, MDNA109, NKTR214, RG7461, RG7813, AM0015, NIZ985, NKTR255, RTX- 212, SO-C101, XmAb24306, L19- IL2, THOR- 707 и PB101.

Согласно определенным вариантам осуществления агонист IL- 2 является таким, как описано в WO2019/185705A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В частности, агонист IL- 2 согласно определенным вариантам осуществления представляет собой конъюгат, содержащий белок IL- 2 согласно SEQ ID NO:1

PTSSSTKKTQ LQLEHLLLDL QMILNGINNY KNPKLTCMLT FKFYMPKKAT
ELKHLQCLEE ELKPLEEVLN LAQSKNFHLR PRDLISNINV IVLELKGSET
TFMCEYADET ATIVEFLNRW ITFSQSIIST LT,

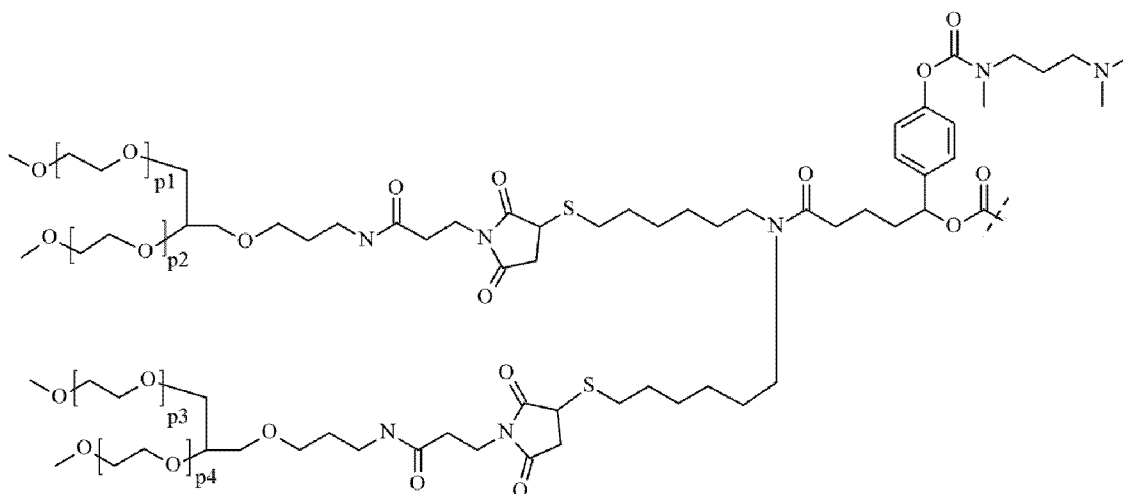
где сера цистеина в положении 37 в SEQ ID NO:1 конъюгирована с фрагментом формулы (2)



где пунктирная линия показывает присоединение указанной серы, и

n представляет собой около 113 или около 226,

и где азот амина боковой цепи любого из остатков лизина, т.е. одного из остатков лизина, выбранного из группы, состоящей из остатков лизина в положениях 7, 8, 31, 34, 42, 47, 48, 53, 63, 75 и 96 в SEQ ID NO: 1, конъюгирован с фрагментом формулы (3)



(3),

где пунктирная линия показывает присоединение указанного азота боковой цепи указанного остатка лизина, и

p1, p2, p3 и p4 независимо представляют собой целое число в интервале от 200 до 250.

Согласно определенному варианту осуществления последовательность белка IL-2 отличается по меньшей мере на одну аминокислоту от последовательности SEQ ID NO: 1, как например, на одну аминокислоту, на две аминокислоты, на три аминокислоты, на четыре аминокислотами или на пять аминокислот.

Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (2) представляет собой 113. Согласно определенным вариантам осуществления n в формуле (2) представляет собой 226.

Согласно определенным вариантам осуществления p1, p2, p3 и p4 независимо представляют собой целое число в интервале от 220 до 240. Согласно определенным вариантам осуществления p1, p2, p3 и p4 являются одинаковым целым числом.

Агонист цитокинового рецептора может быть выбран из группы, состоящей из мРНК, ДНК или плазмид, кодирующих гены IL- 2, IL -15, IL- 7, IL-10, IL -12, IL- 21, IFN α 1- 17, IFN β , IFN γ , IL -18, IL- 27, TNF α , GM-CSF и TRAIL и рекомбинантных белков, как например, агонисты IL- 2/IL -15 β/γ рецепторов, агонисты IL-10 рецептора, агонисты IL -12 рецептора, агонисты IL -18 рецептора, агонисты IL- 21 рецептора, агонисты IL- 7 рецептора и агонисты TNF α рецептора.

Примерами агонистов IL- 2/IL -15 β/γ рецептора являются рекомбинантный IL- 2, рекомбинантный IL -15, ALKS4230, ALT803, APN301, MDNA109, NKTR214, RG7461, RG7813, AM0015, NIZ985, NKTR255, RTX- 212, SO-C101, XmAb24306, L19- IL2 и PB101.

Примерами агонистов IL-10 рецептора являются AG011, декавил, EG10, IL10Напосар, илодекакин, AM0010, теновил и VT310 VIRON.

Примерами агонистов IL -12 рецептора являются AM0012, AS1409, додекин, НемаMax, LipoVIL12, MSB0010360N и NHS- IL12.

Примером агониста IL -18 рецептора является SB485232.

Примером агониста IL- 21 рецептора является BMS982470 (дененикокин).

Примерами агониста IL- 7 рецептора являются CYT107, CYT99007 и GX- I7.

Примерами агониста TNF α рецептора являются L19-TNF α , ауримун, беромун, BreMel/TNF α , фибромун, рефнот и TNFPEG20.

Агонисты рецепторов смерти могут быть выбраны из группы, состоящей из TRAILR1/DR4 агонистов, как например, AMG951 (дуланермин), APG350, APG880, HGSETR1 (мапатумумаб) и SL231, и TRAILR2/DR5 агонистов, как например, AMG655, DS8273, HGSETR2 (лексатумумаб), HGSTR2J, IDD004/GEN1029, INBRX109, LBY135, MEDI3039, PRO95780, RG7386 и TAS266.

Антагонисты CD47 могут быть выбраны из группы, состоящей из ALX148, CC-90002, Hu5F9G4, SRF231, TI061, TTI-621, TTI-622, AO176, IBI188, IMC002 и LYN00301.

Примером антагониста SIRP α является FSI89.

Примерами онколитических лекарственных средств являются CAVATAK, BCG, мобилан, TG4010, Реха- Vec (JX- 594), JX- 900, JX- 929 и JX- 970.

Примерами преобразующих сигнал белков являются Fn14-TRAIL (KAHR101), CTLA4- FasL (KAHR102), PD1- 41BBL (DSP 105), PD1- CD70 (DSP 106) и SIRP α -41BBL (DSP 107).

Эпигенетические модификаторы могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ДНК метилтрансферазы, ингибиторов лизин-специфической деметилазы 1, ингибиторов Zeste гомолога 2, ингибиторов белка бромодомена и внеконцевого мотива (BET), как например, GSK525762, и ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), как например, beleodaq, SNDX275 и CKD- M808.

Примерами опухолевых пептидов/противоопухолевых вакцин являются NY- ESO, WT1, MART -1, IO102 и PF- 06753512.

Примерами ингибиторов белка теплового шока (HSP) являются ингибиторы HSP90, как например, PF- 04929113 (SNX- 5422).

Примерами протеолитических ферментов являются рекомбинантная гиалуронидаза, как например, rHuPH20 и PEGPH20.

Убиквитиновые и протеасомные ингибиторы могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов убиквитин-специфической протеазы (USP), например, P005091, ингибиторов протеасомы 20S, как например, бортезимиб, карфилзомиб,

иксазомиб, опрозомиб, деланзомиб и целастрол, и ингибиторов иммунопротеасом, как например, ONX- 0914.

Антагонисты молекул адгезии могут быть выбраны из группы, состоящей из антагонистов $\beta 2$ -интегрина, как например, имприм PGG, и антагонистов селектина.

Гормоны могут быть выбраны из группы, состоящей из агонистов рецепторов гормонов и антагонистов рецепторов гормонов.

Примером агониста рецептора гормона является агонисты соматостатинового рецептора, как например, соматостатин, ланреотид, октреотид, FX125L, FX141L и FX87L.

Примерами антагонистов рецепторов гормонов являются антиандрогены, антиэстрогены и антипрогестагены. Примерами антиандрогенов являются стероидные антиандрогены, как например, ципротерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадион ацетат, спиронолактон, оксендолон и осатерон ацетат, нестероидные антиандрогены, например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, топилутамид, энзалутамид и апалутамид, ингибиторы синтеза андрогенов, например, кетоконазол, абиратерона ацетат, севитеронел, аминоглютетимид, финастерид, дутастерид, эпристерид и альфатрадиол. Примерами антиэстрогенов являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), как например, тамоксифен, кломифен, фарестон и ралоксифен, молчащие антагонисты ER и селективный деградатор рецепторов эстрогена (SERD), например, фулвестрант, ингибиторы ароматазы, как, например, анастрозол, летрозол, экземестан, ворозол, форместан и фадрозол, и антигонадотропины, как например, тестостерон, прогестагены и аналоги GnRH. Примерами антипрогестагенов являются мифепристон, лилопристон и онапристон.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ипилимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелидумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой резиквимод, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме резиквимод, но также могут содержать один или более других типов -D.

могут содержать не только фрагменты -D в форме имиквимод, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ипилимумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелиумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой SD□101, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRPα, описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме SD□101, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ипилимумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелиумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более

дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой CMP001, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме CMP001, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ипилимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелиумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D,

обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой МК -1454, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме МК -1454, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой

ипилимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой ADU-S100, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRP α , описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме ADU-S100, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ниволумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой пембролизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой атезолизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой авелумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и

одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой дурвалумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой ипилимумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой тремелиумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой трастузумаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой цетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой маргетуксимаб. Согласно определенным вариантам осуществления один тип -D, обратимо и ковалентно конъюгированный с Z, представляет собой 2'3'-CGAMP, и одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой один из блокаторов CD47 или SIRPα, описанных выше. Понятно, что конъюгаты могут содержать не только фрагменты -D в форме 2'3'-CGAMP, но также могут содержать один или более других типов -D.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего пациента, нуждающегося в лечении одного или нескольких заболеваний, которые можно лечить с помощью лекарственного средства PRRA, включающему стадию введения указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества конъюгата согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно определенным вариантам осуществления одно или несколько заболеваний, которые можно лечить с помощью лекарственного средств PRRA,

представляют собой нарушения пролиферации клеток. Примеры таких нарушений пролиферации клеток являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления млекопитающий пациент выбран из группы, состоящей из мыши, крысы, не относящихся к человеку приматов и человека. Согласно определенному варианту осуществления млекопитающим пациентом является пациент- человек.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего пациента, нуждающегося в лечении одного или нескольких заболеваний, которые можно лечить с помощью лекарственного средства PRRA, включающему стадию введения указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества конъюгата согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и в дополнение одной или более других молекул лекарственных средств. Вариант осуществления для одной или более других молекул лекарственных средств является таким, как описано в настоящем документе для одного или более дополнительных лекарственных средств для фармацевтической композиции. Понятно, что одна или более дополнительные молекулы лекарственного средства можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли или в виде фармацевтической композиции, содержащей такую одну или более дополнительных молекул лекарственных средств.

Согласно определенному варианту осуществления лечение нарушение пролиферации клеток проводят у пациента, проходящего лечение по меньшей мере одним дополнительным лекарственным средством или терапией, выбранной из группы, состоящей из соединений анти-PD1 и анти-PDL1, других терапий антагонистами иммунных контрольных точек, соединений агонистов паттерн-распознающего рецептора, терапий иммунными агонистами, онколитической вирусной терапии, противораковой вакцинации, иммуностимулирующих цитокинов, ингибиторов киназ, ингибиторов факторов транскрипции, ингибиторов репарации ДНК, клеточной терапии, химиотерапии, лучевой терапии

и хирургии. Конкретные варианты осуществления для этих классов лекарственных средств являются такими, как описано в настоящем документе

Такое по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство можно вводить пациенту до, одновременно с или после введения конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство можно вводить пациенту до введения конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство можно вводить пациенту одновременно с введением конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство можно вводить пациенту после введения конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Если одну или более дополнительных молекул лекарственного средства вводят вместе с конъюгатом согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению, указанные одна или более дополнительные молекулы лекарственного средства могут либо присутствовать в указанном препарате, как например, фармацевтической композиции, либо могут присутствовать в другом препарате.

Согласно определенным вариантам осуществления одно или более дополнительные лекарственные средства представляют собой II- 2. Согласно определенным вариантам осуществления указанный II- 2 вводят системно. Понятно, что такое лекарственное средство II- 2 можно вводить в форме свободного или немодифицированного II- 2 или в форме контролируемого высвобождения II- 2. Согласно определенным вариантам осуществления такое

лекарственное средство IL- 2 вводят в форме свободного или немодифицированного IL- 2. Согласно определенным вариантам осуществления такое лекарственное средство IL- 2 вводят или в форме контролируемого высвобождения IL- 2. Варианты осуществления такого IL- 2 являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и системное введение IL- 2 вызывает более чем 1.5- кратное, как например, более чем 2-кратное, 3-кратное, 4- кратное или 5- кратное, увеличение процента субпопуляций антигенпрезентирующих клеток в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением эквимоларного количества того же конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или той же фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению отдельно или эквимоларного количества того же IL- 2 отдельно. Понятно, что IL- 2 может быть в форме свободного или немодифицированного IL- 2 или в форме контролируемого высвобождения IL- 2. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и IL- 2 может происходить одновременно или последовательно введением первым любого, с последующим введением второго.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и системное введение IL- 2 вызывает более чем 1.5- кратное, как например, более чем 2-кратное, 3-кратное, 4- кратное или 5- кратное, увеличение процента клеток CD8 T в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением эквимоларного количества того же конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или той же фармацевтической

композиции согласно настоящему изобретению отдельно. Понятно, что IL- 2 может быть в форме свободного или немодифицированного IL- 2 или в форме контролируемого высвобождения IL- 2. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и IL- 2 может происходить одновременно или последовательно введением первым любого, с последующим введением второго.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата согласно настоящему изобретению и системное введение IL- 2 вызывает более чем 1.5- кратное, как например, более чем 1.8-кратное, 2-кратное, 2.5- кратное, 2.8-кратное, 3-кратное, 3.5- кратное, 4- кратное, 4.5- кратное или 5-кратное, увеличение процента клеток CD8 Т в периферической крови через 4 дня после указанного введения по сравнению с лечением либо средой отдельно или по сравнению с лечением посредством внутриопухолевого введения конъюгата согласно настоящему изобретению отдельно. Понятно, что IL- 2 может быть в форме свободного или немодифицированного IL- 2 или в форме контролируемого высвобождения IL- 2, как раскрыто в настоящем документе. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению и IL- 2 может происходить одновременно или последовательно введением первым любого, с последующим введением второго.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и системное введение IL- 2 вызывает более чем 1.25- кратное, как например, более чем 1.5- кратное, 1.7- кратное, 2-кратное, 2.2-кратное, 2.5- кратное, 3-кратное, 3.5-кратное, 4- кратное или 5- кратное, увеличивает экспрессию маркеров памяти CD8 Т клеток в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением эквимольного количества того же конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или той же фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению отдельно. Понятно, что IL- 2 может быть в форме свободного или немодифицированного IL- 2 или в форме

контролируемого высвобождения IL- 2. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и IL- 2 может происходить одновременно или последовательно введением первым любого, с последующим введением второго.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и системное введение IL- 2 вызывает более чем 1.5- кратное, как например, более чем 1.5- кратное, 1.7- кратное, 2-кратное, 2.2-кратное, 2.5- кратное, 3-кратное, 3.5- кратное, 4- кратное или 5- кратное, уменьшает процент CD4 Т клеток в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением эквимольного количества того же конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или той же фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению отдельно или эквимольного количества того же IL- 2 отдельно. Понятно, что IL- 2 может быть в форме свободного или немодифицированного IL- 2 или в форме контролируемого высвобождения IL- 2. Введение конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и IL- 2 может происходить одновременно или последовательно введением первым любого, с последующим введением второго.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в качестве лекарственного средства для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или

фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака. Согласно определенным вариантам осуществления один или более конъюгатов вводят пациенту посредством внутриопухолевого введения или введения в один или более дренирующие лимфатические узлы, ассоциированные с раковой тканью. Согласно определенным вариантам осуществления лечение нарушения пролиферации клеток, как например, рака, проводят посредством внутриопухолевого введения. Согласно определенным вариантам осуществления лечение нарушения пролиферации клеток, как например, рака, проводят посредством введения в один или более дренирующие лимфатические узлы, ассоциированные с раковой тканью.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего нарушением пролиферации клеток, как например, раком, посредством введения эффективного количества одного или более конъюгатов согласно настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению пациенту. Согласно определенным вариантам осуществления введение проводят посредством внутриопухолевого введения или введения в один или более дренирующие лимфатические узлы, ассоциированные с раковой тканью. Согласно определенным вариантам осуществления введение проводят посредством внутриопухолевого введения. Согласно определенным вариантам осуществления введение осуществляют в один или более дренирующие лимфатические узлы, ассоциированные с раковой тканью.

Рак, подлежащий лечению, одним или более конъюгатами согласно настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению может быть выбран из группы, состоящей из жидких опухолей, солидных опухолей и лимфом.

Опухолью лимфатической ткани может быть лейкоз или миелоидная неоплазма, как например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелобластный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, лимфобластный

лейкоз, миелоидный лейкоз, лейкоз клеток плазмы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное новообразование (MPN), пост- MPN AML, пост- MDS AML, del(5q)- ассоциированный MDS высокого риска или AML, хронический миелобластный лейкоз бластной фазы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, хронические миелопролиферативные нарушения, плазмоклеточная опухоль и макроглобулинемия Вальденстрёма.

Солидная опухоль или лимфома могут быть выбраны из группы, состоящей из рака губ и полости рта, рака полости рта, рака печени/печеночноклеточного рака, первичного рака печени, рака легкого, лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, рака кожи, интраокулярной меланомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с первичной латентностью, синдрома множественной эндокринной неоплазии у детей, фунгоидного микоза, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака паращитовидных желёз, феохромобластомы, опухоли гипофиза, аденокарциномы, связанных со СПИДом злокачественных новообразований, рака анального канала, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга и нервной системы, рак молочной железы, аденомы бронха/карциноида, карциноидной опухоли желудочно- кишечного тракта, карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной гоноцитомы, внепечёночного рака желчного протока, рака желчного пузыря, желудочного рака (желудка), гестационной трофобластической опухоли, рака головы и шеи, гипоглоточного рака, карциномы островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), рака почки/почечно- клеточного рака, рака гортани, плеврального бластомы, рака предстательной железы, переходного- клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, ретинобластомы, рака слюнных желёз, саркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, рака мочеполовой системы, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, опухоли Вильмса и холангиокарциномы.

Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак печени/печеночноклеточный рак. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак легкого. Согласно определенным вариантам осуществления раком является лимфома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является злокачественная тимома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак кожи. Согласно определенным вариантам осуществления раком является метастатический плоскоклеточный рак шеи с первичной латентностью. Согласно определенным вариантам осуществления раком является нейробластома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак яичников. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак поджелудочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак желчного протока. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак мочевого пузыря. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак головного мозга и нервной системы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта. Согласно определенным вариантам осуществления раком является карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является колоректальный рак. Согласно определенным вариантам осуществления раком является внепечёночный рак желчного протока. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак желчного пузыря. Согласно определенным вариантам осуществления раком является желудочный рак (желудка). Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак головы и шеи. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак почки/почечно-клеточный рак. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак предстательной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является саркома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак тонкой кишки. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак мочеполовой системы.

Примерами рака легкого являются немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого. Согласно определенным вариантам осуществления раком является немелкоклеточный рак легкого. Согласно определенному варианту осуществления раком является мелкоклеточный рак легкого.

Примером лимфомы являются лимфома, связанная со СПИДом, первичная лимфома центральной нервной системы, Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, лимфома Ходжкина во время беременности, неходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома во время беременности и ангиоиммунобластная лимфома.

Примерами рака кожи являются меланома и карцинома из клеток Меркеля. Согласно определенному варианту осуществления раком является рак кожи. Согласно определенному варианту осуществления раком является карцинома из клеток Меркеля.

Рак яичников может представлять собой, например, эпителиальный рак, гоноцитому или пограничную опухоль яичника. Согласно определенным вариантам осуществления раком является эпителиальный рак. Согласно определенным вариантам осуществления раком является гоноцитомой. Согласно определенным вариантам осуществления раком является пограничная опухоль яичника.

Рак поджелудочной железы может представлять собой, например, экзокринную опухоль/аденокарциному, эндокринную опухоль поджелудочной железы (PET) или нейроэндокринную опухоль (NET). Согласно определенным вариантам осуществления раком является экзокринная опухоль/аденокарцинома. Согласно определенным вариантам осуществления опухолью является эндокринная опухоль поджелудочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является нейроэндокринная опухоль.

Примерами рака головного мозга и нервной системы являются медуллобластома, как например, медуллобластома у детей, астроцитомой, эпендимомой,

нейроэктодермальные опухоли, невринома, менингиома, эозинофильная аденома и глиома. Согласно определенному варианту осуществления раком является медуллобластома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является медуллобластома у детей. Согласно определенным вариантам осуществления раком является астроцитомой. Согласно определенным вариантам осуществления раком является нейроэктодермальная опухоль. Согласно определенным вариантам осуществления опухолью является невринома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является менингиома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является эозинофильная аденома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является глиома.

Астроцитомой может быть выбрана из группы, состоящей из гигантоклеточной глиобластомы, глиобластомы, вторичной глиобластомы, первичной взрослой глиобластомы, первичной детской глиобластомы, олигодендроглиальной опухоли, олигодендроглиомы, анапластической олигодендроглиомы, олигоастроцитарной опухоли, олигоастроцитомы, анапластической олигоастроцитомы, анапластической астроцитомы, пилоидной астроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, диффузной астроцитомы, плеоморфной ксантоастроцитомы и астроцитомы мозжечка.

Примерами нейроэктодермальной опухоли являются примитивная нейроэктодермальная опухоль пинеальной железы и супратенториальная примитивная нейроэктодермальная опухоль.

Эпендимомой может быть выбрана из группы, состоящей из субэпендимомы, эпендимомы, миксопапиллярной эпендимомы и анапластической эпендимомы.

Менингиома может быть атипичной менингиомой или анапластической менингиомой.

Глиома может быть выбрана из группы, состоящей из мультиформной глиобластомы, параганглиомы, супратенториальной примордиальной

нейроэктодермальной опухоли (sPNET), глиомы ствола головного мозга, глиомы ствола головного мозга у детей, глиомы гипоталамуса и зрительного пути, глиомы гипоталамуса и зрительного пути у детей и злокачественной глиомы

Примерами рака молочной железы являются рак молочной железы во время беременности, тройной негативный рак молочной железы, протоковая карцинома *in situ* (DCIS), инвазивная протоковая карцинома (IDC), тубулярная карцинома молочной железы, медуллярная карцинома молочной железы, мукоидная карцинома молочной железы, папиллярная карцинома молочной железы, криброзная карцинома молочной железы, инвазивная дольковая карцинома (ILC), воспалительный рак молочной железы, дольковая карцинома *in situ* (LCIS), мужской рак молочной железы, болезнь Педжета соска, филлоидная опухоль молочной железы и метастатический рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак молочной железы во время беременности. Согласно определенным вариантам осуществления раком является тройной негативный рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является протоковая карцинома *in situ*. Согласно определенным вариантам осуществления раком является инвазивная протоковая карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является тубулярная карцинома молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является медуллярная карцинома молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является мукоидная карцинома молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является папиллярная карцинома молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является криброзная карцинома молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является инвазивная дольковая карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является воспалительный рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является дольковая карцинома *in situ*. Согласно определенным вариантам осуществления раком является мужской рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления раком является болезнь Педжета соска. Согласно определенным вариантам осуществления раком является филлоидная опухоль молочной железы. Согласно

определенным вариантам осуществления раком является метастатический рак молочной железы.

Примерами карциномы являются нейроэндокринная карцинома, аденокортикальная карцинома и карцинома островковых клеток. Согласно определенным вариантам осуществления раком является нейроэндокринная карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является аденокортикальная карцинома. Согласно определенным вариантам осуществления раком является карцинома островковых клеток.

Примерами колоректального рака являются рак ободочной кишки и рак прямой кишки. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак ободочной кишки. Согласно определенным вариантам осуществления раком является рак прямой кишки.

Саркома может быть выбрана из группы, состоящей из саркомы Капоши, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, саркомы мягких тканей, опухолей/сарком семейства Юнга, рабдомиосаркомы, светлоклеточной саркомы сухожильного влагалища, центральной хондросаркомы, центральной и надкостной хондромы, фибросаркомы и маточной саркомы. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть саркома Капоши. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть остеосаркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома костей. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть саркома мягких тканей. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть опухоли/саркомы семейства Юнга. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рабдомиосаркома. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть светлоклеточная саркома сухожильного влагалища. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть центральная хондросаркома. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть центральная и надкостная хондрома. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть

фибросаркома. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть маточная саркома.

Примерами рака мочеполовой системы являются тестикулярный рак, рак уретры, рак влагалища, рак шейки матки, рак полового члена и рак вульвы. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть тестикулярный рак. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рак уретры. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рак влагалища. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рак шейки матки. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рак полового члена. Согласно определенным вариантам осуществления раком может быть рак вульвы.

Если нарушение пролиферации клеток представляет собой солидную опухоль или лимфому, введение одного или более конъюгатов согласно настоящему изобретению можно проводить посредством внутриопухолевого введения.

Согласно определенным вариантам осуществления внутритканевое введение может представлять собой однократную инъекцию конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в ткань, как описано выше. Согласно определенным вариантам осуществления внутритканевое введение осуществляют посредством повторяющегося внутритканевого введения. Согласно определенным вариантам осуществления такое повторяющееся внутритканевое введение осуществляют в одну и ту же ткань в одинаковые или разные сайты введения внутри указанной ткани. Согласно определенным вариантам осуществления повторное внутритканевое введение можно осуществить в другую ткань. Такими другими тканями могут быть, например, другие опухоли. В случае повторяющегося внутритканевого введения интервал времени между двумя внутритканевыми введениями может быть в интервале от 1 минуты до 28 недель.

Согласно определенным вариантам осуществления лечение конъюгатом, его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией

согласно настоящему изобретению можно начинать до, одновременно с или после хирургического удаления опухоли или радиотерапии. Кроме того, такое лечение необязательно можно комбинировать с по меньшей мере одной другой терапией рака, как например, системная иммунотерапия. Примерами по меньшей мере одной терапии рака, как например, системной иммунотерапии, являются, при условии, что они указаны в настоящем документе в другом месте, одно или более дополнительных лекарственных средств, которые согласно определенным вариантам осуществления могут присутствовать в фармацевтической композиции. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят внутриопухолево до, одновременно с или после комбинации с по меньшей мере одной системной иммунотерапией, до радиотерапии или хирургического удаления опухоли с инъекцией. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят внутриопухолево до, одновременно с или после комбинации с по меньшей мере одной системной иммунотерапией, после радиотерапии или хирургического удаления опухоли. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в дренирующие лимфатические узлы опухоли до, одновременно с или после хирургического удаления опухоли или радиотерапии. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в дренирующие лимфатические узлы опухоли до, одновременно с или после комбинации с по меньшей мере одной системной иммунотерапией, и до, одновременно с или после хирургического удаления опухоли или радиотерапии. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят внутриопухолево в метастатические опухоли, которые могут возникать до или после хирургического удаления опухоли или радиотерапии первичной опухоли. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят

внутриопухолево в метастатические опухоли, которые могут возникать до, одновременно с или после комбинации с по меньшей мере одной системной иммунотерапией, и до, одновременно с или после хирургического удаления опухоли или радиотерапии первичной опухоли. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну системную терапию вводят до хирургического удаления опухоли или радиотерапии, с последующим внутриопухолевым введением конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению проводят сначала, с последующим лечением в комбинации с по меньшей мере одной системной терапией. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну системную терапию вводят до хирургического удаления опухоли, с последующим введением конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в слой опухоли после хирургического вмешательства или посредством внутриопухолевого введения в опухоль, не удаленную при хирургическом вмешательстве.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в дозе X вызывает более чем 1.5-кратное, как например, более чем 1.5-кратное, 1.7-кратное, 2-кратное, 2.2-кратное, 2.5-кратное, 3-кратное, 3.5-кратное, 4-кратное или 5-кратное, увеличение процента антигенпрезентирующих клеток в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением дозы от 0.5 до 1.5 X соответствующего свободного лекарственного средства PRRA.

Согласно определенным вариантам осуществления внутриопухолевое введение конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в дозе X вызывает более чем 1.5-кратное, как например, более чем 1.5-кратное, 1.7-кратное, 2-кратное, 2.2-

кратное, 2.5- кратное, 3-кратное, 3.5- кратное, 4- кратное или 5- кратное, увеличение экспрессии МНСII на субпопуляции антигенпрезентирующих клеток в дренирующих лимфатических узлах опухоли, через 7 дней после указанного введения по сравнению с внутриопухолевым введением дозы от 0.5 до 1.5 X соответствующего свободного лекарственного средства PRRA.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака. Неожиданно было обнаружено, что внутритканевое введение такого конъюгата приводит к локальному воспалению.

Соответственно, согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака, где конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, и где такое внутритканевое введение приводит к локальному воспалению.

Согласно определенным вариантам осуществления лечение нарушения пролиферации клеток может в дополнение к введению конъюгата согласно настоящему изобретению также включать введение по меньшей мере одной противораковой терапии, как например, системной иммунотерапии. Примерами по меньшей мере одной противораковой терапии являются одно или несколько дополнительных лекарственных средств, при условии, что в другом месте настоящего документа раскрыто, что они могут согласно определенным вариантам осуществления присутствовать в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от нарушения пролиферации клеток, как например, рака, посредством введения пациенту эффективного количества одного или более конъюгатов согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Как описано выше, внутритканевое введение такого конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вызывает локальное воспаление. Соответственно, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от нарушения пролиферации клеток, как например, рака, посредством введения пациенту эффективного количества одного или более конъюгатов согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, приводящего к локальному воспалению.

Согласно определенным вариантам осуществления такое локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное увеличение уровней по меньшей мере четырех белков, выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-10, IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, по сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения.

Согласно одному варианту осуществления локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное, как например, по меньшей мере 1.7- кратное, по меньшей мере 2-кратное, по меньшей мере 2.2-кратное по меньшей мере 2.5-кратное, по меньшей мере 3-кратное, по меньшей мере 3.5- кратное, по меньшей мере 4- кратное, по меньшей мере 4.5- кратное, по меньшей мере 5- кратное, по меньшей мере 5.5- кратное, по меньшей мере 6- кратное, по меньшей мере 7-кратное, по меньшей мере 8-кратное, по меньшей мере 9- кратное или по меньшей

мере 10- кратное увеличение уровней по меньшей мере четырех белков, выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-10, IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, по сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения. Это не означает, что локальное воспаление длится всего 3 дня. На самом деле, локальное воспаление может длиться значительно дольше, как например, в течение по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 11 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 13 дней, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 30 дней или дольше. Соответственно, измерение белков, выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-10, IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, можно также проводить в более поздний момент времени, как например, через 4 дня после внутритканевого введения, через 5 дней после внутритканевого введения, через 6 дней после внутритканевого введения, через 7 дней после внутритканевого введения, через 8 дней после внутритканевого введения, через 9 дней после внутритканевого введения, через 10 дней после внутритканевого введения, через 11 дней после внутритканевого введения, через 12 дней после внутритканевого введения, через 13 дней после внутритканевого введения, через 14 дней после внутритканевого введения, через 20 дней после внутритканевого введения, через 30 дней после внутритканевого введения или даже через 30 дней после внутритканевого введения.

MCP -1 также известен как CCL2, MIP -1 α также известен как CCL3, MIP -1 β также известен как CCL4, MIP- 2 α также известен как MIP- 2 и CXCL2, MIP- 3 α

также известен как CCL20, IP-10 также известен как CXCL10 и KC также известен как GRO α и CXCL1. CCL5 также известен как RANTES. CSF- 2 также известен как GM-CSF. CCL8 также известен как MCP- 2

Понятно, что TNF α , IL -1 β , IL-10, IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC являются человеческими белками, и у других видов, кроме человека, необходимо измерять уровни белков соответствующих гомологичных белков.

Уровни белка можно измерить методами, известными специалисту в данной области техники. Один метод содержит стадию взятия образца по меньшей мере 0.025 г ткани, как например, по меньшей мере 0.025 г, по меньшей мере 0.05 г, по меньшей мере 0.075 г, по меньшей мере 0.1 г ткани, из области, которая находится в пределах двукратного радиуса (r) от места инъекции в любом направлении, где r представляет собой расстояние в сантиметрах (см), вычисленное из объема (V) введенной инъекции конъюгата согласно настоящему изобретению в кубических сантиметрах (см³) согласно уравнению сфероиды $V = \left(\frac{4}{3}\right)\pi r^3$. Белок может быть выделен из такого образца с применением стандартных методов, известных специалистам в данной области техники, как например, посредством разрушения/гомогенизации образца ткани и клеточного лизиса для анализа белка. Уровни по меньшей мере четырех белков, выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-10, IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из TNF α , IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из IL -1 β , IL-6, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , IP-10 и KC, затем измеряли из такого образца белка с применением стандартных методов, известных специалистам в данной области техники, как например, ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Согласно определенным вариантам осуществления локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное увеличение уровней экспрессии по меньшей мере четырех мРНК, выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*,

IL1B, IL10, IL6, IL12B, CCL2, CCL8, CCL3, CCL4, CXCL2, CCL20, CSF2, членов подтипа рап- *IFNA, IFNB1, IL18, CCL5, CXCL10, CXCL1*, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF, IL1B, IL10, IL6, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL2, CSF2, IL18, CCL5, CXCL10 и CXCL1* и согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF, IL1B, IL6, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL2, CCL5, CXCL10 и CXCL1*, по сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения.

Согласно одному варианту осуществления локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное, как например, по меньшей мере 1.8-кратное, по меньшей мере 2-кратное, по меньшей мере 2.2-кратное, по меньшей мере 2.5-кратное, по меньшей мере 2.7- кратное, по меньшей мере 3-кратное, по меньшей мере 3.5- кратное, по меньшей мере 4- кратное, по меньшей мере 4.5- кратное, по меньшей мере 5- кратное, по меньшей мере 5.5- кратное, по меньшей мере 6-кратное, по меньшей мере 7- кратное, по меньшей мере 8-кратное, по меньшей мере 9- кратное или по меньшей мере 10- кратное увеличение, уровней экспрессии по меньшей мере четырех мРНК, выбранных из группы, состоящей из *TNF, IL1A, IL1B, IL10, IL6, IL12B, CCL2, CCL8, CCL3, CCL4, CXCL2, CCL20, CSF2*, членов подтипа рап- *IFNA, IFNB1, IL18, CCL5, CXCL10 и CXCL1*, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF, IL1B, IL10, IL6, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL2, CSF2, IL18, CCL5, CXCL10 и CXCL1* и согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF, IL1B, IL6, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL2, CCL5, CXCL10 и CXCL1*, по сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения. Это не означает, что локальное воспаление длится всего 3 дня. На самом деле, локальное воспаление может длиться значительно дольше, как например, в течение по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 9 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 11 дней, по меньшей мере 12 дней, по меньшей мере 13 дней, по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 30 дней или дольше. Соответственно, измерение уровней экспрессии по меньшей мере четырех мРНК, выбранных из

группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, членов подтипа *ran-IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1*, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CSF2*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1* и согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1B*, *IL6*, *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1*, можно также проводить в более поздний момент времени, как например, через 4 дня после внутритканевого введения, через 5 дней после внутритканевого введения, через 6 дней после внутритканевого введения, через 7 дней после внутритканевого введения, через 8 дней после внутритканевого введения, через 9 дней после внутритканевого введения, через 10 дней после внутритканевого введения, через 11 дней после внутритканевого введения, через 12 дней после внутритканевого введения, через 13 дней после внутритканевого введения, через 14 дней после внутритканевого введения, через 20 дней после внутритканевого введения, через 30 дней после внутритканевого введения или даже через 30 дней после внутритканевого введения.

Понятно, что *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, члены подтипа *ran-IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1* являются человеческими генами, и измеряется экспрессия соответствующих гомологичных генов у видов, отличных от человеческого мРНК. Для мыши соответствующие гомологи приставляют собой *Tnf*, *Il1a*, *Il1b*, *Il10*, *Il6*, *Il12b*, *Ccl2*, *Ccl8*, *Ccl3*, *Ccl4*, *Cxcl2*, *Ccl20*, *Csf2*, *Ifna* (множество членов подтипа), *Ifnb1*, *Il18*, *Ccl5*, *Cxcl10* и *Cxcl1*.

Уровни мРНК локальное воспаление можно измерить методами, известными специалисту в данной области техники. Один метод содержит стадию взятия образца по меньшей мере 0.025 г ткани, как например, по меньшей мере 0.025 г, по меньшей мере 0.05 г, по меньшей мере 0.075 г, по меньшей мере 0.1 г ткани, из области, которая находится в пределах двукратного радиуса (*r*) от места инъекции в любом направлении, где *r* представляет собой расстояние в сантиметрах (см), вычисленное из объема (*V*) введенной инъекции конъюгата в кубических

сантиметрах (см^3) согласно уравнению сфероида $V = \left(\frac{4}{3}\right)\pi r^3$. Общую РНК выделяют из такого образца с использованием стандартных методов, известных специалисту в данной области техники, как, например, путем гомогенизации/разрушения образца ткани и лизиса клеток для анализа РНК. Уровни экспрессии по меньшей мере четырех мРНК, выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, членов подтипа рап- *IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1*, согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CSF2*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1* и согласно определенным вариантам осуществления выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1B*, *IL6*, *CCL2*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1*, затем измеряли в таком образце РНК с использованием стандартных методов, известных специалисту в данной области например, например, с помощью количественной ПЦР в реальном времени (qPCR).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, где указанный конъюгат высвобождает одно или более PRRA, и где внутритканевое введение указанного конъюгата вызывает локальное воспаление.

Согласно определенным вариантам осуществления указанное локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное увеличение уровней по меньшей мере четырех белков, выбранных из группы, состоящей из $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL}-1\beta$, $\text{IL}-10$, $\text{IL}-6$, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC по сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения, как описано выше.

Согласно определенным вариантам осуществления указанное локальное воспаление представляет собой по меньшей мере 1.5- кратное увеличение уровней по меньшей мере четырех белков, выбранных из группы, состоящей из $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL}-1\beta$, $\text{IL}-10$, $\text{IL}-6$, MCP -1, MIP -1 α , MIP -1 β , MIP- 2 α , MIP- 3 α , IP-10 и KC по

сравнению с исходной тканью, как измерено через 3 дня после внутритканевого введения, как описано выше.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака, где конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, и где по меньшей мере 25% количества введенного PRRA остается локально в такой ткани через 3 дня после введения.

Термин «количество введенного PRRA» в этом контексте относится к общему объединенному количеству как свободного PRRA, которое было высвобождено из конъюгата, так и PRRA, все еще ковалентно конъюгированного в конъюгате.

В контексте настоящего изобретения термин «локальное» относится к области, ограниченной вводимой тканью или органом, в частности, к общему объему вокруг места введения конъюгата в пределах 3-кратного радиуса (r) от места инъекции в любом направлении, где r представляет собой расстояние в сантиметрах (см), вычисленное из объема (V) введенной инъекции конъюгата в кубических сантиметрах (см^3) согласно уравнению сфероида $V = \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi r^3$. Например, если 0.5 см^3 конъюгата вводят в данную ткань, при этом образец, нацеленный на захват всего введенного материала, содержащий общий объем в пределах 1,47 см в любом направлении, включая место инъекции, будет измеряться на предмет уровней лекарственного средства, т.е. количество присутствующего PRRA.

Подходящие измерения известны специалисту в данной области техники. Чтобы получить общее количество как свободного PRRA, которое было высвобождено из конъюгата, так и для измерения PRRA, все еще ковалентно конъюгированного, PRRA все еще необходимо сначала высвободить. Это можно сделать с помощью подходящих методик, например, инкубации в условиях, ускоряющих

высвобождение, например, повышения температуры или изменения pH. Чтобы отдельно измерить свободный и конъюгированный PRRA в ткани, ткань можно сначала взвесить, а затем диссоциировать таким образом, чтобы не нарушить конъюгат PRRA и позволить отделить свободный PRRA от конъюгированного PRRA для измерения, а затем, отдельно, PRRA может быть высвобожден из конъюгата и измерен.

По меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 3 дня, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Понятно, что общее количество PRRA, присутствующее в ткани через 3 дня, не превышает 100%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 7 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 10 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 14 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 21 день, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 28 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 35 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой

ткани через 42 дня, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 49 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 25% от общего количества введенного PRRA остается в такой ткани через 56 дней, как например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 45%.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака, где конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, и где противоопухолевая активность наблюдается через 7 дней после внутритканевого введения.

Если внутритканевое введение представляет собой внутриопухолевое введение, противоопухолевая активность наблюдается согласно определенным вариантам осуществления через 7 дней после такого внутриопухолевого введения конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Понятно, что такую противоопухолевую активность можно наблюдать только у животных, опухоли которых не были собраны ранее для измерения уровня лекарственного средства, и что для этого требуется, по меньшей мере, наличие второй сопоставимой опухоли у того же или другого животного через 7 дней после внутритканевого введения. Согласно определенным вариантам осуществления такая противоопухолевая активность наблюдается 10 дней после внутриопухолевого введения конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Согласно определенным вариантам осуществления такая противоопухолевая активность наблюдается 14 дней после внутриопухолевого введения конъюгата, его фармацевтически

приемлемой соли или фармацевтической композиции. Согласно определенным вариантам осуществления такая противоопухолевая активность наблюдается 21 дней после внутриопухолевого введения конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где указанный конъюгат, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция высвобождает один или более агонистов паттерн-распознающего рецептора, и где после внутритканевого введения, как например, в раковую ткань, как например, солидную опухоль, или один или более дренирующие лимфатические узлы, ассоциированные с раковой тканью, указанного конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции количество агониста паттерн-распознающего рецептора, оставшееся в такой ткани через 3 дня, составляет по меньшей мере 25% от количества введенного PRRA.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака, где конъюгат, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, и где уровни белка по меньшей мере одного цитокина, выбранного из группы, состоящей из IL-6, CCL2 и IL-10, в плазме составляют более чем в 10 раз более низкий максимальный уровень белка в течение 24 часов по сравнению с эквивалентной молярной дозой соответствующего свободного PRRA при внутритканевом введении.

Подобным образом, настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где указанный

конъюгат высвобождает один или более PRRA, и где при внутритканевом введении указанного конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению по меньшей мере один цитокин, выбранный из группы, состоящей из IL-6, CCL2 и IL-10, в плазме составляет более чем в 10 раз более низкий максимальный уровень белка в течение 24 часов по сравнению с эквивалентной молярной дозой соответствующего свободного PRRA при внутритканевом введении.

Например, если количество конъюгата, вводимого животному, представляет собой 50 нмоль PRRA, как можно было бы измерить, если бы весь PRRA был высвобожден из носителя, то эквивалентная доза свободного PRRA также будет 50 нмоль. Кратные различия в уровнях цитокинов рассчитываются по следующему уравнению:

$$\frac{\text{Максимальный цитокин в плазме при введении свободного PRRA}}{\text{Максимальный цитокин в плазме при введении конъюгата}},$$

где

«Максимальный цитокин в плазме при введении свободного PRRA» представляет собой наивысшую концентрацию в плазме одного из измеренных цитокинов в течение 24- часового периода после внутритканевого введения свободного PRRA первой группе животных и

«Максимальный цитокин в плазме при введении конъюгата» представляет собой наивысшую концентрацию в плазме того же цитокина, измеренную в течение 24- часового периода после внутритканевого введения конъюгата согласно настоящему изобретению второй группе животных.

В общем, термин «животное» также охватывает человека и согласно определенному варианту осуществления означает мышь, крысу, не относящихся к человеку приматов и человека.

Понятно, что термины «первая группа животных» и «вторая группа животных» могут согласно определенному варианту осуществления относиться к одним и тем же индивидуумам, при условии, что наблюдается период времени между двумя введениями, достаточный для полного выведения PRRA и конъюгата. Если вторая группа животных охватывает других особей, чем первая группа животных, такие особи второй группы сопоставимы с первой группой животных по всем основным параметрам, как например, вид, порода, пол или возраст.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой IL-6. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой CCL2. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой IL-10. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой IL-6 и CCL2. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой CCL2 и IL-10. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой IL-6 и IL-10. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере один цитокин представляет собой IL-6, CCL2 и IL-10.

Уровни белка можно измерить, взяв образцы плазмы до внутритканевого введения и в различные моменты времени, например, в 3, 4, 5, 6, 7 или 8 временных точек, в течение 24 часов после внутритканевого введения и затем определив уровни белка по меньшей мере одного цитокина. Подходящие методы количественного определения уровней белка известны специалисту в данной области техники, как например, с помощью ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA). Точки данных наносят и определяют максимальные уровни белка за 24 часа.

Максимальный уровень белка по меньшей мере одного цитокина в плазме составляет более чем 10- кратное, как например, более чем 12-кратное, более чем 15- кратное, более чем 20- кратное, более чем 30- кратное, более чем 50- кратное или более чем 100- кратное снижение после внутритканевого введения конъюгата согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или

фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению по сравнению с внутритканевым введением эквивалентной молярной дозы соответствующего свободного PRRA.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, как например, рака, где конъюгат вводят посредством внутритканевого введения, как например, внутриопухолевого введения, и где максимальные уровни экспрессии мРНК по меньшей мере 4 генов, выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, членов подтипа *ran-IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1* в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) в течение 24 часов после такого внутритканевого введения составляют более чем 1.5- кратное снижение по сравнению с уровнем после внутритканевого введения эквивалентной молярной дозы соответствующего свободного PRRA.

Подобным образом, настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где указанный конъюгат высвобождает один или более PRRA, и где при внутритканевом введении указанного конъюгата максимальные уровни экспрессии мРНК по меньшей мере 4 генов, выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, членов подтипа *ran-IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1* в мононуклеарных клетках периферической крови в течение 24 часов после такого внутритканевого введения составляют более чем 1.5- кратное снижение по сравнению с уровнем после внутритканевого введения эквивалентной молярной дозы соответствующего свободного PRRA.

Например, если количество конъюгата, вводимого животному, представляет собой 50 нмоль PRRA, как можно было бы измерить, если бы весь PRRA был

высвобожден из носителя, то эквивалентная доза свободного PRRA также будет 50 нмоль. Кратные различия в уровнях цитокинов рассчитываются по следующему уравнению:

$$\frac{E_{\text{max свободного PRRA PBMC}}}{E_{\text{max конъюгата PBMC}}},$$

где

« $E_{\text{max свободного PRRA PBMC}}$ » представляет собой наивысший уровень экспрессии одной из измеренных мРНК в течение 24- часового периода после внутритканевого введения свободного PRRA первой группе животных и

« $E_{\text{max конъюгата PBMC}}$ » представляет собой наивысший уровень экспрессии той же измеренной мРНК в течение 24- часового периода после внутритканевого введения конъюгата согласно настоящему изобретению второй группе животных.

Понятно, что термины «первая группа животных» и «вторая группа животных» могут согласно определенному варианту осуществления относиться к одним и тем же индивидуумам, при условии, что наблюдается период времени между двумя введениями, достаточный для полного выведения PRRA и конъюгата. Если вторая группа животных охватывает других особей, чем первая группа животных, такие особи второй группы сопоставимы с первой группой животных по всем основным параметрам, как например, вид, порода, пол или возраст.

Максимальные уровни экспрессии мРНК в мононуклеарных клетках периферической крови по меньшей мере 4 генов, выбранных из группы, состоящей из *TNF*, *IL1A*, *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL12B*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CXCL2*, *CCL20*, *CSF2*, членов подгруппы *ran*- *IFNA*, *IFNB1*, *IL18*, *CCL5*, *CXCL10* и *CXCL1*, представляют собой более чем 1.5- кратное снижение, как например, более чем 2- кратное снижение, более чем 5-кратное снижение, более чем 10- кратное снижение, более чем 15- кратное или более чем 30- кратное снижение.

Уровни мРНК могут быть измерены в образцах РВМС в различные моменты времени, например, в 3, 4, 5, 6, 7 или 8 временных точках, в течение 24 часов после внутритканевого введения PRRA, и также можно включать образец, взятый до внутритканевого введения путем выделения РНК и определения соответствующих уровней мРНК или кДНК. Подходящие методы известны специалистам в данной области техники, например, путем выделения РВМС из крови с использованием методов разделения в градиенте плотности, экстракции мРНК из РВМС с использованием наборов для выделения мРНК и измерения уровней мРНК или соответствующей кДНК с использованием количественной ПЦР в реальном времени (qPCR). Данные наносят и определяют максимальные уровни экспрессии мРНК в течение 24-часового периода.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, где указанный конъюгат высвобождает один или более PRRA, и где при внутритканевой введении указанного конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению максимальный уровень в плазме свободного PRRA в течение 24 часов представляет собой по меньшей мере 25- кратное снижение по сравнению с максимальным уровнем в плазме в течение 24 часов после внутритканевого введения эквимоларной дозы соответствующего свободного PRRA.

Подобным образом, настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где указанный конъюгат высвобождает один или более PRRA, и где при внутритканевой введении указанного конъюгата максимальный уровень в плазме свободного PRRA в течение 24 часов представляет собой по меньшей мере 25- кратное снижение по сравнению с максимальным уровнем в плазме в течение 24 часов после внутритканевого введения эквимоларной дозы соответствующего свободного PRRA.

Максимальный уровень свободного PRRA в плазме можно измерить, взяв подходящие образцы плазмы в различные моменты времени, например, в 3, 4, 5, 6, 7 или 8 временных точках, в течение 24 часов после внутритканевого введения и также можно включить образец, взятый до внутритканевого введения, после чего определяют уровень свободного PRRA. Подходящие методы известны специалисту в данной области техники, например, с помощью жидкостной хроматографии сверхвысокого качества в сочетании с tandemной масс-спектрофотометрией. Точки данных наносят и определяют максимальный уровень PRRA в течение 24-часового периода.

Максимальный уровень свободного PRRA после введения конъюгата согласно настоящему изобретению более чем на 25 раз ниже, чем максимальный уровень в плазме в течение 24 часов после внутритканевого введения эквивалентной молярной дозы соответствующего свободного PRRA, как например, более чем 50-кратное, более чем 100-кратное, или более чем 200-кратное снижение.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения для лечения нарушения пролиферации клеток, где после внутритканевого введения дозы конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей 10 мкг эквивалентов свободного PRRA, максимальная концентрация в плазме свободного PRRA в течение 24 часов составляет менее 1.0 нг/мл.

Подобным образом, настоящее изобретение относится к конъюгату согласно настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, где указанный конъюгат высвобождает один или более PRRA, и где при внутритканевом введении дозы указанного конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, содержащей 10 эквивалентов свободного PRRA, максимальная концентрация в плазме свободного PRRA в течение 24 часов составляет менее 1.0 нг/мл.

Максимальная концентрация в плазме свободного PRRA в течение 24 часов составляет менее 1.0 нг/мл, как например, менее 0.75 нг/мл, менее 0.5 нг/мл, менее 0.25 нг/мл или менее 0.1 нг/мл.

Максимальный уровень в плазме свободного PRRA можно измерить, как описано выше.

Материалы и способы

Химические соединения

Все материалы были получены от коммерческих поставщиков, если не указано иное.

Очистка посредством ОФ- ВЭЖХ:

Очистку препаративной ОФ-ВЭЖХ проводили с помощью контроллера Waters 600 с детектором двойного поглощения 2487 или препаративной системой Agilent Infinity 1260 с использованием колонки Waters XBridge BEH300 Prep C18 10 мкм, 150 x 30 мм в качестве стационарной фазы. Продукты обнаруживались при 215 нм или 320 нм.

Флэш-хроматография:

Очистку с помощью флэш-хроматографии проводили на системе Isolera One или системе Isolera Four от Biotage AB, Швеция, с использованием картриджей с диоксидом кремния Biotage KP-Sil. Продукты обнаруживались при 215 нм, 254 нм или 280 нм.

Очистка посредством RP-LPLC:

Очистку с помощью ОФ-хроматографии низкого давления проводили на системе Isolera One или системе Isolera Four от Biotage AB, Швеция, с использованием картриджей Biotage SNAP C18. Продукты обнаруживались при 215 нм.

Аналитические методы

Аналитический анализ UPLC- MS:

Аналитическая сверхэффективная ЖХ (UPLC) - МС выполнялась на системе Waters Acquity или Agilent 1290 Infinity II, оснащенной колонкой Waters BEH300 C18 (2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм, или 2,1 x 100 мм, размер частиц 1,7 мкм), растворитель А: вода, содержащая 0,05% TFA (об./об.), растворитель В: ацетонитрил, содержащий 0,04% TFA (об./об.), соединенной с Waters Micromass ZQ или связанный с системой Agilent Single Quad MS

Определение содержания амина на шариках ПЭГ - гидрогеля:

Содержание аминокрупп ПЭГ- гидрогеля проводили посредством конъюгирования Fmoc-аминокислоты со свободными аминокруппами гидрогеля и последующего Fmoc-определения, как описано в Gude, M., J. Ryf, et al. (2002) *Letters in Peptide Science* 9(4): 203-206.

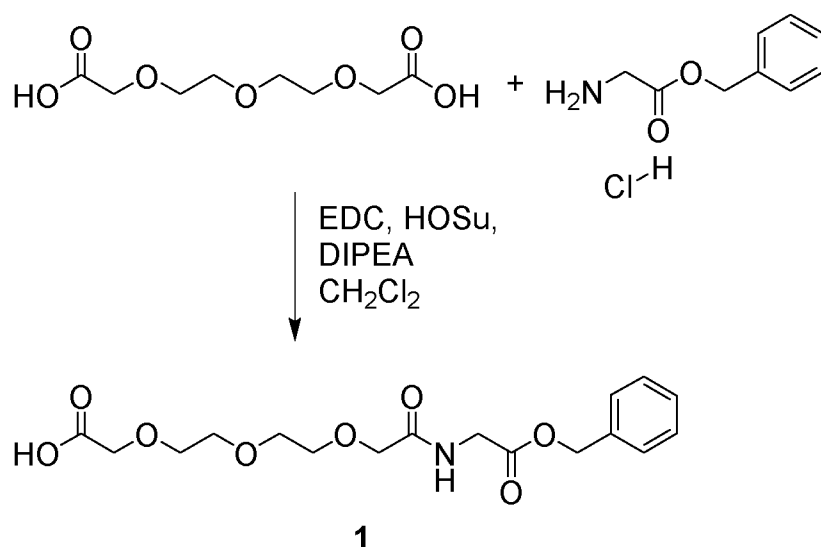
Определение содержания конъюгированного резиквимода в суспензиях гидрогеля

Содержание резиквимода в суспензии гидрогеля определяли путем инкубации образца суспензии гидрогеля с равным объемом 1 М NaOH при 37 °С в течение 16-20 часов. После корректировки pH с помощью 1М HCl содержание

резиквимода определяли с помощью ВЭЖХ (обнаружение при 320 нм) по калибровочной кривой, полученной по меньшей мере из 4 различных калибровочных стандартов.

Пример 1: Синтез линкерного реагента 6

Стадия 1:



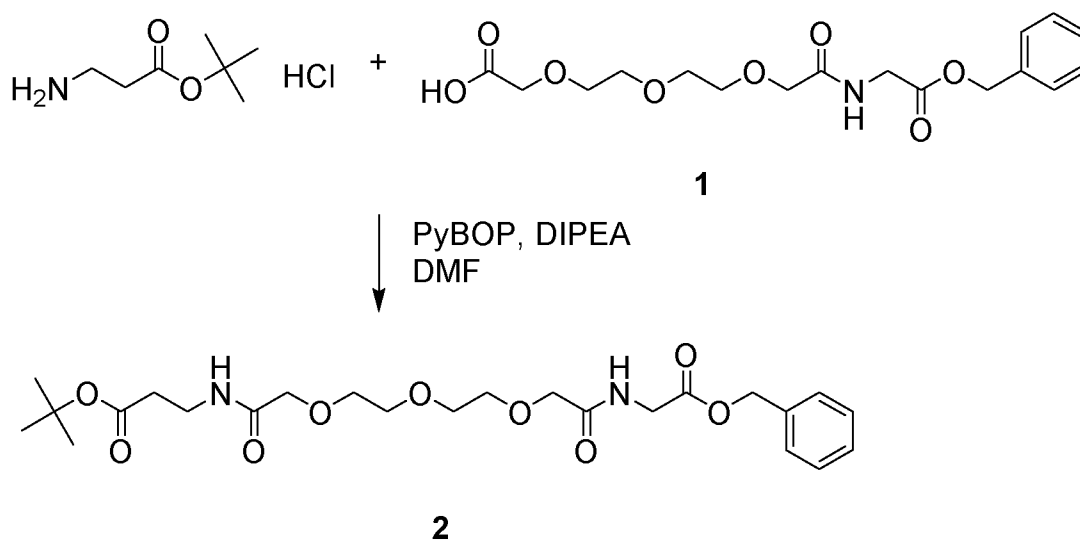
В круглодонной колбе объемом 250 мл растворяли 3,6,9-триоксаундекандионовую кислоту (9,45 г, 29,79 ммоль, 10,01 экв.) и гидрохлорид бензилового сложного эфира глицина (600,00 мг, 2,98 ммоль, 1,00 экв.) в безводном дихлорметане (50,00 мл). Добавляли HOSu (858,20 мг, 7,46 ммоль, 2,51 экв.) и EDC (1,15 г, 5,98 ммоль, 2,01 экв.), в результате чего получали мутную смесь, которая становилась прозрачной после добавления DIPEA (4,16 мл, 23,80 ммоль, 8,00 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч.

Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в ацетонитриле/воде 1: 1 (об./об., 0,1% TFA, 10 мл). Неочищенный продукт очищали методом RP-LPLC, используя градиент (10- 35%) ацетонитрила (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA). Фракции продукта объединяли и лиофилизировали.

Выход: 1.07 г (97.36 %) бесцветного масла

$$m/z = 370.40 [M+H]^+$$

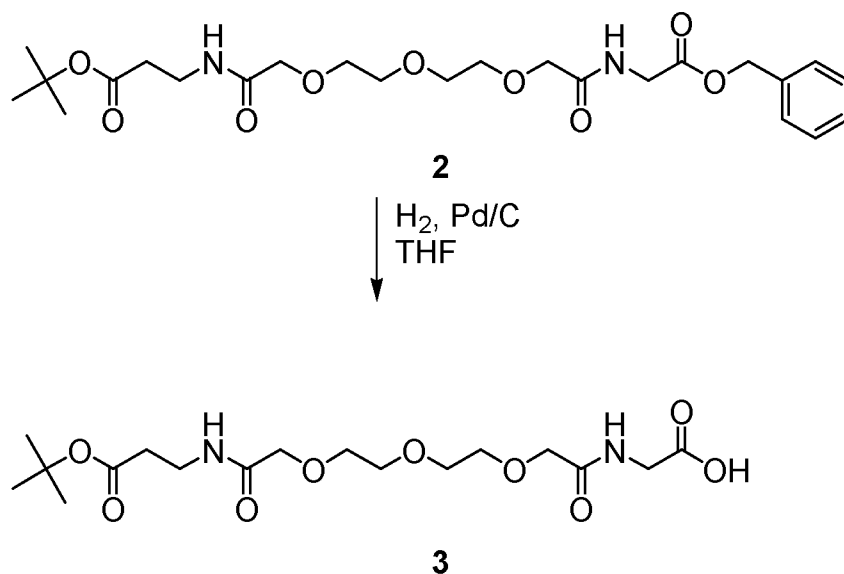
Стадия 2:



Соединение **1** (525.30 мг, 1.42 ммоль, 1.00 экв.) и PyBOP (740.08 мг, 1.42 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в безводном DMF (5.00 мл). Гидрохлорид трет-бутилового сложного эфира β- аланина (258.35 мг, 1.42 ммоль, 1.00 экв.) и DIPEA (496.77 мкл, 2.84 ммоль, 2.00 экв.) добавляли последовательно, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 ч. Реакцию гасили добавлением 1 Н HCl (2,2 мл). Смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали 0,1 Н HCl (3x50 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (3x50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт, полученный таким образом, очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя градиент (10-100%) ацетонитрила в DCM. Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме.

Выход: 495.10 мг (70.11 %) бесцветного масла

$$m/z = 497.49 [M+H]^+$$

Стадия 3:

Соединение **2** (495.10 мг, 1.00 ммоль, 1.00 экв.) растворяли в безводном THF (10.00 мл). Палладий на активированном угле (10 мас.%, 21.22 мг, 0.20 ммоль, 0.20 экв.) добавляли в раствор, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, летучие соединения выпаривали при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме. 354 мг остатка подвергали очистке с помощью препаративной RP-HPLC с использованием градиента (0-50%) ацетонитрила (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA). Фракции продукта объединяли и лиофилизировали.

Выход: 307.00 мг бесцветного масла

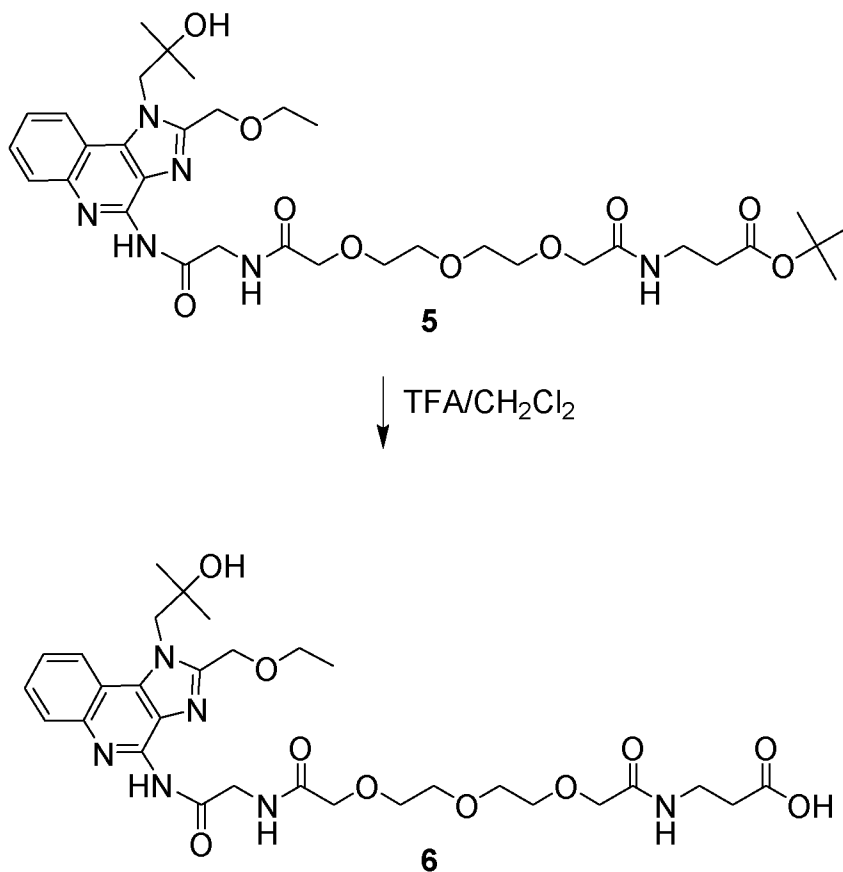
$m/z = 407.44$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 4: Связывание резиквимода

Выход: 61.4 мг (84 %).

$$m/z = 703.65 [M+H]^+$$

Стадия 5: Удаление защитной группы



Соединение 5 (64,00 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в безводном дихлорметане (2,00 мл) и трифторуксусной кислоте (2,00 мл). Через 2 часа реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 1 мл 30 mM фосфатного буфера pH 8,2, содержащего 20% ацетонитрила. Полученную эмульсию очищали препаративной RP- HPLC с использованием градиента (5-50%) ацетонитрила в воде. Объединенные фракции лиофилизировали. Остаток (43,7 мг, 74%) растворяли в безводном DMF (2,18 мл), получая раствор с содержанием 21,8 мг / мл.

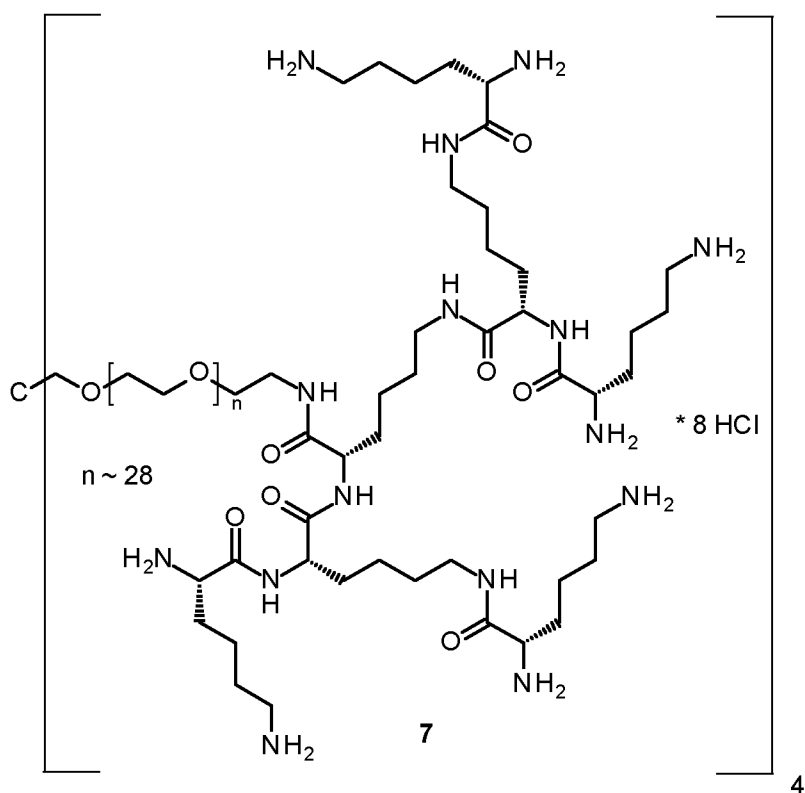
Выход: 43.7 мг (74 %)

$$m/z = 647.59 [M+H]^+$$

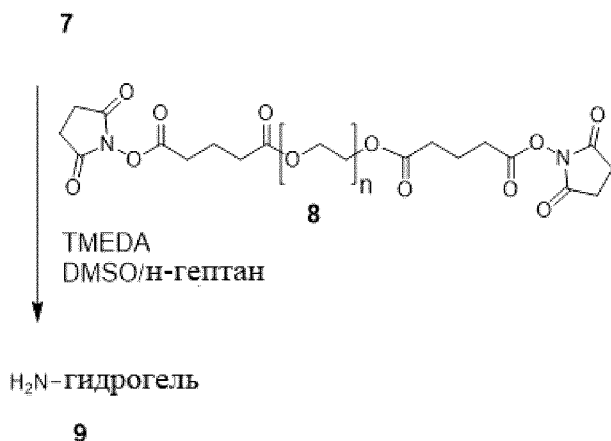
Пример 2: Синтез шариков гидрогеля на основе ПЭГ, содержащего свободные аминогруппы (0.075 ммоль/г)

Стадия 1: Синтез основной цепи агента 7

Реагент основной цепи 7 был синтезирован в виде соли HCl с использованием строительных блоков L-лизина аналогично ранее описанной процедуре (WO2013/053856, пример 1, соединение 1g в ней):



Стадия 2: Полимеризация



В цилиндрический реактор объемом 250 мл с нижним выходом, диаметром 60 мм, снабженный перегородками, загружали эмульсию Cithrol™ DPHS (0,4 г) в гептане (80 мл). Содержимое реактора перемешивали лопастной мешалкой, с диаметром 45 мм при 460 оборота в мин при комнатной температуре. В реактор добавляли раствор ПЭГ-дисукцинимидилглутарата, 1 кДа 8 (Innochemie, 4290 мг) и реагента основной цепи 7 (2000 мг) в DMSO (38,6 г) и перемешивали в течение 10 мин до образования эмульсии. TMEDA (8,9 мл) добавляли для проведения полимеризации, и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 16 ч. При перемешивании добавляли уксусную кислоту (13,7 мл). Через 10 мин при перемешивании добавляли раствор хлорида натрия (15 мас.%, 100 мл). Через 10 мин мешалку останавливали и позволяли фазам разделиться. Через 95 минут водную фазу, содержащую шарики ПЭГ-гидрогеля, сливали.

Для фракционирования по размеру суспензию вода-гидрогель разбавляли этанолом (40 мл) просеивали на ситах из нержавеющей стали 125, 100, 75, 63 и 50 мкм (размер ячейки) диаметром 200 мм, используя просеивающую машину в течение 15 мин. Амплитуда просеивания 1,5 мм, расход жидкости 250 мл/мин. В качестве жидкости для смачивания использовали воду (4000 мл). Шарики гидрогеля собирали из сит в пробирки Falcon объемом 50 мл, используя 20% этанол в воде. После центрифугирования при 5000 оборотах в мин в течение 1 мин отмечали выход суспензии (см. ниже). Фракции обрабатывали. Промывку центрифугированием при 5000 оборотах в мин, 1 мин, проводили 3 раза с 0,1% АсОН, затем с EtОН до тех пор, пока не перестанет наблюдаться уменьшение

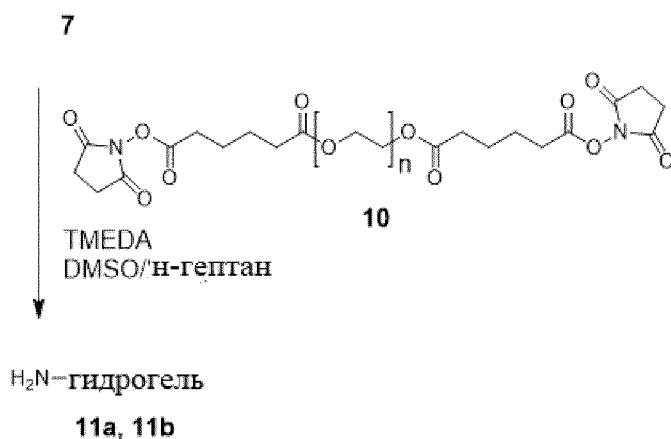
объема. Фракции переносили в индивидуальные шприцы с полиэтиленовым фильтром и сушили в течение 3 дней при <1 мбар. Содержание амина в гидрогеле определяли по сухому материалу.

Выходы: фракция сита 63 мкм: $\approx$ 15 мл суспензии, 1493 мг после сушки

фракция сита 75 мкм: $\approx$ 15 мл суспензии, 1433 мг после сушки

Содержание амина: 0.075 ммоль/г

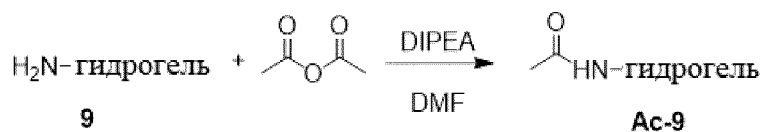
Пример 3: Синтез шариков ПЭГ-гидрогеля, содержащих свободные аминогруппы (0.11- 0.5 ммоль/г)



Гидрогели из реагента **7** и **10** (см. WO 2011/012715 A1, пример 2, соединение **2d**) получали согласно методике. Описанной в WO 2011/012715 A1, пример 3.

Гидрогель **11a** синтезировали из 1398 мг реагента **7** и 4473 мг реагента **10** в 36.2 г DMSO. Полученная загрузка амина составляла 0.151 ммоль/г.

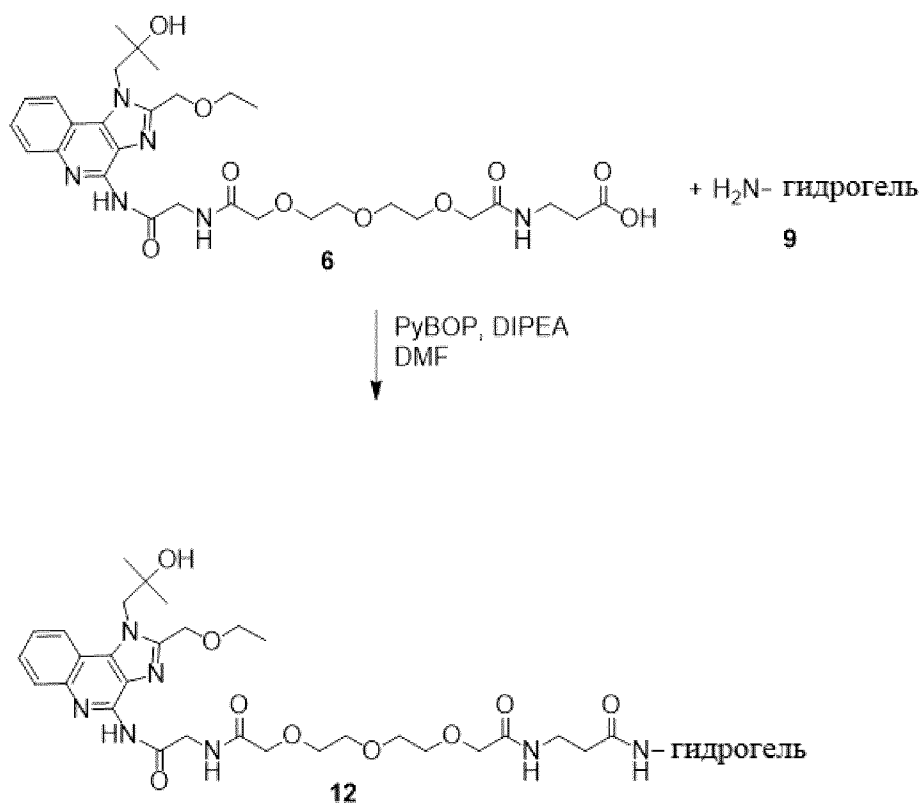
Гидрогель **11b** синтезировали из 3.40 г реагента **7** и 8.91 г реагента **10** в 75.6 г DMSO. Полученная загрузка амина составляла 0.296 ммоль/г.

Пример 4: Ацетилирование гидрогелей

Гидрогель 9 (3,184 г, 0,239 ммоль) заполняли в шприц на 50 мл, снабженный полиэтиленовой фриттой, и промывали 3 раза 1% (об./об.) раствором DIPEA в безводном DMF. В шприц набирали раствор уксусного ангидрида (0,45 мл, 4,77 ммоль, 20,00 экв.) И DIPEA (0,83 мл, 4,77 ммоль, 20,00 экв.) в безводном DMF (38,18 мл), шприц закрывали стерильным колпачком и взбалтывали 1 ч при 1000 оборотах в мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли, шприц промывали 10 раз безводным DMF и 10 раз этанолом. Объем набухшего гидрогеля после удаления этанола составлял 11 мл. Полученный гидрогель сушили в вакууме. В стерильных условиях гидрогель **Ac-9** (2,98 г, 1,00 экв.) переносили в пробирку Falcon на 50 мл. Добавляли буфер для состава (30 мл), и пробирку Falcon встряхивали в течение 30 мин на шейкере до образования гомогенной суспензии.

В аналогичной методике гидрогель **11a** ацетиловали с получением **Ac -11a**, и гидрогель **11b** ацетиловали с получением **Ac -11b**.

Пример 5: Загрузка соединения 6 на гидрогели



В стерильных условиях гидрогель 9 (457.00 мг, 34.28 мкмоль, 1.00 экв.) отвешивали в шприц объемом 20 мл, снабженный полиэтиленовой фриттой. Гидрогель набухал, при наборе в шприц безводного DMF (1% DIPEA, 10 мл), шприц вручную встряхивали в течение 1 мин и удаляли растворитель. Эту процедуру повторяли трижды. Раствор соединения 6 в DMF (2,00 мл, 21,80 мг/мл, 67,42 мкмоль, 1,97 экв.) и DIPEA (35,82 мкл, 205,66 мкмоль, 6,00 экв.) смешивали и набирали в шприц, содержащий гидрогель, с последующим добавлением раствора PyBOP (35.67 мг, 68.55 мкмоль, 2.00 экв.) в безводном DMF (1.00 мл). В шприц втягивали воздух для слива канюли и фритты. Шприц встряхивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре. Раствор удаляли. Гидрогель промывали DMF (10 × 10 мл), стерильной водой, не содержащей пирогена (10 × 10 мл), и буфером для состава (10 × 10 мл). После последней стадии промывки в шприц набирали около 10 мл буфера. Шприц закрывали стерильной пробкой и инкубировали при 37 °С в течение 1 ч. Буфер удаляли, и гидрогель промывали буфером для состава (10 × 10 мл). Плунжер удаляли, и суспензию переносили в пробирку Falcon на 50 мл. Буферный супернатант удаляли, в результате чего была получена суспензия с конечным объемом около 6 мл. Содержание резиквимода в полученном гидрогеле 12 составляло около 1.5 мг резиквимода экв./мл. По

аналогичной методике соединение **6** загружали на гидрогель **11a** с получением гидрогеля **12a** с загрузкой резиквимода около 1.9 мг резиквимода экв./мл.

По аналогичной методике соединение **6** загружали на гидрогель **11b** с получением гидрогеля **12b** с загрузкой резиквимода около 4.9 мг резиквимода экв./мл.

По аналогичной методике соединение **6** загружали на гидрогель **11a** с получением гидрогеля **12c** с загрузкой резиквимода около 2.7 мг резиквимода экв./мл.

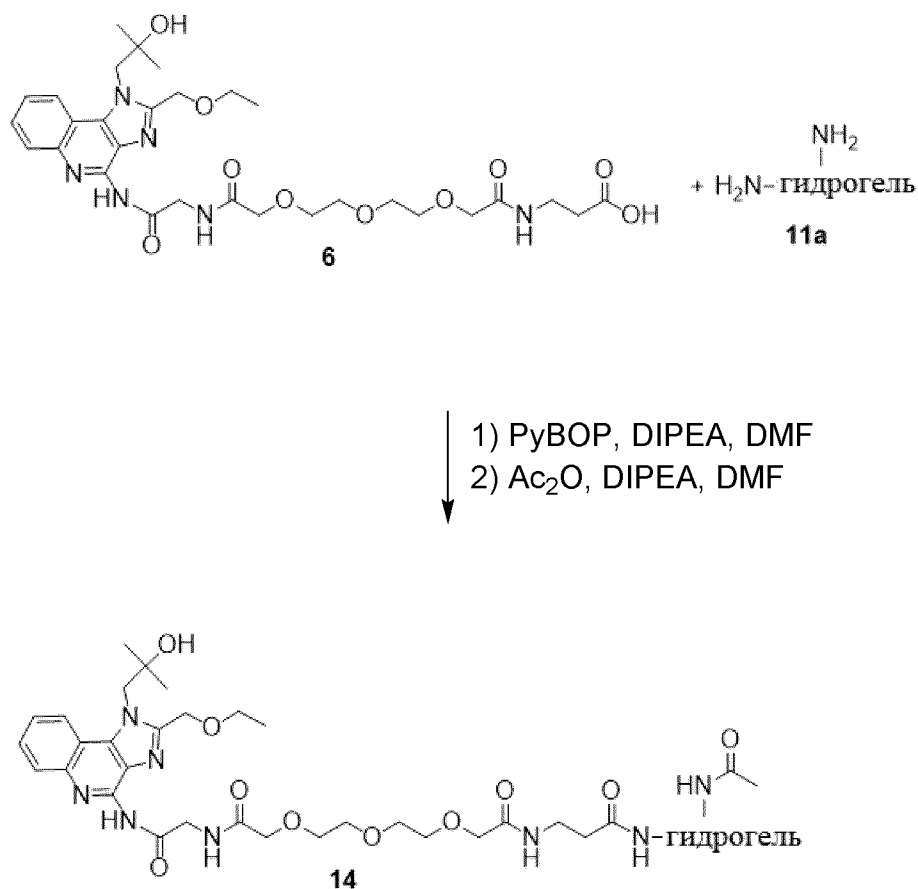
Пример 6: регулирование дозы

В стерильных условиях суспензию гидрогеля Ас-9 (11,23 мл) объединяли с суспензией гидрогеля 12 (1,52 мг резиквимода экв./мл, 4,57 мл) в стерильной пробирке Falcon на 50 мл. Комбинированный гидрогель гомогенизировали путем медленного встряхивания пробирки Falcon в течение 5 минут. Содержание полученной суспензии гидрогеля составляло 0,376 мг резиквимод экв./мл.

По аналогичной методике следующие суспензии гидрогелей были приготовлены из их ацетилированных и нагруженных резиквимодом компонентов.

Соединение	Ацетилированный гидрогель	Резиквимод-гидрогель	Содержание резиквимода в суспензии гидрогеля	буфер
13a	Ас- 9	12	92 мкг экв./мл	PBST
13b	Ас -11a	12a	119 мкг экв./мл	PBST
13c	Ас- 9	12	376 мкг экв./мл	PBST
13d	Ас -11b	12b	103 мкг экв./мл	РТР
13e	Ас -11b	12b	410 мкг экв./мл	РТР
13f	Ас -11b	12b	1649 мкг экв./мл	РТР
13g	Ас -11b	12b	4040 мкг экв./мл	РТР
13h	Ас -11b	12b	4321 мкг экв./мл	РТР
13i	Ас -11a	12c	226 мкг экв./мл	РТР

Пример 7: загрузка соединения 6 на гидрогель с последующим ацетилированием



Гидрогель 11a (200 мг, 0.03 ммоль) отвешивали в шприц объемом 10 мл, снабженный полиэтиленовой фриттой. Гидрогель набухал при наборе в шприц безводного DMF (1% DIPEA, 3 мл), шприц вручную встряхивали в течение 1 мин и удаляли растворитель. Эта процедура повторялась трижды.

К гидрогелю добавляли раствор соединения 6 (7,76 мг, 12,0 мкмоль, 1,0 экв.), PyBOP (7,5 мг, 14,4 мкмоль, 1,2 экв.) и DIPEA (16,8 мкл, 96 мкмоль, 8 экв.) в DMF (3 мл), и суспензию встряхивали при комнатной температуре всю ночь. После завершения реакции гидрогель промывали DMF (10 × 5 мл).

Раствор уксусного ангидрида (60 мкл, 0.63 ммоль) и DIPEA (110 мкл, 0.63 ммоль) в DMF (2.83 мл) набирали в шприц, и суспензию встряхивали при комнатной

температуре в течение 2 часов. Супернатант удаляли и гидрогель промывали с DMF (10 x 3 мл), водой (10 x 3 мл), EtOH (10 x 3 мл) и сушили в вакууме.

Содержание резиквиода полученного гидрогеля **14** составляло 17.4 мг/г.

Пример 8: Высвобождение резиквиода из гидрогеля 14

Суспензию гидрогеля 14 (0,23% мас./мас.) в фосфатном буфере с pH 7,4 инкубировали при 37 °C. В течение 33 дней отбирали образцы супернатанта и определяли содержание резиквиода методом UPLC по калибровочной кривой. Нелинейный регрессионный анализ полученных концентраций дал период полувывсвобождения 15,3 дня.

Пример 9: Получение полимерного пролекарства мутеина IL- 2 со смещенной активностью

Стадия 1: Получение защищенного цистеином мутеина 15 IL- 2

Вариант IL-2 (мутеин) был изготовлен по заказу и получен от поставщика extePHK1, где экспрессия белков осуществлялась из E.coli с использованием стандартных стратегий очистки, известных специалисту в данной области техники. Были приготовлены следующие белки

15: PTSSSTKKTQ LQLEHLLLDL QMILNGINNY KNPKLTC*MLT
FKFYMPKKAT ELKHLQCLEE ELKPLEEVLN LAQSKNFHLR PRDLISNINV
IVLELKGSET TFMCEYADET ATIVEFLNRW ITFSQSIIST LT (SEQ ID NO:1,
цистеин, отмеченный “*”, соединен со свободным цистеином через
дисульфидную связь)

Стадия 2: Получение полимерного пролекарства мутеина IL- 2 со смещенной активностью 16

23,2 мг ТСЕР (гидрохлорид трис(2-карбоксэтил)фосфина) растворяли в 1,62 мл PBS (фосфатно-солевой буфер), pH 7,4, с получением 50 mM раствора. Регулировку pH не проводили.

45,2 мл 15, составленного при 1,8 мг/мл в PBS, 10% глицерине, pH около 9, смешивали с 13,6 мл 0,5 М фосфата натрия, pH 7,4, затем добавляли 710 мкл раствора ТСЕР. Образец инкубировали при температуре окружающей среды в течение 30 мин.

Затем к реакционному раствору добавляли 5,5 мл 5 mM 5 кДа ПЭГ малеимида (Sunbright ME-050MA, CAS 883993-35-9, NOF Europe N.V., Grobbendonk, Бельгия) в PBS, pH 7,4 (5 мол. экв.). После инкубации при температуре окружающей среды в течение 10 мин образование конъюгатов подтверждали аналитической хроматографией эксклюзии по размеру.

Буфер смеси конъюгации заменяли на 100 mM борат, pH 9,0, используя систему Аекта, оборудованную колонкой HiPrep Desalting 26/10. Образец инкубировали при 25 °C в течение ночи, затем концентрировали до 5,3 мг/мл с использованием фильтров для центрифугирования Amicon Ultra -15, Ultracel 3 K (Merck Millipore). 0,847 г мПЭГ-линкерного реагента 40 кДа (как описано в патенте WO 2016079114, пример 2) растворяли в 9,75 мл воды, получая сток-раствор с концентрацией $2,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Раствор хранили на льду.

12,9 мл раствор белка разбавляли до 4 мг/мл добавлением 100 mM бората, pH 9,0, затем добавляли 8,4 мл охлажденного сток-раствора мПЭГ-линкерного реагента 40 кДа (что соответствует 4 мол. экв. по отношению к белку). Смесь конъюгирования помещали на водяную баню при 14 °C на 2 часа. Значение pH был сдвигали до pH 4 добавлением 8,4 мл воды и 33,5 мл 200 mM ацетата натрия, pH 3,6 с последующей инкубацией при 25 °C в течение ночи.

Конъюгат с одним присоединенным одиночным линкером мПЭГ 40 кДа (моноконъюгат) выделяли из реакционной смеси с использованием смолы HiScreen Capto MMC (размер колонки: $0,77 \times 10$ см), подключенной к системе

Aekta. Скорость потока 1,2 мл/мин и линейный градиент от 10 мМ янтарной кислоты, pH 5,5 до 80% 10 мМ янтарной кислоты, 1 М NaCl, pH 5,5 в 12 объемах колонки применяли для всех трех опытов. Фракции, содержащие в основном моноконъюгат, идентифицировали посредством аналитической хроматографии эксклюзии по размеру. Концентрацию соли каждой фракции доводили до 150 мМ путем добавления 10 мМ янтарной кислоты, 1 М NaCl, pH 5,5, затем фракции объединяли и концентрировали до 2,8 мг/мл в фильтрах Amicon Ultra -15, Ultracel 10 K (Merck Millipore).

Концентрированный раствор (8,1 мл) разбавляли с 0,4 мл 10 мМ янтарной кислоты, 150 мМ NaCl, 1% Tween20, pH 5,5 и 14,4 мл 10 мМ янтарной кислоты, 150 мМ NaCl, 0,05% Tween20, pH 5,5 до конечной концентрации 1 мг/мл. Конечный образец фильтровали через 0,22 мкм PVDF фильтровальную мембрану.

Пример 10: In vivo исследование РК

Резиквимод и резиквимод-высвобождающие гидрогели вводили крысам подкожно, и уровни резиквимода в плазме наблюдали в течение 28 дней. Резиквимод 4 растворяли в 10 мМ сукцинате, 90,0 мг/мл дигидрата трегалозы, pH 5,0, при концентрации 104 мкг/мл. Гидрогели суспендировали (около 6% мас./об.) в буфере PBST при pH 7,4. Крысы-самцы WISTAR (n = 3 на группу) получали однократную подкожную инъекцию либо раствора резиквимода 4, либо гидрогелей 13a или 13b, каждая из которых соответствует дозе 25 мкг экв. резиквимода. Образцы крови были взяты и использованы для получения плазмы в течение 28 дней. Концентрация резиквимода в образцах плазмы определялась количественно с помощью LC- MS/MS. Профили концентрации в плазме были созданы и проанализированы с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Certara, Princeton, NJ, USA).

Результаты:

Максимальные концентрации в плазме, конечный период полувыведения и рассчитанные AUC приведены ниже:

Соединение	C_{max} [пг/мл]	$t_{1/2}$	$AUC_{Pred-\infty}$ [ч*пг/мл]
4	23100	1.5 ч и 10 ч (бифазный)	65400
13a	281	13.6 дня	74700
13b	234	10.5 дня	65900

Пример 11: In vivo противоопухолевая эффективность

Исследование проводили на самках мышей BALB / C в возрасте 6 -11 недель на день инокуляции опухоли. Мышам подкожно имплантировали 3×10^5 опухолевых клеток СТ26 в левый и правый бок. Когда опухоли, подлежащие инъекции, вырастали до среднего объема опухоли $\sim 80 \text{ мм}^3$, мышей случайным образом распределяли по группам лечения (день 0). На следующий день после рандомизации животные получали однократную дозу 20 мкг резиквимода 4 (растворенного в 10 мМ сукцинате, 90,0 мг/мл дигидрата трегалозы, pH 5,0) или гидрогеля 13с в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл или однократное внутриопухолевое введение 50 мкл суспензии Ас-9. Гидрогели вводили в виде суспензий в буфере PBST. После начала лечения противоопухолевую эффективность оценивали путем определения объемов опухоли в различные моменты времени на основе измерений размера опухоли штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по формуле

$$\text{Объем опухоли} = (L \times W^2) \times 0.5$$

где L представляет собой длину опухоли, и W - ширину (обе в мм). Мышей удаляли из исследования сразу, когда опухоль становилась более 1500 мм^3 .

Результаты:

Абсолютные объемы опухоли

		Дни после лечения

Группа		0	2	4	7	9	11	14
Ас- 9	Средний (мм ³)	89.0 1	125.6 2	151.9 8	449.94	792.78	1065.45	1402.37
	SEM (мм ³)	3.65	7.52	11.88	43.28	74.31	91.43	100.91
	N	10	10	10	10	10	10	6
4	Средний (мм ³)	88.8 2	108.4 4	128.4 2	316.07	549.72	957.90	1220.96
	SEM (мм ³)	3.48	5.34	8.69	49.35	56.21	125.30	137.76
	N	10	10	10	10	10	10	8
13с	Средний (мм ³)	88.9 6	123.6 0	141.0 9	215.87 †	305.38†, ‡	378.04†, ‡	609.37†, ‡
	SEM (мм ³)	2.15	6.78	9.55	33.39	58.73	75.61	129.13
	N	15	15	15	15	15	15	11

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p<0.05 по сравнению с **Ас- 9**, ‡p<0.05 по сравнению с **4**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

Пример 12: In vivo индукция цитокинов

Исследование проводили на самках мышей BALB / C в возрасте 6 -11 недель на день инокуляции опухоли. Мышам подкожно имплантировали 3×10^5 опухолевых клеток СТ26 в левый и правый бок. Когда опухоли, подлежащие инъекции, вырастали до среднего объема опухоли $\sim 105 \text{ мм}^3$, мышей случайным образом распределяли по группам лечения (день 0). На следующий день после рандомизации животные получали однократную дозу 20 мкг резиквимода 4 (растворенного в 10 mM сукцинате, 90,0 мг/мл дигидрата трегалозы, pH 5,0) или гидрогель 13с в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл или однократное внутриопухолевое введение 50 мкл суспензии Ас-9.

Гидрогели вводили в виде суспензий в буфере PBST. Образцы крови, консервированные K2 EDTA, собирали с помощью ретроорбитального кровотечения в различные моменты времени после введения лекарственного средства, и плазму выделяли после центрифугирования при $2000 \times g$ в течение 5 минут при 4°C и замораживали. Образцы плазмы хранили при -80°C . Плазму оттаивали и неразбавленные образцы оценивали на уровни цитокинов с помощью 36-Plex Mouse ProcartaPlex™ Cytokine Panel 1A (ThermoFisher Scientific) согласно рекомендациям производителя. Цитокины измеряли с помощью Bio-Plex 200 (BioRad) согласно инструкциям в наборе. Для значений образца ниже или на нижнем пределе количественного определения (LLOQ) анализа вместо этого использовали значение 0,01 пг/мл для определения средних концентраций цитокинов.

Результаты:

Уровни цитокинов в плазме

IFN γ						
		Часы после лечения				
Группа		1	3	6	10	24
Ac-9	Средняя (пг/мл)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	SEM (пг/мл)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	3	3	3	3	3
4	Средняя (пг/мл)	4.04	15.49 ^{†,‡}	40.72 ^{†,‡}	28.19 ^{†,‡}	2.38
	SEM (пг/мл)	0.45	6.64	3.49	4.50	1.21
	N	3	3	3	3	3
13c	Средняя (пг/мл)	0.01	0.49	2.76	4.51	2.10
	SEM (пг/мл)	0.00	0.48	1.42	0.87	0.37
	N	3	3	3	3	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p≤0.0002 по сравнению с **Ac- 9**, ‡p≤0.0002 по сравнению с **13c**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

IL-6						
		Часы после лечения				
Группа		1	3	6	10	24
Ac- 9	Средняя (пг/мл)	40.31	25.68	4.86	14.93	57.67
	SEM (пг/мл)	12.13	15.78	4.85	4.55	12.86
	N	3	3	3	3	3
4	Средняя (пг/мл)	3618.87†,‡	1739.75†,‡	88.59	154.51	44.71
	SEM (пг/мл)	146.11	360.03	16.66	69.39	28.80
	N	3	3	3	3	3
13c	Средняя (пг/мл)	52.18	141.69	80.47	71.58	270.01
	SEM (пг/мл)	18.14	55.52	11.99	22.72	96.47
	N	3	3	3	3	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p<0.0001 по сравнению с **Ac- 9**, ‡p<0.0001 по сравнению с **13c**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

CCL2 / MCP -1						
		Часы после лечения				
Группа		1	3	6	10	24
Ac- 9	Средняя (пг/мл)	17.81	38.01	23.18	39.77	50.04
	SEM (пг/мл)	10.94	10.74	1.02	8.97	19.42

	N	3	3	3	3	3
4	Средняя (пг/мл)	357.83	4230.35 ^{†,‡}	1039.17 ^{†,‡}	847.07 [†]	92.58
	SEM (пг/мл)	80.35	147.36	279.41	182.24	1.59
	N	3	3	3	3	3
13с	Средняя (пг/мл)	62.28	282.21	309.21	508.54 ^{††}	237.05
	SEM (пг/мл)	21.46	114.89	108.22	71.83	6.31
	N	3	3	3	3	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца [†]p≤0.0001 по сравнению с **Ac- 9**, [‡]p≤0.0001 по сравнению с **13с**, ^{††}p < 0.02 по сравнению с **Ac- 9**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

TNFα						
		Часы после лечения				
Группа		1	3	6	10	24
Ac- 9	Средняя (пг/мл)	2.29	1.93	4.73	1.36	2.11
	SEM (пг/мл)	2.28	1.92	0.25	1.35	2.10
	N	3	3	3	3	3
4	Средняя (пг/мл)	830.84	136.25	35.49	43.32	9.74
	SEM (пг/мл)	99.38 ^{†,‡}	17.86 ^{†,‡}	1.05	14.06	2.14
	N	3	3	3	3	3
13с	Средняя (пг/мл)	7.34	27.00	26.46	13.78	19.70
	SEM (пг/мл)	0.80	4.31	8.56	3.21	0.99
	N	3	3	3	3	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, [†]p<0.004 по сравнению с **Ac- 9**, [‡]p<0.02 по сравнению с **13с**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

Пример 13: Повышение дозы *in vivo*, профилирование опухолевых цитокинов и хемокинов и исследование опухолевой эффективности

Исследование проводилось на самках мышей BALB/C в возрасте 6 -11 недель на день инокуляции опухоли. Мышам имплантировали 3×10^5 опухолевых клеток СТ26 в правый бок. Когда опухоли выросли до среднего объема опухоли $\sim 115 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в группы лечения (день 0). На следующий день после рандомизации животные получали либо 13g, 13f, 13e, либо 13d в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл или однократную внутриопухолевую инъекцию 50 мкл суспензии Ас -11b. Гидрогели вводили в виде суспензий в буфере РТР. После начала лечения противоопухолевую эффективность оценивали путем определения объемов опухоли в различные моменты времени на основе измерений размера опухоли штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по формуле

$$\text{Объем опухоли} = (L \times W^2) \times 0.5$$

где L - длина опухоли и W - ширина (обе в мм). В тот же день, когда проводились измерения опухоли, мышей взвешивали для определения абсолютной массы тела. В определенные моменты времени (6 часов, 3 дня и 7 дней после начала лечения) по 2-3 мыши на группу умерщвляли, и опухоли собирали и замораживали, а плазму получали после забора крови. Плазму также получали для всех мышей, которые были исключены из исследования, когда критерии прекращения были определены. Концентрацию резиквинода в образцах плазмы определяли количественно с помощью LC- MS/MS. Параметры РК сыворотки для животных, которым вводили 13e или 13d, анализировали с использованием некомпартментного (NCA) подхода с использованием Phoenix 64 (версия 8). Замороженные опухоли разрезали на кусочки длиной примерно 0,3-0,8 мм, затем механически гомогенизировали с помощью ступки и пестика, оставляя замороженными. Для оценки опухолевых белков цитокинов и хемокинов аликвоту гомогенизированной опухоли лизировали в 400 мкл буфера для лизиса клеток ProcartaPlex (ThermoFisher Scientific) на каждые 50 мкг ткани. Образцы обрабатывали ультразвуком для облегчения лизиса опухоли. Лизаты

центрифугировали при 30 000 G в течение 20 минут при 4 °C и собирали супернатанты. Концентрации белка измеряли с помощью набора для анализа белков Bio-Rad DC (Bio-Rad) в соответствии с рекомендациями производителя. Образцы разбавляли PBS до концентрации белка 5,5 мг/мл. Затем 25 мкл образцов с скорректированной концентрацией оценивали на уровни хемокинов и цитокинов с использованием 36-Plex Mouse ProcartaPlex Cytokine Panel 1A (ThermoFisher Scientific) в соответствии с рекомендациями производителя. Цитокины измеряли на приборе Bio-Plex 200 (Bio-Rad) в соответствии с инструкциями к набору. Для значений образца ниже или на нижнем пределе количественного определения (LLOQ) анализа вместо этого использовалось значение 0,01 пг/мл при определении средней концентрации цитокинов. Кратные изменения определяли путем деления средней концентрации цитокинов в обработанных образцах на среднюю концентрацию цитокинов в обработанных с Ас -11b образцах в каждый момент времени. Для оценки экспрессии опухолевых генов цитокинов и хемокинов РНК выделяли из аликвоты гомогенизированной опухоли с использованием набора для выделения миРНК mirVana (Ambion) в соответствии с рекомендациями производителя. После первой стадии промывки колонки ДНК расщеплялась непосредственно на колонке с использованием набора ДНКаз, свободных от РНКаз (Qiagen), в соответствии с рекомендациями производителя. РНК элюировали водой, свободной от РНКзы. Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop (ThermoFisher), а затем доводили до 215-250 нг/мл водой, свободной от РНКзы. Качество РНК оценивали с помощью Биоанализатора (Agilent). Подтверждено высокое качество целостности РНК (RIN от 6,5 до 10). 1 мкг РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с использованием набора обратной транскриптазы M-MLV (ThermoFisher). Обратную транскрипцию проводили с использованием случайных праймеров, 10 mM dNTP смеси и ингибитора РНКзы (Promega). Обратную транскрипцию выполняли со следующими стадиями термической обработки: 65 °C в течение 5 минут, 4 °C в течение 5 минут, 25 °C в течение 10 минут, 4 °C в течение 5 минут, 37 °C в течение 50 минут, 42 °C в течение 10 минут. 25 нг кДНК использовали для количественной ПЦР с использованием набора KAPA SYBR FAST qPCR Master Mix (2X) (Капа Biosystems) в соответствии с рекомендациями производителя. Праймеры, используемые для реакций кПЦР, были следующими:

Ген	Прямая последовательность	Обратная последовательность
<i>Ubb</i>	GTCTGAGGGGTGGCTATTAA (SEQ ID NO:2)	GCTTACCATGCAACAAAACC (SEQ ID NO:3)
<i>Ccl2</i>	CAGCTCTCTCTTCCCTCCACC (SEQ ID NO:4)	TGGGATCATCTTGCTGGTGA (SEQ ID NO:5)
<i>Ccl3</i>	CCAGCCAGGTGTCATTTTCC (SEQ ID NO:6)	AGGCATTTCAGTTCCAGGTCA (SEQ ID NO:7)
<i>Ccl4</i>	TCTGTGCTAACCCAGTGAG (SEQ ID NO:8)	CTCTCCTGAAGTGGCTCCTC (SEQ ID NO:9)
<i>Ccl5</i>	TGCCAACCCAGAGAAGAAGT (SEQ ID NO:10)	AGATGCCCATTTTCCCAGGA (SEQ ID NO:11)
<i>Csf2</i>	CTGCGTAATGAGCCAGGAAC (SEQ ID NO:12)	TCTCTCGTTTGTCTTCCGCT (SEQ ID NO:13)
<i>Cxcl1</i>	TTGTATGGTCAACACGCACG (SEQ ID NO:14)	ACGAGACCAGGAGAAACAGG (SEQ ID NO:15)
<i>Cxcl2</i>	CTACATCCCACCCACACAGT (SEQ ID NO:16)	TGTTCTACTCTCCTCGGTGC (SEQ ID NO:17)
<i>Cxcl10</i>	GCCGTCATTTTCTGCCTCAT (SEQ ID NO:18)	GATAGGCTCGCAGGGATGAT (SEQ ID NO:19)
<i>Il1b</i>	ACTCATTGTGGCTGTGGAGA (SEQ ID NO:20)	TTGTTTCATCTCGGAGCCTGT (SEQ ID NO:21)
<i>Il6</i>	TTCTTGGGACTGATGCTGGT (SEQ ID NO:22)	CAGGTCTGTTGGGAGTGGTA (SEQ ID NO:23)
<i>Il10</i>	ACCTGGTAGAAGTGATGCCC (SEQ ID NO:24)	AGGGTCTTCAGCTTCTCACC (SEQ ID NO:25)
<i>Il18</i>	GGACACTTTCTTGCTTGCCA (SEQ ID NO:26)	ACCCTCCCCACCTAACTTTG (SEQ ID NO:27)
<i>Tnf</i>	TGAGGTCAATCTGCCCAAGT (SEQ ID NO:28)	GGGGTCAGAGTAAAGGGGTC (SEQ ID NO:29)

Пороговые значения цикла (СТ) собирали с использованием системы ПЦР в реальном времени StepOnePlus (Applied Biosystems). *Ubb* использовался как контрольный домашний ген. Данные представлены как средние значения $2^{-\Delta\Delta CT}$ для каждого лечения. Значения $2^{-\Delta\Delta CT}$ рассчитывались по следующей формуле:

$$2^{-\Delta\Delta CT} = 2^{-(\Delta CT(\text{обработанный}) - \Delta CT(\text{необработанный}))}$$

$\Delta CT(\text{обработанный}) = CT(\text{обработанный}) - CT(\text{обработанный домашний})$, где $CT(\text{обработанный})$ = СТ представляющего интерес гена образца, реплицированного в группе лечения в данный момент времени, и $CT(\text{обработанный домашний}) = CT$

UBB домашнего гена из одного и того же репликата образца в одной и то же группе лечения в один и тот же момент времени

$\Delta\text{CT}(\text{необработанный}) = \text{CT}(\text{Ac -11b}) - \text{CT}(\text{Ac -11b домашний})$, где $\text{CT}(\text{Ac -11b})$ = среднее значений CT для 3 образцов **Ac -11b** в один и тот же момент времени, так как $\text{CT}(\text{обработанный})$ компаратор и $\text{CT}(\text{Ac -11b домашний})$ = среднее значений CT *UBB* домашнего гена для 3 образцов **Ac -11b** в один и тот же момент времени.

Результаты:

Абсолютные объемы опухоли (мм³)

Группа		Дни после лечения				
		0	3	6	8	10
Ac -11b	Средний (мм ³)	113.58	354.04	516.60	885.98	852.10
	SEM (мм ³)	6.66	34.52	61.18	101.23	81.08
	N	17	14	11	11	8
13d	Средний (мм ³)	114.19	359.94	497.52	639.44†	795.98
	SEM (мм ³)	6.37	20.55	33.21	50.47	117.89
	N	17	14	11	11	8
13e	Средний (мм ³)	114.03	319.01	367.39	518.55†	587.11†
	SEM (мм ³)	6.17	29.95	48.16	68.48	79.87
	N	17	14	11	11	8
13f	Средний (мм ³)	113.93	309.38	352.56	458.16†	585.91†
	SEM (мм ³)	6.10	24.91	47.46	60.90	72.34
	N	17	13	9	9	7
13g	Средний (мм ³)	114.17	240.09	287.44†,‡	369.03†,‡	411.80†,‡
	SEM (мм ³)	5.67	20.63	52.27	73.29	94.97
	N	17	14	10	9	7

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p<0.01 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p<0.02 по сравнению с **13d**. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

Абсолютная масса тела (г)

		Дни после лечения				
Группа		0	3	6	8	10
Ac -11b	Средняя (г)	17.86	18.25	18.76	19.28	19.10
	SEM (г)	0.29	0.30	0.42	0.46	0.50
	N	17	14	11	11	8
13d	Средняя (г)	17.82	18.08	18.73	19.29	19.41
	SEM (г)	0.27	0.26	0.30	0.30	0.42
	N	17	14	11	11	8
13e	Средняя (г)	18.23	18.14	18.59	19.06	19.11
	SEM (г)	0.28	0.30	0.35	0.33	0.45
	N	17	14	11	11	8
13f	Средняя (г)	17.97	17.85	18.23	18.39	18.57
	SEM (г)	0.30	0.29	0.40	0.41	0.47
	N	17	13	10	9	7
13g	Средняя (г)	18.04	17.39	18.34	19.02	18.96
	SEM (г)	0.21	0.27	0.28	0.40	0.40
	N	17	14	11	9	7

Концентрация резиквимода в образцах плазмы

		Время (дни)						
		0.25	3	7	9	12	14	16
Группа		Резиквимод (пг/мл)						
13d	Средняя	55.6	122	81.5	67.5	19.9	57	ND
	SD	8.1	59	23	NC	NC	8.5	ND
	N	3	3	3	1	1	3	ND
	CV%	14.6	48.2	27.9	NC	NC	14.9	ND
13e	Средняя	216	383	319	160	155	ND	127
	SD	75	230	63	NC	39	ND	NC
	N	3	3	3	1	2	ND	1
	CV%	34.9	59.7	19.7	NC	25.5	ND	NC

SD = стандартное отклонение, CV% = коэффициент вариации, N = размер образца, NC = не вычисляемо, ND = не определено

Вычисленные параметры PK =

Доза	Средняя C _{max} (пг/мл)	Средняя AUC (нг.ч/мл)	MRT (часы)
13d	122 (пг/мл)	35.4	287
13e	383 (пг/мл)	120.4	280

MRT: оцененное среднее время пребывания, оцененная площадь под профилем зависимости концентрации плазмы от времени, C_{max}: оцененная максимальная концентрация в плазме

Уровни цитокинов в лизате опухоли

CXCL1 / GRO α / KC				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	332.60	640.50	727.60
	SEM (пг/мл)	66.37	162.20	185.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	1270.00†	3624.00†	3339.00†
	SEM (пг/мл)	360.70	752.10	492.00
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.82	5.66	4.59
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	875.40	3924.00†	4538.00†
	SEM (пг/мл)	145.20	968.60	751.00
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.63	6.13	6.24
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	1419.00	2785.00
	SEM (пг/мл)	ND	335.40	989.40
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	2.22	3.83
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

IL -1 β				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	30.83	23.30	17.86
	SEM (пг/мл)	1.31	0.15	1.47
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	132.10	54.65	53.85 $\dagger$
	SEM (пг/мл)	35.22	10.35	3.67
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.28	2.35	3.02
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	119.80	64.03 $\dagger$	69.12 $\dagger$
	SEM (пг/мл)	26.84	7.54	8.70
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.89	2.75	3.87
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	56.54	59.42 [†]
	SEM (пг/мл)	ND	10.20	16.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	2.43	3.33
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

IL-6				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	59.01	86.57	100.10
	SEM (пг/мл)	1.71	19.11	18.59
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	755.40	270.60	286.10 [†]
	SEM (пг/мл)	301.20	51.04	41.06
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	12.80	3.13	2.86
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	744.10	523.60 [†]	82.92
	SEM (пг/мл)	136.80	159.70	17.37
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	12.61	6.05	0.83
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	128.30	99.04
	SEM (пг/мл)	ND	31.05	13.27
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	1.48	0.99
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

CXCL10 / IP-10				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	164.10	144.40	145.40
	SEM (пг/мл)	1.28	18.04	15.02
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	912.10 $\dagger$	276.80	212.70
	SEM (пг/мл)	81.34	59.89	11.13
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.56	1.92	1.46
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	950.00 $\dagger$	390.20 $\dagger$	197.80
	SEM (пг/мл)	104.00	86.74	10.13
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.79	2.70	1.36
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	426.40†	225.70
	SEM (пг/мл)	ND	43.68	54.55
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	2.95	1.55
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, † $p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

CCL2 / MCP -1				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	1682.00	1619.00	1763.00
	SEM (пг/мл)	89.34	98.08	136.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	3470.00	2738.00†	2690.00†
	SEM (пг/мл)	533.60	185.80	260.40
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.06	1.69	1.53
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	3746.00	2891.00†	2603.00
	SEM (пг/мл)	767.80	93.48	74.97
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.23	1.79	1.48
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	2658.00 [†]	2457.00
	SEM (пг/мл)	ND	148.30	103.70
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	1.64	1.39
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

CCL3 / MIP -1 α				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	475.30	525.20	518.50
	SEM (пг/мл)	44.13	33.93	31.84
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	1214.00	840.50	862.40
	SEM (пг/мл)	214.40	111.00	45.95
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.55	1.60	1.66
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	1260.00 [†]	1209.00 [†]	1131.00 [†]
	SEM (пг/мл)	244.50	214.30	118.40
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.65	2.30	2.18
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	1099.00†	970.80†
	SEM (пг/мл)	ND	62.99	212.50
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	2.09	1.87
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, †p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

CCL4 / MIP -1β				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	160.50	142.20	99.26
	SEM (пг/мл)	10.87	24.60	13.86
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	1105.00	339.00	265.80
	SEM (пг/мл)	469.40	94.18	57.35
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.88	2.38	2.68
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	1031.00	432.00	458.50†
	SEM (пг/мл)	388.30	58.90	67.76
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.42	3.04	4.62
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	561.40†	357.10
	SEM (пг/мл)	ND	106.60	138.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	3.95	3.60
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, †p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

CXCL2 / MIP- 2 α				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	188.00	548.30	1140.00
	SEM (пг/мл)	56.39	124.40	172.90
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	1122.00	1910.00	3144.00†
	SEM (пг/мл)	365.00	439.60	84.67
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.97	3.48	2.76
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	921.00	2471.00†	2884.00†
	SEM (пг/мл)	299.70	564.80	285.20
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.90	4.51	2.53
	N	3	3	2

13g	Средняя (пг/мл)	ND	2570.00 [†]	2723.00 [†]
	SEM (пг/мл)	ND	221.20	317.60
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	4.69	2.39
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

TNF α				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (пг/мл)	16.77	10.32	8.44
	SEM (пг/мл)	2.88	0.61	0.91
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (пг/мл)	122.30	43.68	39.25
	SEM (пг/мл)	17.09	3.91	4.16
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	7.29	4.23	4.65
	N	3	3	3
13f	Средняя (пг/мл)	139.70 [†]	102.60	68.57 [†]
	SEM (пг/мл)	48.51	53.71	14.95
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	8.33	9.94	8.12
	N	3	3	2
13g	Средняя (пг/мл)	ND	57.06	33.27
	SEM (пг/мл)	ND	3.84	12.87
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	ND	5.53	3.94
	N	NA	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

Экспрессия опухолевых генов

<i>Ccl2</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.02	1.00	1.01
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.13	0.04	0.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.76	1.76	1.33
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.33	0.40	0.12
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.68	1.76	1.32
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.12	1.43	1.44
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.61	0.25	0.57
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.04	1.43	1.42
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	7.14	2.00 $\dagger$	2.31 $\dagger$
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.67	0.11	0.27
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	7.02	2.00	2.28
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**,

для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Ccl3</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.01	1.01	1.11
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.12	0.08	0.37
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	9.81	2.78	1.17
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.42	0.95	0.24
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	9.68	2.76	1.05
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	7.26	12.36	5.05
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.88	10.11	1.43
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	7.17	12.27	4.54
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	8.64	5.15	7.74 [†]
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.19	0.76	2.25
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	8.53	5.11	6.95
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Ccl4</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.01	1.04	1.09
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.09	0.23	0.33

	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.93	1.54	0.68
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	3.49	0.42	0.10
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.88	1.47	0.62
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.42	5.49	2.37
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.36	4.41	0.68
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.39	5.26	2.16
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	8.91	1.95	2.68
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.37	0.24	0.75
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	8.85	1.87	2.45
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено,
NA = не применимо

<i>Ccl5</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.01	1.09	1.08
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.10	0.32	0.27
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	12.58	2.13	1.08
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	7.87	0.89	0.20
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	12.46	1.96	1.00
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	15.64	7.50	3.92†
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	7.95	5.77	1.16
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	15.49	6.90	3.63
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	22.13	3.98	3.05
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.66	0.68	1.10

	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	21.91	3.66	2.82
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, * $p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Csf2</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.00	1.31	1.32
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.05	0.68	0.58
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.99	2.14	0.56
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.27	0.56	0.17
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.97	1.64	0.43
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.27	2.61	0.23
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.68	0.89	0.04
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.25	2.00	0.17
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.24	0.53	0.45
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.43	0.07	0.02
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	5.22	0.41	0.34
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо

<i>Cxcl1</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.00	1.33	1.47
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.03	0.71	0.64
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.00	5.28	1.03
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.00	1.86	0.50
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.00	3.97	0.70
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.23	2.08	0.42
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.30	0.96	0.02
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.23	1.57	0.28
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	3.74 [†]	0.70	0.77
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.41	0.14	0.25
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.74	0.53	0.52
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Cxcl2</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.08	1.10	1.31
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.28	0.33	0.64
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.94	4.00	1.03

	SEM (2 ^{ΔΔCT})	2.06	1.50	0.24
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.58	3.63	0.78
	N	3	3	3
13f	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	2.66	13.18	3.91
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.61	10.73	1.26
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.47	11.98	2.98
	N	3	3	2
13g	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	3.33	4.12	8.49†
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.78	1.07	2.66
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.09	3.75	6.48
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, †p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Cxcl10</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	1.02	1.01	1.01
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.15	0.09	0.11
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	29.23	3.24	2.09
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	16.71	0.85	0.53
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	28.57	3.21	2.07
	N	3	3	3
13f	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	31.41	3.83†	1.92
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	13.05	1.05	0.31
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	30.70	3.81	1.90
	N	3	3	2

13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	32.96	2.15	2.29
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.33	0.29	0.43
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	32.22	2.14	2.27
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>IIIb</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.02	1.00	1.10
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.13	0.05	0.34
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.50	5.43	2.26
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.23	2.10	0.54
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.39	5.41	2.06
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.82	6.79	0.27
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.14	4.11	0.27
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.77	6.77	0.25
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	14.22 $\dagger$	0.65	0.46
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.71	0.26	0.11
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	13.98	0.65	0.41
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

II6				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.02	1.24	1.45
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.16	0.58	0.70
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.25	2.77	1.31
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.00	0.88	0.49
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.13	2.24	0.90
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	6.68	4.54	4.31
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.98	1.41	3.78
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	6.55	3.67	2.98
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	5.05	0.98	0.60
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.93	0.25	0.15
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.95	0.79	0.41
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо

III0				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.04	1.31	1.36
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.20	0.67	0.57

	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.58	0.81	1.29
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.38	0.03	0.50
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.52	0.62	0.94
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.89 [†]	4.01	1.06
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.54	1.57	0.45
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.70	3.06	0.78
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.69	2.06	0.72
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.21	0.74	0.35
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.63	1.57	0.53
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, [†]p<0.05 по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

III8				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.01	1.15	1.21
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.09	0.45	0.43
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.14	0.94	0.97
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.56	0.14	0.31
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.12	0.82	0.80
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.45 [†]	3.27	0.53

	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.83	1.71	0.38
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.40	2.85	0.43
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.58	1.78	0.72
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.47	0.92	0.19
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	2.56	1.55	0.59
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо, $\dagger p < 0.05$ по сравнению с **Ac -11b** в один и тот же момент времени. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими сравнениями с контролями, обработанными **Ac -11b**, для каждого момента времени с применением апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта.

<i>Tnf</i>				
		Часы после лечения		
Группа		6	72	168
Ac -11b	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	1.03	1.18	1.20
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.17	0.49	0.44
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	1.00	1.00	1.00
	N	3	3	3
13e	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	4.63	1.25	0.73
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	2.75	0.28	0.15
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	4.51	1.06	0.61
	N	3	3	3
13f	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	3.33	3.87	2.19
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.92	2.48	0.09
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.25	3.28	1.83
	N	3	3	2
13g	Средняя ($2^{\Delta\Delta CT}$)	3.36	4.78	2.76
	SEM ($2^{\Delta\Delta CT}$)	0.57	1.40	1.40
	Кратное изменение по сравнению с Ac -11b	3.27	4.05	2.30
	N	3	3	2

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, ND = не определено, NA = не применимо

Пример 14: In vivo противоопухолевая ингибирующая эффективность комбинации IL-2 дикого типа и повторное исследование опухоли

Исследование проводилось на самках мышей BALB/C в возрасте 6-8 недель на день инокуляции опухоли. Мышам имплантировали 5×10^5 опухолевых клеток СТ26 в левый и правый бок. Когда опухоли правого бока были выращены до среднего объема опухоли $\sim 101 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в группы лечения (день 0). В тот же день рандомизации животные получали 13h в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл или однократную внутриопухолевую инъекцию 50 мкл суспензии Ас -11b в опухоли правого бока. Гидрогели вводили в виде суспензии в буфере РТР. Некоторым группам дополнительно вводили 20 мкг человеческого IL-2 (Peprotech, Rocky Hill, NJ) внутривентрально (IP) два раза в день в течение 5 дней с последующим трехдневным отдыхом от дозы, затем дополнительно вводили 20 мкг человеческого IL - 2 IP 1 раз в сутки в течение 5 дополнительных дней. После начала лечения противоопухолевую эффективность оценивали путем определения объемов опухоли в различные моменты времени на основе измерений размера опухоли штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по формуле

$$\text{Объем опухоли} = (L \times W^2) \times 0.5$$

где L представляет собой длину опухоли и W - ширину (обе в мм).

У 3 из 7 мышей, которым вводили как 13h, так и человеческий IL-2, наблюдалась полная регрессия как в обработанных, так и в необработанных опухолях, и им повторно имплантировали 5×10^5 опухолевых клеток СТ26 в их правый передний бок примерно через 60 дней после первоначального лечения. После реимплантации мышей наблюдали за признаками роста опухоли во вновь имплантированном месте. Нативным самкам мышей BALB/C также имплантировали ту же опухоль в тот же день, что и повторно имплантированным

мышам, в качестве нативных контрольных мышей для сравнения с нормальным ростом опухоли. Рост опухоли оценивали путем определения объемов опухоли в различные моменты времени после имплантации по измерениям размера опухоли штангенциркулем и рассчитывали по формуле

$$\text{Объем опухоли} = (L \times W^2) \times 0.5$$

где L - длина опухоли и W - ширина (обе в мм). Рост опухоли не наблюдался у мышей, которых лечили как 13h, так и человеческим IL-2 ~ 60 днями ранее в конце периода исследования.

Результаты:

Абсолютные объемы опухоли (мм³) опухолей, введенных в правый бок

Группа		Дни после лечения							
		0	2	5	7	9	12	14	16
Ac-11b	Среднее (мм ³)	101.57	222.96	390.09	676.66	975.86	1460.78	1836.12	2271.84
	SEM (мм ³)	2.86	14.07	36.74	84.40	88.75	106.17	122.25	101.39
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h	Среднее (мм ³)	101.70	147.86	222.54	359.25 [†]	503.92 [†]	691.12 [†]	864.10 [†]	1354.10 [†]
	SEM (мм ³)	3.09	5.89	18.62	38.62	63.80	101.80	135.92	149.33
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
Ac11b + человеческий IL-2	Среднее (мм ³)	101.79	144.70	210.24	311.11 [†]	413.93 [†]	539.45 [†]	659.38 [†]	856.24 ^{†,‡}
	SEM (мм ³)	2.94	3.09	14.94	41.16	54.23	68.25	93.21	131.97
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h + человеческий IL-2	Среднее (мм ³)	101.79	135.21	161.22 [†]	183.69 [†]	228.72 ^{†,‡}	247.55 ^{†,‡,††}	255.14 ^{†,‡,††}	288.10 ^{†,‡,††}
	SEM (мм ³)	2.99	6.19	12.56	26.42	45.45	59.32	67.52	90.98

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p<0.03 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p<0.03 по сравнению с **13h**, ††p<0.02 по сравнению с **Ac -11b** + человеческий IL-2. Значимость определяли посредством двухфакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

Абсолютные объемы опухолей (мм³) невведенных опухолей правого бока

Группа		Дни после лечения							
		0	2	5	7	9	12	14	16
Ac-11b	Средний (мм ³)	94.45	192.41	327.64	583.05	769.07	1192.25	1644.95	2223.11
	SEM (мм ³)	4.84	19.38	38.05	89.15	86.70	118.05	137.96	166.70
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h	Средний (мм ³)	98.95	144.19	220.17	432.34	631.58	948.54	1239.77†	1854.24†
	SEM (мм ³)	4.08	5.30	21.21	43.94	63.59	97.86	136.23	187.27
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
Ac-11b + человече- ский IL-2	Средний (мм ³)	99.01	136.38	199.08	313.92	420.65†	542.96†,‡	718.21†,‡	995.12†,‡
	SEM (мм ³)	8.07	8.19	17.95	46.42	58.92	86.36	135.03	219.23
	N	10	10	10	10	7	7	7	7
13h+ человече- ский IL-2	Средний (мм ³)	92.48	121.70	139.10	177.79†	296.62†,‡	347.49†,‡	411.71†,‡	484.22†,‡, ††
	SEM (мм ³)	4.47	9.59	13.12	34.35	82.23	101.27	139.26	165.58

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †p<0.002 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p<0.04 по сравнению с **13h**, ††p<0.0003 по сравнению с **Ac -11b** + человеческий IL-2. Значимость определяли посредством двухфакторного

дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с HSD-критерием Тьюки.

Абсолютные объемы опухоли (мм³) у повторно имплантированных и вновь имплантированных мышей

		Дни после имплантации СТ26							
Группа		0	3	7	10	14	17	21	24
Нативные контрольные мыши	Средний (мм ³)	0	0	17.94	87.77	444.76	672.99	1622.95	2024.37
	SEM (мм ³)	0	0	4.16	7.81	26.22	59.35	127.86	129.16
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
Повторно имплантированные: 13h + человеческий IL-2	Средний (мм ³)	0	13.61	0	0	0	0	0	0
	SEM (мм ³)	0	13.61	0	0	0	0	0	0
	N	3	3	3	3	3	3	3	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца

Пример 15: Проточно-цитометрическое профилирование дренирующих иммунных клеток опухоли

Исследование проводили на самках мышей BALB/C в возрасте 6-8 недель на день инокуляции опухоли. Мышам имплантировали 5×10^5 опухолевых клеток СТ26 в левый и правый бок. Когда опухоли правого бока были выращены до среднего объема опухоли $\sim 101 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в группы лечения (день 0). В тот же день рандомизации животные получали однократную дозу 141 мкг резиквимода 4 (растворенного в 10 мМ сукцинате, 90,0 мг/мл дигидрата трегалозы, pH 5,0), 13h в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл или однократное внутриопухолевое введение 50 мкл суспензии Ас -11b в опухоли правого бока. Гидрогели вводили в виде суспензии в буфере РТР. Некоторым группам дополнительно вводили 20 мкг человеческого IL-2 (Peprotech, Rocky Hill, NJ) внутривентрально (I.P.) два раза в день в течение 5 дней. Мышей умерщвляли через 7 дней после рандомизации (D0). После умерщвления дренирующие лимфатические узлы опухоли выделяли из обоих боков и механически диссоциировали с получением суспензии отдельных клеток

при концентрации 1×10^6 клеток на образец. Суспензии клеток центрифугировали при 300 g в течение 5 минут. Супернатанты отбрасывали и клетки ресуспендировали в буфере FACS с 1 мкг/мл Fc-Block и инкубировали при 4 °C в течение 10 минут в темноте. Смеси антител к маркерам поверхности (концентрация антител: 10 мкг/мл) в буфере FACS добавляли к каждому образцу, и образцы инкубировали в темноте при 4 °C в течение 30 минут. Клетки центрифугировали при 300 g в течение 5 минут и супернатанты отбрасывали. Клетки промывали и затем ресуспендировали в буфере FACS перед сбором цитометра.

Описание антител, применяемых для профилирования FACS

Маркеры	Флюорофор	Клон	Изотип
CD45	BUV661	30-F11	крысиный IgG2b, κ
CD3	BUV395	17A2	крысиный IgG2b, κ
CD4	BV421	GK1.5	крысиный IgG2b, κ
CD8	PE- eFluor610	53-6.7	крысиный IgG2a, κ
CD335	BV605	29A1.4	крысиный IgG2a, κ
I- A/I- E (MHCII)	BB515	2G9	крысиный IgG2a, κ
Ly-6C	APC	HK1.4	крысиный IgG2c, κ
L/D	eFluor780	-	-

После сбора данные FACS были проанализированы с помощью FlowJo версии 10.6.1. Компенсацию корректировали цифровым способом с использованием окрашенных одиночными антителами шариков. Образцы с жизнеспособностью менее 90%, определяемой окрашиванием клеток LiveDead, были исключены из анализа. Клетки были определены с использованием следующей стратегии гейтирования:

- 1) Ly-6C⁺ антигенпрезентирующие клетки: FSC- H/FSC- A Singlets/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁻/CD335⁻/Ly-6C⁺
- 2) Ly-6C⁺ MHCII⁺ антигенпрезентирующие клетки: FSC- H/FSC- A Singlets/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁻/CD335⁻/Ly-6C⁺/IA/IE (MHCII)⁺
- 3) CD8⁺ Т клетки: FSC- H/FSC- A Singlets/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁺/CD8 однократно положительные
- 4) Ly-6C⁺ CD8⁺ Т клетки: FSC- H/FSC- A Singlets/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD3⁺/CD8 однократно положительные/Ly-6C⁺

Результаты:

Частота Ly-6C⁺ антигенпрезентирующих клеток не-Т клеток

Группа		Опухоль	
		введенная, правый бок	Не введенная, левый бок
4	Средняя (%)	2.5	7.8
	SEM (%)	0.36	2.1
	N	3	2
Ac -11b	Средняя (%)	2.27	4.21
	SEM (%)	0.40	0.68
	N	3	2
13h	Средняя (%)	15.43 ^{†, ‡}	25.23
	SEM (%)	5.22	7.91
	N	3	3
Ac -11b + человеческий IL- 2	Средняя (%)	3.49 ^{††}	7.69
	SEM (%)	0.27	3.21
	N	3	2
13h+ человеческий IL- 2	Средняя (%)	48.5 ^{†, ‡, ††, ‡‡}	31
	SEM (%)	1	4.34
	N	2	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, Введенные опухоли:

[†]p<0.03 по сравнению с **Ac -11b**, [‡]p<0.04 по сравнению с **4**, ^{††}p<0.05 по сравнению с **13h**, ^{‡‡}p<0.0001 по сравнению с **Ac -11b + человеческий IL- 2**.

Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с применением критерия множественных сравнений Тьюки.

Частота IA-IE (MHCII)⁺ антигенпрезентирующих клеток для Ly-6C⁺ антигенпрезентирующих клеток

		Опухоль	
Группа		Введенная, правый бок	Не введенная, левый бок
4	Средняя (%)	69.63	35.05
	SEM (%)	4.06	6.15
	N	3	2
Ac -11b	Средняя (%)	70.5	24.8
	SEM (%)	10.91	1.4
	N	3	2
13h	Средняя (%)	94.77	95.6
	SEM (%)	4.48	3.01
	N	3	3
Ac -11b + человеческий IL- 2	Средняя (%)	66.3†	45.25
	SEM (%)	1.47	29.45
	N	3	2
13h+ человеческий IL- 2	Средняя (%)	95.75	77.4
	SEM (%)	2.75	16.69
	N	2	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, Введенные опухоли: †p = 0.049 по сравнению с **13h**. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с применением критерия множественных сравнений Тьюки.

Частота CD8⁺ Т клеток для CD3⁺ Т клеток

		Опухоль	
Группа		Введенная, правый бок	Не введенная, левый бок
4	Средняя (%)	29.23	29
	SEM (%)	1.32	0.2
	N	3	2
Ac -11b	Средняя (%)	29	28.55
	SEM (%)	1.10	2.05
	N	3	2
13h	Средняя (%)	23.93	26.33
	SEM (%)	1.43	2.04
	N	3	3
Ac -11b + человеческий IL- 2	Средняя (%)	38.83†, ‡, ††	35
	SEM (%)	2.21	1.2
	N	3	2
13h+ человеческий IL- 2	Средняя (%)	41.45†, ‡, ††	48.53†, ‡, ††
	SEM (%)	2.75	3.93
	N	2	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, Введенные опухоли:

†p<0.02 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p<0.02 по сравнению с **4**, ††p<0.001 по сравнению с **13h**, Невведенные опухоли: †p = 0.0085 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p = 0.0096 по сравнению с **4**, ††p = 0.0025 по сравнению с **13h**. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с применением критерия множественных сравнений Тьюки.

Частота Ly-6C⁺ Т клеток для CD8⁺ Т клеток

		Опухоль	
Группа		Введенная, правый бок	Не введенная, левый бок
4	Средняя (%)	53.7	48
	SEM (%)	2.06	3.3

	N	3	2
Ac -11b	Средняя (%)	45.77	35.25
	SEM (%)	3.47	0.75
	N	3	2
13h	Средняя (%)	49.1	50.4
	SEM (%)	6.03	5.56
	N	3	3
Ac -11b + человеческий IL- 2	Средняя (%)	56.17	54.8
	SEM (%)	2.03	2.8
	N	3	2
13h+ человеческий IL- 2	Средняя (%)	68.35†	68.17†, ‡, ††
	SEM (%)	3.75	1.57
	N	2	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, Введенные опухоли: †p = 0.024 по сравнению с **Ac -11b**, Невведенные опухоли: †p = 0.0029 по сравнению с **Ac -11b**, ‡p = 0.039 по сравнению с **4**, ††p = 0.042 по сравнению с **13h**. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с применением критерия множественных сравнений Тьюки.

Частота CD4⁺ Т клеток для CD3⁺ Т клеток

		Опухоль	
Группа		Введенная, правый бок	Не введенная, левый бок
4	Средняя (%)	69.1	69.25
	SEM (%)	1.31	0.05
	N	3	2
Ac -11b	Средняя (%)	69.57	69.8
	SEM (%)	1.17	2.3
	N	3	2
13h	Средняя (%)	73.23	70.27
	SEM (%)	1.09	1.45
	N	3	3
Ac -11b +	Средняя	58.9†, ‡, ††	62.45

человеческий IL- 2	(%)		
	SEM (%)	2.16	1.15
	N	3	2
13h+ человеческий IL- 2	Средняя (%)	54.5 ^{†, ‡, ††}	48.5 ^{†, ‡, ††, ‡‡}
	SEM (%)	3	3.27
	N	2	3

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, Введенные опухоли: [†]p<0.009 по сравнению с **Ac -11b**, [‡]p<0.02 по сравнению с **4**, ^{††}p<0.002 по сравнению с **13h**, невведенные опухоли: [†]p = 0.0021 по сравнению с **Ac -11b**, [‡]p = 0.0025 по сравнению с **4**, ^{††}p = 0.0009 по сравнению с **13h**, ^{‡‡}p = 0.022 по сравнению с **Ac -11b** + человеческий IL- 2. Значимость определяли посредством однофакторного дисперсионного анализа с последующими множествами сравнений с применением ретроспективного анализа с применением критерия множественных сравнений Тьюки.

Пример 16: Проточно-цитометрическое профилирование периферической крови

Исследование проводили на самках мышей BALB/C в возрасте 9 -11 недель на день инокуляции опухоль. Мышам имплантировали 5×10^5 клеток опухоли CT26 в правый задний бок. Когда вводимые опухоли вырастали до объема средней опухоли $\sim 80 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в группы лечения (день 0) и вводили им либо одну внутривенную дозу в день 0 и одну внутривенную дозу в день 6 200 мкл контрольного буфера, одну внутривенную дозу в День 0 и одну внутривенную дозу в День 6 200 мкл из расчета на 60 мкг 16, однократную внутриопухолевую инъекцию 50 мкл 12с в День 0, либо комбинацию одной внутривенной дозы в День 0 и одной внутривенной дозы в День 6 200 мкл из расчета на 60 мкг 16 и однократную внутриопухолевую инъекцию 50 мкл 12с в День 0. Гидрогели вводили в виде суспензий в буферном буфере РТР. У мышей брали кровь через 4 дня после рандомизации для стимуляции *in vitro* и проточной цитометрии (FACS). Кровь стимулировали лейкоцитарным коктейлем активации с помощью BD GolgiPlug™ (BD Biosciences) в течение 5 часов в увлажненном инкубаторе с CO₂ при 37 °C, затем обрабатывали для FACS. Клетки промывали буфером FACS, супернатанты удаляли и клетки ресуспендировали в буфере FACS

с 1 мкг/мл Fc-Block и инкубировали при 4 °C в течение 10 минут в темноте. Смеси антител к поверхностным маркерам в буфере FACS добавляли к каждому образцу и образцы инкубировали в темноте при 4 °C в течение 30 минут. Добавляли буфер для лизиса эритроцитов (Bio-gems) и клетки дополнительно инкубировали при 4 °C в течение 10 минут. Клетки дважды промывали буфером FACS, затем фиксировали и пермеабелизировали в течение 30 минут при комнатной температуре с помощью буфера Fix/Perm (eBioscience). Клетки дважды промывали буфером для пермеабелизации и окрашивали внутриклеточными антителами в буфере для пермеабелизации в течение 60 минут при комнатной температуре. Клетки дважды промывали в буфере FACS и получали в присутствии 123count Ebeads (eBioscience).

Краткое описание антител, применяемых для профилирования FACS

Маркеры	Флюорофор	Клон	Изотип
CD45	BV711	30- F11	Крысиный IgG2b, κ
CD3	BUV395	17A2	Крысиный IgG2b, κ
CD4	BUV737	GK1.5	Крысиный IgG2b, κ
CD8	FITC	53-6.7	Крысиный IgG2a, κ
CD25	BV510	PC61	Крысиный IgG1, λ
CD335	BV605	29A1.4	Крысиный IgG2a, κ
CD44	BV421	IM7	Крысиный IgG2b, κ
Ly6C	BV785	HK1.4	Крысиный IgG2c, κ
CTLA4	PE	UC10-4B9	Armenian Hamster IgG
FoxP3	PerCP-Cy 5.5	FJK -16S	Крысиный IgG2a, κ
TNF- α	APC	MP6-XT22	Крысиный IgG1, κ
IFN- g	PE-Cy7	XMG1.2	Крысиный IgG1, κ
GranzymeB	PE- eф610	NGZB	Крысиный IgG2a, κ
Жизнь / смерть	efluo780	NA	NA

После сбора данные FACS были проанализированы с помощью FlowJo версии 10.6.1. Компенсацию корректировали цифровым способом с использованием шариков, окрашенных отдельными антителами, клеток, окрашенных отдельными антителами, и контрольных значений флуоресценции минус один (FMO). CD8⁺ Т-клетки определяли с использованием следующей стратегии гейтинга: FSC- A/SSC- А клетки/FSC- H/FSC- А Singlets/LiveDead⁻ /CD45⁺/CD8⁺. Эта схема гейтирования использовалась для одновременного гейтирования CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, дополнительные анализы подтвердили, что эти клетки совместно экспрессируют CD3 и являются Т-клетками.

Результаты:

Частота CD8⁺ Т клеток периферической крови в клетках CD45⁺:

Группа	Буферный контроль	16	12c	12c + 16
N	4	4	4	4
Средняя	4.77	8.51	3.52	13.45
SEM	1.1	1.37	0.2691	1.664
P- значение по сравнению с контролем	NA	.051	.484	<u><.001</u>
P- значение по сравнению с 16	.051	NA	<u>.014</u>	<u>.014</u>
P- значение по сравнению с 12c	.484	<u>.014</u>	NA	<u><.001</u>

Согласно этому анализу комбинация 12c + 16 показала значительно более высокую частоту CD8⁺ Т-клеток в крови в пределах CD45⁺ клеток (средняя: 13,45%) по сравнению с лечением буферным контролем (средняя: 4,77%) или обработкой 16 отдельно (средняя: 8.51%) или 12c отдельно (средняя: 3.52%). Обработка 16 индуцировала приблизительно 1,78-кратное увеличение процента CD8⁺ Т-клеток в общем количестве CD45⁺-клеток по сравнению с обработкой

контрольным буфером. Обработка 12с + 16 индуцировала приблизительно 2,81-кратное увеличение процента CD8+ Т-клеток в общем количестве CD45+ клеток по сравнению с обработкой контрольным буфером. Обработка 12с + 16 индуцировала приблизительно 3,82-кратное увеличение процента CD8+ Т-клеток от общего количества CD45+ клеток по сравнению с обработкой 12с отдельно.

Пример 17: In vivo PK исследование плазмы и концентрации резиквимода и фармакодинамических эффектов на экспрессию гена моноклеарных клеток периферической крови (PBMC)

Исследование проводилось на самках мышей BALB/C в возрасте 6-8 недель на день инокуляции опухоли. Мышам имплантировали 5×10^5 клеток опухоли CT26 в правый бок. Когда опухоли вырастали до среднего объема опухоли $\sim 104 \text{ мм}^3$, мышей случайным образом распределяли по группам лечения (день 0). На следующий день после рандомизации животные получали либо однократную внутриопухолевую инъекцию 10 мкг резиквимода 4 (растворенного в 50 мкл 10 мМ сукцината, 90,0 мг/мл дигидрата трегалозы, pH 5,0), либо гидрогель 13i в виде однократной внутриопухолевой дозы в объеме инъекции 50 мкл. Гидрогели вводили в виде суспензий в буфере РТР. В определенные моменты времени (0 часов, 6 часов, 22 часа и 72 часа после начала лечения) 5 мышей на группу были умерщвлены, и либо готовили плазму после забора крови, либо выделяли PBMC. Необработанных животных, несущих опухоль, умерщвляли в момент времени 0 часов, чтобы они служили в качестве необработанного контроля для оценки генной экспрессии PBMC. Опухоль вырезали, взвешивали и быстро замораживали. Образцы плазмы подвергли дальнейшей обработке методом твердофазной экстракции для определения концентрации резиквимода методом LC- MS/MS.

Вырезанные образцы опухоли (массой от 150 до 300 мг) размораживали и гомогенизировали в присутствии 1 мл насыщенного КОН в смеси этанол/вода (9/1 об./об.) с помощью гомогенизатора FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, Eschwege) с использованием немного измененного протокола производителя (охлаждение сухим льдом, 2 раза по 40 секунд со скоростью 6 м/с). Полученный клеточный

лизат дополнительно инкубировали при 37 °C в течение 15 часов. После инкубации растворенные образцы встряхивали и разводили в плазме 1: 10 000. Эти образцы были обработаны как описано выше и отправлены на анализ LC- MS для определения концентрации резиквиода. Количество резиквиода в образце опухоли рассчитывали с использованием коэффициента разведения и определенной массы опухоли.

Для выделения PBMC приблизительно 600 мкл цельной крови было собрано посредством сердечной пункции. Собранную цельную кровь от каждой отдельной мыши разбавляли 1: 1 предварительно нагретым PBS с добавлением 2% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Затем равный объем Histopaque-1083 был добавлен в новую стерильную коническую пробирку на 15 мл, где разведенная цельная кровь была нанесена на Histopaque-1083. Затем смесь центрифугировали при 400 g в течение 30 минут. Верхний слой плазмы удаляли, а белый полупрозрачный промежуточный слой (мононуклеарные клетки) осторожно переносили в новую стерильную центрифужную пробирку. Затем мононуклеарные клетки промывали PBS с добавлением 2% FBS и затем центрифугировали при 250 g в течение 10 минут. После этого клетки лизировали 2 мл лизисного буфера аммония-хлорид-калий (ACK) (Gibco) в течение 5 минут при комнатной температуре, чтобы избавиться от красных кровяных телец, следуя инструкциям производителя. Затем клетки дважды промывали PBS с добавлением 2% FBS и центрифугировали при 250 g в течение 10 минут. Затем супернатант удаляли, осадок клеток PBMC лизировали в буфере RLT (Qiagen) и хранили при - 80 °C перед тем, как приступить к экстракции и выделению РНК.

Лизаты из необработанных контрольных образцов и 6-часовых обработанных образцов размораживали и РНК выделяли с помощью набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN) в соответствии с рекомендациями производителя. После первой стадии промывки колонки ДНК расщеплялась непосредственно на колонке с использованием набора ДНКаз, не содержащего РНКзу (TIANGEN), в соответствии с рекомендациями производителя. РНК элюировали водой, свободной от РНКзы. Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop (ThermoFisher), а затем доводили до 200 нг/мл водой, свободной от РНКзы.

Качество РНК оценивали с помощью прибора NanoDrop (ThermoFisher). Концентрации всех образцов РНК составляли > 100 нг/мкл, и было подтверждено, что соотношение A_{260}/A_{280} близко или больше 2, что делает пригодным для последующего анализа qPCR. 2 мкг РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с использованием набора RT2 First Strand Kit (QIAGEN). Обратную транскрипцию проводили с использованием случайных праймеров, 10 mM dNTP смеси и ингибитора РНКазы (TIANGEN). Обратную транскрипцию выполняли со следующими стадиями термической обработки: 25 °C в течение 10 минут, 37 °C в течение 120 минут, 55 °C в течение 5 минут. 200 нг кДНК использовали для количественной ПЦР с использованием набора RT² SYBR Green ROX qPCR Master mix (2X) (QIAGEN) в соответствии с рекомендациями производителя. Наборы зондов, используемые для реакций количественной ПЦР, были следующими:

Обозначение гена	№ по каталогу
<i>Il1a</i>	PPM03010F
<i>Ccl3</i>	PPM02949F
<i>Il1b</i>	PPM03109F
<i>Cxcl2</i>	PPM02969F
<i>Ccl2</i>	PPM03151G
<i>Ccl4</i>	PPM02948F
<i>Il10</i>	PPM03017C
<i>Ifna4</i>	PPM03549E
<i>Cxcl1</i>	PPM03058C
<i>Cxcl10</i>	PPM02978E
<i>Tnf</i>	PPM03113G
<i>B2m</i>	PPM03562A
<i>Ubc</i>	PPM03450A
<i>Gapdh</i>	PPM02946E

Пороговые значения цикла (СТ) собирали с использованием 384-луночной платформы ABI-7900H системы qPCR в реальном времени (Applied Biosystems). *B2M*, *Ubb* и *GAPDH* использовали в качестве контрольных домашних генов. Данные представлены как среднее значение $2^{-\Delta\Delta CT}$ для каждой обработки. Значения $2^{-\Delta\Delta CT}$ рассчитывали по следующей формуле:

$$2^{-\Delta\Delta CT} = 2^{-(\Delta CT(\text{обработанный}) - \Delta CT(\text{необработанный}))}$$

ΔCT (обработанный) = CT (обработанный) - CT (средний обработанный домашний), где CT (обработанный) = CT представляющего интерес гена в трех экземплярах образца в группе лечения, и CT (обработанный домашний) = общий средний CT домашних генов *B2M*, *UBB* и *GAPDH* из одного и того же образца в трех экземплярах в одной экспериментальной группе.

ΔCT (необработанный) = CT (необработанный) - CT (необработанный домашний), где CT (необработанный) = среднее значение CT необработанных трипликатов в один и тот же момент времени в качестве CT (обработанного) компаратора, и CT (необработанный домашний) = Суммарный средний CT домашних генов *B2M*, *UBB* и *GAPDH* необработанных трипликатов.

Для каждого гена анализировали 3 технических повтора для каждого биологического репликата. Неопределенные значения CT технического репликата записывали как нулевые значения ΔCT . Всего было оценено 4-5 биологических репликатов.

Результаты:

Концентрация резиквиода в образцах плазмы

		Время (часы)			
		0	6	22	72
Группа		Резиквимод (пг/мл)			
4	Средняя	210,000	360	22	14†

	SD	49,000	190	7	NC
	N	5	5	5	5
	CV%	23	52	33	NC
13i	Средняя	280	230	200	180
	SD	130	49	46	31
	N	5	5	5	5
	CV%	47	22	23	17

SD = стандартное отклонение, CV% = коэффициент вариации, N = размер образца, NC = не вычисляемо, ND = не определено. † 4/5 образцов <LLOQ

Содержание резиквимода в опухолях после полного высвобождения из гидрогеля:

	Время (часы)	
Группа	0 ч	72 ч
13i	8.2 ± 2.3 мкг (n = 5)	8.2 ± 1.5 мкг (n = 5)

Генная экспрессия РВМС (6 часы после лечения):

Ген		4	13i	Кратное изменение (4/13i)
<i>Il1a</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	0.41	0.23	1.78
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.26	0.11	
	N	4	5	
<i>Ccl3</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	1.43†	0.87	1.64
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.09	0.18	
	N	4	5	
<i>Il1b</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	3.71†	0.47	7.92
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	1.12	0.27	
	N	4	5	
<i>Cxcl2</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	35.37	5.50	6.43
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	17.41	5.21	

	N	4	5	
<i>Ccl2</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	6.75	2.39	2.82
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	2.90	0.57	
	N	4	5	
<i>Ccl4</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	1.31	0.75	1.74
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.35	0.27	
	N	4	5	
<i>Il10</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	2.77†	1.21	2.29
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	0.51	0.24	
	N	4	5	
<i>Ifna4</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	2.97	0.15	20.48
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	2.35	0.04	
	N	4	5	
<i>Cxcl1</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	7.41	0.64	11.54
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	6.41	0.39	
	N	4	5	
<i>Cxcl10</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	45.38	2.12	21.41
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	34.14	0.86	
	N	4	5	
<i>Tnf</i>	Средняя (2 ^{ΔΔCT})	4.64	1.04	4.45
	SEM (2 ^{ΔΔCT})	1.91	0.47	
	N	4	5	

SEM = стандартная ошибка среднего, N = размер образца, †двухсторонний $p < 0.05$ по сравнению с 4. Значимость определяли с помощью непарного непараметрического критерия Стьюдента.

Аббревиатуры

AcOH	Уксусная кислота
AUC	Площадь под кривой
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
экв.	эквиваленты
EtOH	этанол
Fmoc	флуоренилметилоксикарбонил
HOBt	1-гидроксibenзотриазол
HOSu	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IV	внутривенно
LC- MS	Жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией
LPLC	жидкостная хроматография низкого давления
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NHS	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
NMP	<i>N</i> -Метил- 2-пирролидон
PBST	физиологический раствор с фосфатным буфером с Tween 20
PE	полиэтилен
PEG	поли(этиленгликоль)
PK	фармакокинетика/с
PMM	поли(метилметакрилат)
PTP	5 мМ фосфат, 90 г/л дигидрата трегалозы, 0.2 % Pluronic F-68, рН 7.4
PyBOP	бензотриазол -1- ил-окситрипирролидинфосфония гексафторфосфат
RP- HPLC	обращённо-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
RP-LPLC	обращённо-фазовая жидкостная хроматография низкого давления
r.t.	Комнатная температура
SC	Подкожно
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
Tween 20	полиэтиленгликоль сорбитан монолаурат
UHPLC	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
UPLC	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
UPLC- MS	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией

Формула изобретения

1. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный конъюгат является нерастворимым в воде и содержит фрагмент-носитель Z , с которым один или более фрагментов $-L^2-L^1-D$ конъюгированы, где

каждый $-L^2$ индивидуально представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент,

каждый $-L^1$ индивидуально представляет собой линкерный фрагмент, с которым $-D$ обратимо и ковалентно конъюгирован, и

каждый $-D$ индивидуально представляет собой агонист паттерн-распознающего рецептора.

2. Конъюгат по п. 1, где $-D$ выбран из группы, состоящей из агонистов Толл-подобного рецептора (TLR), NOD-подобных рецепторов (NLR), RIG-I-подобных рецепторов, цитозольных ДНК сенсоров, STING и рецепторов ароматических углеводов (AhR).

3. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где все фрагменты $-D$ конъюгата являются идентичными.

4. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 3, где конъюгат содержит более чем один тип $-D$.

5. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 4, где $-D$ представляет собой агонист Толл-подобного рецептора.

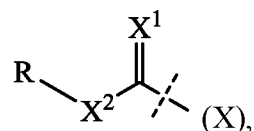
6. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 5, где $-D$ представляет собой агонист TLR7/8.

7. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 -6, где -D представляет собой резиквимод.

8. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 5, где -D представляет собой агонист TLR7.

9. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 5 или 8, где -D представляет собой имиквимод.

10. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 9, где $-L^1$ имеет формулу (X)



где

пунктирная линия показывает присоединение атома азота аминной функциональной группы -D,

$=\text{X}^1$ выбран из группы, состоящей из $=\text{O}$, $=\text{S}$ и $=\text{N}$,

$-\text{X}^2$ выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{N}-$,

$-\text{R}$ представляет собой C_{1-50} алкил, где C_{1-50} алкил необязательно прерывается одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-\text{T}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z1a})-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})-$, $-\text{OC}(\text{OR}^{z1})(\text{R}^{z1a})-$, $-\text{N}(\text{R}^{z1})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1a})-$, и $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})-$, и где C_{1-50} алкил необязательно замещен одним или более $-\text{R}^{z2}$,

каждый Т независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробикациклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила, где каждый Т независимо необязательно замещен одним или более -R^{z2}, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R^{z2} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо (=O), -COOR^{z3}, -OR^{z3}, -C(O)R^{z3}, -C(O)N(R^{z3}R^{z3a}), -S(O)₂N(R^{z3}R^{z3a}), -S(O)N(R^{z3}R^{z3a}), -S(O)₂R^{z3}, -S(O)R^{z3}, -N(R^{z3})S(O)₂N(R^{z3a}R^{z3b}), -SR^{z3}, -N(R^{z3}R^{z3a}), -NO₂, -OC(O)R^{z3}, -N(R^{z3})C(O)R^{z3a}, -N(R^{z3})S(O)₂R^{z3a}, -N(R^{z3})S(O)R^{z3a}, -N(R^{z3})C(O)OR^{z3a}, -N(R^{z3})C(O)N(R^{z3a}R^{z3b}), -OC(O)N(R^{z3}R^{z3a}) и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый -R^{z1}, -R^{z1a}, -R^{z3}, -R^{z3a}, и -R^{z3b} независимо выбран из группы, состоящей из -H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

где -L¹ замещен по меньшей мере одним -L², и где -L¹ необязательно дополнительно замещен.

11. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где =X¹ выбран из группы, состоящей из =O и =N.

12. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10 или 11, где =X¹ представляет собой =O.

13. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10 или 11, где =X¹ представляет собой =N.

14. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 10 -13, где -X² выбран из группы, состоящей из -O- и -N-.

15. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 10 -14, где $-X^{2-}$ представляет собой $-O-$.

16. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 10 -14, где $-X^{2-}$ представляет собой $-N-$.

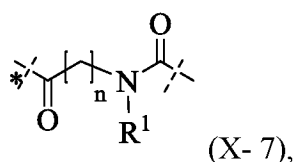
17. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 10 -16, где $-R$ представляет собой C_{1-20} алкил, где C_{1-20} алкил необязательно прерывается одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{z1})-$, $-S(O)_2N(R^{z1})-$, $-S(O)N(R^{z1})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-S-$, $-N(R^{z1})-$, $-OC(OR^{z1})(R^{z1a})-$, $-N(R^{z1})C(O)N(R^{z1a})-$ и $-OC(O)N(R^{z1})-$, и где C_{1-20} алкил необязательно замещен одним или более $-R^{z2}$,

каждый $-R^{z1}$, и $-R^{z1a}$ независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, 8 -11-ти членного гетеробифенила, где каждый T независимо необязательно замещен одним или более $-R^{z2}$, которые являются одинаковыми или различными,

каждый $-R^{z2}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

18. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 -17, где $-L^1$ имеет формулу (X- 7)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота аминной функциональной группы –D, атом азота которой вместе с –(C=O)– образует амидную связь,

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к –L²–,

–R¹ выбран из группы, состоящей из – H, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила, и

n представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

19. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где n = 1.

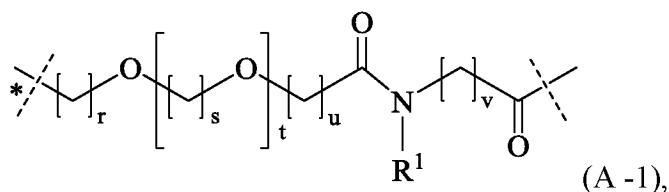
20. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18 или 19, где –R¹ представляет собой – H.

21. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 -20, где –L²–представляет собой спейсерный фрагмент.

22. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 21, где –L²–представляет собой C₁₋₂₀ алкильную цепь, которая необязательно прервана одной или более группами, независимо выбранными из –O–, –T– и –C(O)N(R^{y1})–, и где C₁₋₂₀ алкильная цепь необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из –OH, –T и –C(O)N(R^{y6}R^{y6a}), где –R^{y1}, –R^{y6}, –R^{y6a} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁₋₄ алкила, и где T выбран из

группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-ти членного гетероцикла, 8-11-ти членного гетеробикалика, 8-30-ти членного карбополицикла и 8-30-ти членного гетерополицикла.

23. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 22, где $-L^2$ имеет формулу (A -1)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к $-L^1$,

неотмеченная пунктирная линия показывает присоединение к Z,

r выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

s выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

t выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

u выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10,

v выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, и

$-R^1$ выбран из группы, состоящей из - H, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкенила и C_{1-10} алкинила.

24. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 23, где r = 1.

25. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по п. 23 или 24, где $s = 2$.
26. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23 - 25, где $t = 2$.
27. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23 - 26, где $u = 1$.
28. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23 - 27, где $v = 2$.
29. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23 - 28, где $-R^1$ представляет собой - H.
30. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 29, где Z представляет собой гидрогель.
31. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 30, где Z основан на ПЭГ или представляет собой гидрогель на основе гиалуроновой кислоты.
32. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 31, где Z представляет собой гидрогель на основе ПЭГ.
33. Фармацевтическая композиция, содержащая один или более конъюгатов или их фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1 - 32 и по меньшей мере одно вспомогательное вещество.
34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где фармацевтическая композиция содержит одно или более дополнительных лекарственных средств.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, где одно или более дополнительных лекарственных средств выбраны из группы, состоящей из цитотоксических/химиотерапевтических средств, ингибиторов или антагонистов иммунной контрольной точки, агонистов иммунной контрольной точки, мультиспецифических лекарственных средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), радионуклеотидов или нацеленных радионуклеотидных терапевтических средств, ингибиторов репарации повреждения ДНК, ингибиторов метаболизма опухоли, агонистов паттерн-распознающих рецепторов, ингибиторов протеинкиназы, агонистов хемокиновых и хемоаттрактантных рецепторов, антагонистов хемокина и хемокиновых рецепторов, агонистов цитокиновых рецепторов, агонистов рецепторов смерти, антагонистов CD47 или SIRP α , онколитических лекарственных средств, преобразующих сигнал белков, эпигенетических модификаторов, опухолевых пептидов или противоопухолевых вакцин, ингибиторов белка теплового шока (HSP), протеолитических ферментов, убиквитиновых и протеасомных ингибиторов, антагонистов молекул адгезии, и гормонов, включая гормональные пептиды и синтетические гормоны.

36. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 32 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 33 - 35 для применения в качестве лекарственного средства.

37. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 32 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 33 - 35 для применения для лечения нарушения пролиферации клеток.

38. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по п. 37, где нарушение пролиферации клеток представляет собой рак.

39. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по п. 37 или 38, где рак выбран из группы, состоящей из жидких опухолей, солидных опухолей и лимфом.

40. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по п. 39, где солидная опухоль или лимфома выбраны из группы, состоящей из рака губ и полости рта, рака полости рта, рака печени/печеночноклеточного рака, первичного рака печени, рака легкого, лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, рака кожи, интраокулярной меланомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с первичной латентностью, синдрома множественной эндокринной неоплазии у детей, фунгоидного микоза, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака паращитовидных желёз, феохромобластомы, опухоли гипофиза, аденокарциномы, связанных со СПИДом злокачественных новообразований, рака анального канала, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга и нервной системы, рака молочной железы, аденомы бронха/карциноида, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной гоноцитомы, внепечёночного рака желчного протока, рака желчного пузыря, желудочного рака (желудка), гестационной трофобластической опухоли, рака головы и шеи, гипотиреоидного рака, карциномы островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), рака почки/почечно-клеточного рака, рака гортани, плеврально-клеточной бластомы, рака предстательной железы, переходного-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, ретинобластомы, рака слюнных желёз, саркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, рака мочеполовой системы, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, опухоли Вильмса и холангиокарциномы.

41. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 37 - 40, где указанный конъюгат или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят интратуморально.

42. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 37 - 41, где лечение нарушения

пролиферации клеток в дополнение к введению конъюгата, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции включает введение по меньшей мере одного противоракового терапевтического средства.

43. Конъюгат или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения по п. 42, где по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цитотоксических/хемотерапевтических средств, ингибиторов или антагонистов иммунной контрольной точки, агонистов иммунной контрольной точки, мультиспецифических лекарственных средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), радионуклеотидов или нацеленных радионуклеотидных терапевтических средств, ингибиторов репарации повреждения ДНК, ингибиторов метаболизма опухоли, агонистов паттерн-распознающих рецепторов, ингибиторов протеинкиназы, агонистов хемокиновых и хемоаттрактантных рецепторов, антагонистов хемокина и хемокиновых рецепторов, агонистов цитокиновых рецепторов, агонистов рецепторов смерти, антагонистов CD47 или SIRP α , онколитических лекарственных средств, преобразующих сигнал белков, эпигенетических модификаторов, опухолевых пептидов или противоопухолевых вакцин, ингибиторов белка теплового шока (HSP), протеолитических ферментов, убиквитиновых и протеасомных ингибиторов, антагонистов молекул адгезии, и гормонов, включая гормональные пептиды и синтетические гормоны.

44. Способ лечения пациента, страдающего от нарушения пролиферации клеток, включающий стадию введения эффективного количества одного или более конъюгатов или их фармацевтически приемлемых солей по любому из пп. 1 - 32 или фармацевтической композиции по любому из пп. 33 - 35 указанному пациенту.

45. Способ по п. 44, где нарушение пролиферации клеток представляет собой рак.

46. Способ по п. 45, где рак выбран из группы, состоящей из жидких опухолей, солидных опухолей и лимфом.

47. Способ по п. 46, где солидная опухоль или лимфома выбраны из группы, состоящей из рака губ и полости рта, рака полости рта, рака печени/печеночноклеточного рака, первичного рака печени, рака легкого, лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, рака кожи, интраокулярной меланомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с первичной латентностью, синдрома множественной эндокринной неоплазии у детей, фунгоидного микоза, рака придаточных пазух носа и полости носа, рака носоглотки, нейробластомы, рака ротоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака парашитовидных желёз, феохромобластомы, опухоли гипофиза, аденокарциномы, связанных со СПИДом злокачественных новообразований, рака анального канала, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, рака головного мозга и нервной системы, рака молочной железы, аденомы бронха/карциноида, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной гоноцитомы, внепечёночного рака желчного протока, рака желчного пузыря, желудочного рака (желудка), гестационной трофобластической опухоли, рака головы и шеи, гипоглоточного рака, карциномы островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), рака почки/почечно-клеточного рака, рака гортани, плеврального бластомы, рака предстательной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, ретинобластомы, рака слюнных желёз, саркомы, синдрома Сезари, рака тонкой кишки, рака мочеполовой системы, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, опухоли Вильмса и холангиокарциномы.

48. Способ по любому из пп. 44 - 47, где один или более конъюгатов или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтическую композицию вводят интратуморально.