(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191914 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.04

(22) Дата подачи заявки
2020.01.08

(51) Int. Cl. ***A61K 47/68*** (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/61 (2017.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)

(54) БЕССЛЕДНЫЕ ЛИНКЕРЫ И ИХ БЕЛОК-КОНЪЮГАТЫ

(31) **16/243,020; PCT/US2019/012786; 62/872,229; 62/937,721**
(32) **2019.01.08; 2019.01.08; 2019.07.09; 2019.11.19**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/012798**
(87) **WO 2020/146541 2020.07.16**
(88) **2020.08.13**

(71) Заявитель:
РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хан Эми (US)

(74) Представитель:
Безрукова О.М. (RU)

(57) В изобретении представлены соединения, включающие бесследные линкеры, их белковые конъюгаты и их композиции. Также в изобретении представлены способы лечения заболеваний, нарушений или состояний и/или управления их симптомами, которые ассоциируются с воспалительными заболеваниями и аутоиммунными заболеваниями, которые также ассоциируются с глюкокортикоидным рецептором, глюкокортикоидным связыванием и/или сигнализацией глюкокортикоидного рецептора, включающие введение соединений или нагрузок посредством бесследных линкер-нагрузок и их белковых конъюгатов.

202191914 A1

202191914 A1

БЕССЛЕДНЫЕ ЛИНКЕРЫ И ИХ БЕЛКОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет относительно Предварительной заявки Соединенных Штатов Америки № 62/872,229, поданной 9 июля 2019 года; Предварительной заявки Соединенных Штатов Америки № 62/937,721, поданной 19 ноября 2019 года; Патентной заявки PCT № PCT/US2019/012786 под названием "Стероиды и их конъюгаты на основе антител", которая была подана 8 января 2019 года; и Патентной заявки США № 16/243,020 под названием "Стероиды и их конъюгаты на основе антител", которая была подана 8 января 2019 года. Содержание каждой приоритетной патентной заявки включается в настоящий документ посредством ссылки полностью для всех целей.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Здесь представлены новые бесследные линкеры и их белковые конъюгаты, а также способы лечения различных заболеваний, нарушений и состояний, включающие введение соединений или нагрузок посредством бесследных линкеров-нагрузок и их белковых конъюгатов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) представляет собой антитела, которые ковалентно связаны с биологически активными низкомолекулярными лекарственными средствами, часто называемыми нагрузками, объединяя таким образом направленную специфичность антител с механизмом действия и активностью низкомолекулярных лекарственных средств. Терапевтическая полезность конъюгатов антитело-лекарственное средство была подтверждена в лечении рака и в настоящее время является одним из важных объектов исследований. ADCETRIS® (бентруксимаб ведотин) и KADCYLA® (адо-трастузумаб эмтанзин) представляет собой конъюгаты антитело-лекарственное средство, одобренные для лечения определенных типов рака, и в настоящее время проводятся клинические исследования нескольких других конъюгатов антитело-лекарственное средство.

[0004] Глюкокортикоиды (ГК) представляет собой низкомолекулярные стероиды, которые связываются с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и применяются в противовоспалительной и иммуносуппрессивной терапиях. Тем не менее, из-за повсеместной экспрессии глюкокортикоидных рецепторов во многих типах клеток, недостатком лечения с применением глюкокортикоидов является токсичность для

большинства органных систем. Таким образом, существует необходимость как в новых глюкокортикоидах, так и в новых терапиях, которые минимизируют побочные действия, связанные с введением глюкокортикоидов, особенно побочные действия, которые связаны с активацией глюкокортикоидных рецепторов в клетках, не являющихся мишенями. В настоящем описании изобретения предложены решения для указанных выше потребностей, а также других неудовлетворенных потребностей в отрасли, к которой относится настоящее изобретение. В настоящее изобретение включены конъюгаты антитело-лекарственное средство, содержащие глюкокортикоидные нагрузки.

[0005] X рецептор печени (LXR) включает LXRα и LXRβ , которые представляют собой лиганд-зависимые транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов, участвующих в гомеостазе холестерина, липидов и глюкозы, воспалении и врожденном иммунитете. LXRα высоко экспрессируется в печени, кишечнике, подкожно-жировой клетчатке и дифференцированных макрофагах, а LXRβ экспрессируется повсеместно. LXR имеют различные биологические функции, включая (i) стимулирование экспрессии транспортеров холестерина, например, ABCA1 и ABCG1, оба из которых опосредуют эффлюкс холестерина из клеток; и (ii) негативное регулирование экспрессии воспалительного гена макрофагов посредством репрессии активации NF-kB. Также определено, что LXR играют роль в развитии атеросклероза, пролиферативных нарушений, нейродегенеративных нарушений и воспаления. Разработка конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), содержащих модуляторы LXR, сделала бы возможной мишень-специфическую модуляцию LXR, что позволило бы избежать побочных действий, вызываемых нецелевой модуляцией LXR. Более того, такие конъюгаты обеспечили бы улучшенную модуляцию биологических мишеней, улучшенную биодоступность и улучшенное терапевтическое окно. В связи с этим остается потребность в эффективном лечении, например, нарушений метаболизма с использованием низкомолекулярных конъюгатов антитело-лекарственное средство модуляторов LXR.

[0006] Линкеры ковалентно связывают нагрузку, например, низкомолекулярное терапевтическое средство конъюгата антитело-лекарственное средство, с антителом. Значительная сложность в создании линкеров заключается в поиске групп, которые обеспечивают стабильное прикрепление нагрузки к антителу во время хранения, приготовления препарата, введения и циркуляции в плазме пациента, а также эффективное высвобождение при связывании антитела с его мишенью, которые обеспечивают легко достижимое конъюгирование с нагрузкой в условиях синтеза и которые обеспечивают

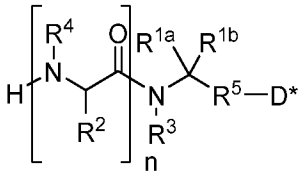
высвобождение выбранной нагрузки без изменений структуры. В настоящее время сохраняется потребность в линкерах, которые обладают этими и другими свойствами.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Здесь представлены новые бесследные линкеры и их белковые конъюгаты, а также способы лечения различных заболеваний, нарушений и состояний, включающие введение соединений или нагрузок посредством бесследных линкеров-нагрузок и их белковых конъюгатов. В настоящее изобретение включены линкеры, которые связываются с гидроксильной группой нагрузки и обеспечивают высвобождение нагрузки в соответствующих условиях с сохранением гидроксильной группы.

[0008] Здесь представлены соединения, композиции и способы, полезные для лечения, например, воспалительных заболеваний и аутоиммунных нарушений или контроля симптомов любых заболеваний, нарушений или состояний, ассоциирующихся с глюкокортикоидным рецептором, глюкокортикоидным связыванием и/или сигнализацией глюкокортикоидного рецептора, и/или дислипидемии, нарушения метаболизма, воспаления или нейродегенеративного заболевания у субъекта.

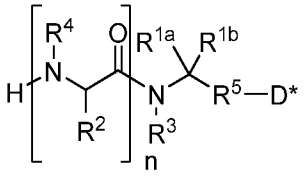
[0009] В одном варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы I:



или их фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8 членный гетероциклил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $N\mathbf{R^6}$ или сера; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или

алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

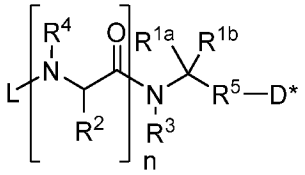
[0010] В одном варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $N\mathbf{R^6}$ или сера; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

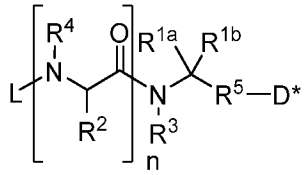
[0011] В другом варианте осуществления здесь представлены линкер-нагрузки, имеющие структуру Формулы II:



или их фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой

алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; **R**^{2} представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R**^{2} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R**^{3} представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R**^{3} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{1a} или **R**^{2}, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; **R**^{4} представляет собой водород или алкил; **R**^{5} представляет собой кислород, N**R**^{6} или сера; **R**^{6} представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

[0012] В другом варианте осуществления здесь представлены линкер-нагрузки, имеющие структуру Формулы II:

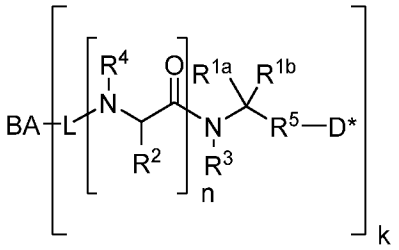


(II)

или их фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; **R**^{1a} и **R**^{1b} представляет собой независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R**^{1a} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R**^{2} представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R**^{2} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R**^{3} представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R**^{3} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{1a} или **R**^{2}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R**^{4} представляет собой водород или алкил; **R**^{5} представляет собой кислород, N**R**^{6} или сера; **R**^{6} представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного

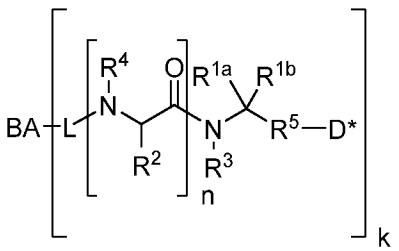
соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

[0013] В другом варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы III:



где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $\mathbf{NR^6}$ или сера; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести, и индекс **k** представляет собой целое число от одного до тридцати.

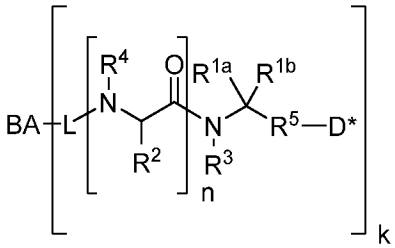
[0014] В другом варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы III:



где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил,

арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если R^{1a} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; R^2 представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если R^2 представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если R^3 представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^{1a} или $R,^2$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; R^4 представляет собой водород или алкил; R^5 представляет собой кислород, NR^6 или сера; R^6 представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток противовоспалительного биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; идекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и индекс **k** представляет собой целое число от одного до тридцати.

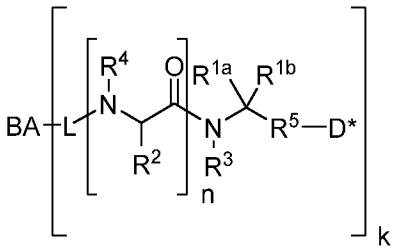
[0015] В другом варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы III:



где **L** представляет собой линкер, содержащий PAB или PABC; **BA** представляет собой связующий агент; R^{1a} и R^{1b} представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если R^{1a} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; R^2 представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если R^2 представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если R^3 представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с R^{1a} или R^2, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; R^4 представляет собой водород или алкил; R^5 представляет собой кислород, NR^6 или сера; R^6 представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток

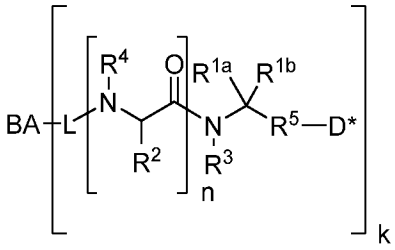
биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и индекс **k** представляет собой целое число от одного до тридцати.

[0016] В другом варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы III:



где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $\mathbf{NR^6}$ или сера; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; где конъюгация **L** с **BA** выбирается из группы, состоящей из остатка клик-химии, амидного остатка и остатка, содержащего два цистеиновых остатка одного **BA**, которые химически связываются с **L**; и индекс **k** представляет собой целое число от одного до тридцати.

[0017] В другом варианте осуществления здесь представлены соединения, имеющие структуру Формулы III:



(III)

где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил; $\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $N\mathbf{R^6}$ или сера; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и индекс **k** представляет собой целое число от одного до тридцати.

[0018] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциируемые с сигнализацией глюкокортикоидных рецепторов у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

[0019] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения дислипидемии, нарушения метаболизма, воспаления или нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

[0020] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения дислипидемии у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

[0021] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения нарушения метаболизма у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

[0022] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения воспаления у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

[0023] В другом варианте осуществления здесь представлены способы лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающие введение этому субъекту эффективного количества описанного здесь соединения, линкер-нагрузки, конъюгата антитело-лекарственное средство, фармацевтической композиции и/или их комбинаций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

[0024] На ФИГ. 1-9 показаны схемы химического синтеза для нагрузок, пролекарств, бесследных линкеров, бесследных линкеров-нагрузок и их белковых конъюгатов.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Определения

[0025] При использовании в отношении описанных здесь соединений следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Если не даны иные определения, все используемые здесь технические и научные термины имеют то значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области. Если имеется множество значений для приведенного здесь термина, эти определения будут иметь преимущественное значение, если не указано иное.

[0026] В контексте настоящего документа "алкил" означает одновалентный и насыщенный углеводородный радикал. Алкил необязательно замещен и может быть линейным, разветвленным или циклическим (т.е. циклоалкилом). Алкил включает, помимо прочего, радикалы, содержащие 1-20 атомов углерода, т.е. C_{1-20} алкил;

1-12 атомов углерода, т.е. C_{1-12} алкил; 1-8 атомов углерода, т.е. C_{1-8} алкил; 1-6 атомов углерода, т.е. C_{1-6} алкил; и 1-3 атома углерода, т.е. C_{1-3} алкил. Примеры алкильных групп включают, помимо прочего, метил, этил, *n*-пропил, *i*-пропил, *n*-бутил, *s*-бутил, *t*-бутил, *i*-бутил, пентильную группу, гексильную группу, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Пентильная группа включает, помимо прочего, *n*-пентил и *i*-пентил. Гексильная группа включает, помимо прочего, *n*-гексил.

[0027] В контексте настоящего документа "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу. Если не указано иное, алкилен содержит, но без каких-либо ограничений, 1-20 атомов углерода. Алкиленовая группа необязательно замещена, как описано здесь для алкила. В некоторых вариантах осуществления алкилен не замещен. Примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и подобные.

[0028] В контексте настоящего документа "гетероалкилен" означает двухвалентную алкильную группу, где один или более атомов углерода заменены гетероатомом. Если не указано иное, гетероалкилен включает, помимо прочего, всего 1-20 атомов (т.е. атомов углерода и гетероатомов). Гетероалкиленовая группа необязательно замещена, как описано здесь для алкила. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен не замещен. В некоторых вариантах осуществления гетероатомы, предполагаемые внутри гетероалкиленовых групп, включают кислород, азот, серу (т.е. включая сульфоксид, сульфит, сульфат и сульфон), кремний и фосфор (т.е. включая фосфит и фосфат) и/или их комбинации. Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления гетероалкиленовых групп включают $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2-$ и подобные; $-CH_2N\mathbf{R}-$, $-CH_2N\mathbf{R}CH_2-$, $-CH_2N\mathbf{R}CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2N\mathbf{R}CH_2-$ и подобные; и $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_2-$ и подобные.

[0029] Обозначение аминокислоты или аминокислотного остатка без указания их стереохимии включает L- форму аминокислоты, D- форму аминокислоты или их рацемическую смесь.

[0030] В контексте настоящего документа "галоалкил" означает алкил, определение которому дано выше, при этом алкил включает минимум одного заместителя, который выбирается из галогена, например, фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I). Примеры галоалкилов включают, помимо прочего, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CCl_2F$, $-CHF_2$ и $-CCl_3$.

[0031] В контексте настоящего документа “алкенил” означает одновалентный углеводородный радикал, содержащий минимум два атома углерода и одну или более неароматических углерод-углеродных двойных связей. Алкенил необязательно замещен и может быть линейным, разветвленным или циклическим. Алкенил включает, помимо прочего, радикалы, имеющие 2-20 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-20} алкенил; 2-12 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-12} алкенил; 2-8 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-8} алкенил; 2-6 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-6} алкенил; и 2-4 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-4} алкенил. Примеры алкенильных групп включают, помимо прочего, винил, пропенил, бутенил и циклогексенил.

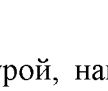
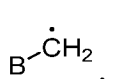
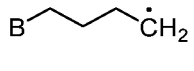
[0032] В контексте настоящего документа “алкинил” означает одновалентный углеводородный радикал, содержащий минимум два атома углерода и одну или более углерод-углеродных тройных связей. Алкинил необязательно замещен и может быть линейным, разветвленным или циклическим. Алкинил включает, помимо прочего, радикалы, содержащие 2-20 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-20} алкинил; 2-12 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-12} алкинил; 2-8 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-8} алкинил; 2-6 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-6} алкинил; и 2-4 атомов углерода, *т.е.*, C_{2-4} алкинил. Примеры алкинильных групп включают, помимо прочего, этинил, пропинил и бутинил.

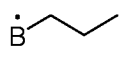
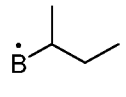
[0033] В контексте настоящего документа “алкокси” означает одновалентный и насыщенный углеводородный радикал, при этом углеводород включает одинарную связь с атомом кислорода и при этом радикал локализуется на атоме кислорода, например, CH_3CH_2-O· для этокси. Заместители алкокси связываются с соединением, которое они замещают, через этот атом кислорода заместителя алкокси. Алкокс необязательно замещен и может быть линейным, разветвленным или циклическим, т.е. циклоалкокси. Алкокси включает, помимо прочего, 1-20 атомов углерода, *т.е.*, C_{1-20} алкокси; 1-12 атомов углерода, *т.е.*, C_{1-12} алкокси; 1-8 атомов углерода, *т.е.*, C_{1-8} алкокси; 1-6 атомов углерода, *т.е.*, C_{1-6} алкокси; и 1-3 атомов углерода, *т.е.*, C_{1-3} алкокси. Примеры алкокси групп включают, помимо прочего, метокси, этокси, *н*-пропокси, *i*-пропокси, *н*-бутокси, *s*-бутокси, *t*-бутокси, *i*-бутокси, пентокси группу, гексокси группу, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси и циклогексокси.

[0034] В контексте настоящего документа “галоалкокси” означает алкокси, определение чему было дано выше, при этом алкокси включает минимум одного заместителя, который выбирается из галогена, например, F, Cl, Br или I.

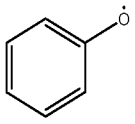
[0035] В контексте настоящего документа “арил” означает одновалентную группу, которая представляет собой радикал ароматического соединения, в котором кольцевыми

атомами являются атомы углерода. Арил необязательно замещен и может быть моноциклическим или полициклическим, например, бициклическим или трициклическим. Примеры арильных групп включают, помимо прочего, группы, имеющие от 6 до 20 кольцевых атомов углерода, *m.e.*, C_{6-20} арил; от 6 до 15 кольцевых атомов углерода, *m.e.*, C_{6-15} арил, и от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, *m.e.*, C_{6-10} арил. Примеры арильных групп включают, помимо прочего, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил и пиренил.

[0036] В контексте настоящего документа "арилалкил" означает одновалентную группу, которая представляет собой радикал алкильного соединения, при этом это алкильное соединение замещено ароматическим заместителем, т.е. ароматическое соединение содержит одинарную связь с алкильной группой и при этом радикал локализован на алкильной группе. Арилалкильная группа связывается с проиллюстрированной химической структурой через алкильную группу. Арилалкил может быть представлен структурой, например,  ,  ,  ,  или  , при этом B представляет собой ароматическая группа, например, арил или фенил. Арилалкил необязательно замещен, т.е. арильная группа и/или алкильная группа может быть замещена так, как здесь описано. Примеры арилалкила включают, помимо прочего, бензил.

[0037] В контексте настоящего документа "алкиларил" означает одновалентную группу, которая представляет собой радикал арильного соединения, при этом арильное соединение замещено алкильным заместителем, т.е. арильное соединение содержит одинарную связь с алкильной группой и при этом радикал локализован на арильной группе. Алкиларильная группа связывается с проиллюстрированной химической структурой через арильную группу. Алкиларил может быть представлен структурой, например,  , ,  ,  или , при этом B представляет собой ароматическая группа, например, фенил. Алкиларил необязательно замещен, т.е. арильная группа и/или алкильная группа может быть замещена так, как здесь описано. Примеры алкиларила включают, помимо прочего, толуил.

[0038] В контексте настоящего документа "арилокси" означает одновалентную группу, которая представляет собой радикал ароматического соединения, при этом кольцевыми атомами являются атомы углерода и при этом кольцо замещено кислородным радикалом,

т.е. ароматическое соединение содержит одинарную связь с атомом кислорода и при этом радикал локализован на атоме кислорода, например,  для фенокси. Заместители арилокси связываются с соединением, которое они замещают, через этот атом кислорода. Арилокси необязательно замещена. Арилокси включает, помимо прочего, радикалы, содержащие от 6 до 20 кольцевых атомов углерода, т.е. C_{6-20} арилокси; от 6 до 15 кольцевых атомов углерода, т.е. C6-15 арилокси, и от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, т.е. C_{6-10} арилокси. Примеры арилокси групп включают, помимо прочего, фенокси, нафтокси и антрокси.

[0039] В контексте настоящего документа “арилен” означает двухвалентную группу ароматического соединения, в которой кольцевыми атомами являются только атомы углерода. Арилен необязательно замещен и может быть моноциклическим или полициклическим, например, бициклическим или трициклическим. Примеры ариленовых групп включают, помимо прочего, группы, содержащие от 6 до 20 кольцевых атомов углерода, т.е. C_{6-20} арилен; от 6 до 15 кольцевых атомов углерода, т.е. C_{6-15} арилен и от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, т.е. C_{6-10} арилен.

[0040] В контексте настоящего документа “гетероалкил” означает алкил, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. В контексте настоящего документа “гетероалкенил” означает алкенил, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. В контексте настоящего документа “гетероалкинил” означает алкинил, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. Подходящие гетероатомы включают, помимо прочего, атомы азота, кислорода и серы. Гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены. Примеры гетероалкильных групп включают, помимо прочего, аминоалкил, сульфонилалкил и сульфинилалкил. Примеры гетероалкильных групп также включают, помимо прочего, метиламино, метилсульфонил и метилсульфинил.

[0041] В контексте настоящего документа “гетероарил” означает одновалентную группу, которая представляет собой радикал ароматического соединения, при этом кольцевые атомы содержат атомы углерода и минимум один атом кислорода, серы, азота или фосфора. Примеры гетероарильных групп включают, помимо прочего, соединения, содержащие от 5 до 20 кольцевых атомов, от 5 до 15 кольцевых атомов и от 5 до 10 кольцевых атомов. Гетероарил необязательно замещен.

[0042] В контексте настоящего документа “гетероарилен” означает двухвалентный гетероарил, в котором один или более кольцевых атомов ароматического кольца замещены атомом кислорода, серы, азота или фосфора. Гетероарилен необязательно замещен.

[0043] В контексте настоящего документа “гетероциклоалкил” означает циклоалкил, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами. Подходящие гетероатомы включают, помимо прочего, атомы азота, кислорода и серы (т.е. включая сульфоксид и сульфон). Гетероциклоалкил или гетероциклил необязательно замещены. Примеры гетероциклоалкильных и гетероциклильных групп включают, помимо прочего, морфолинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, азиридинил, имидазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксанил или тианил.

[0044] В контексте настоящего документа “кислота Льюиса” означает молекулу или ион, которые акцептируют неподеленную пару электронов. Кислоты Льюиса, используемые в описанных здесь способах, не являются протонами. Кислоты Льюиса включают, помимо прочего, неметаллические кислоты, металлические кислоты, твердые кислоты Льюиса и мягкие кислоты Льюиса. Кислоты Льюиса включают, помимо прочего, кислоты Льюиса алюминия, бора, железа, олова, титана, магния, меди, антимония, фосфора, серебра, иттербия, скандия, никеля и цинка. Примеры кислот Льюиса включают, помимо прочего, $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, бор трихлорид метил сульфид, BF_3, бор трифторид метил эфират, бор трифторид метил сульфид, бор трифторид тетрагидрофуран, дициклогексилбор трифторметансульфонат, бромид железа (III), хлорид железа (III), хлорид олова (IV), хлорид титана (IV), изопропоксид титана (IV), $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, хлорид цинка, галоидный алкилалюминий (R_nAlX_{3-n}, при этом R представляет собой гидрокарбил), $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$ и $MgBr(OTf)_2$.

[0045] В контексте настоящего документа “*N*-содержащий гетероциклоалкил” означает циклоалкил, в котором один или более атомов углерода замещены гетероатомами и при этом минимум один замещающий гетероатом представляет собой атом азота. Подходящие гетероатомы, в дополнение к азоту, включают, помимо прочего, атомы кислорода и серы. *N*-содержащий гетероциклоалкил необязательно замещен. Примеры *N*-содержащего гетероциклоалкила включают, помимо прочего, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, имидазолидинил, оксазолидинил или тиазолидинил.

[0046] В контексте настоящего документа термин “необязательно замещенный” при использовании для описания радикальной группы, например, необязательно замещенного

алкила, означает, что такая группа необязательно связана с одним или более заместителями. Примеры таких заместителей включают, помимо прочего, гало, циано, нитро, амино, гидроксил, необязательно замещенный галоалкил, аминоалкил, гидроксиалкил, азидо, эпокси, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, 

, при этом R^A, R^B и R^C представляет собой независимо в каждом случае атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, или R^A и R^B вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, при этом кольцо необязательно замещено и при этом один или более кольцевых атомов необязательно замещены гетероатомом. В определенных вариантах осуществления, когда радикальная группа необязательно замещена необязательно замещенным гетероарилом, необязательно замещенным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным насыщенным или ненасыщенным карбоциклическим кольцом, заместители на необязательно замещенном гетероариле, необязательно замещенном гетероциклоалкиле или необязательно замещенном насыщенном или ненасыщенном карбоциклическом кольце, если они замещены, не замещены заместителями, которые также необязательно замещены дополнительными заместителями. В некоторых вариантах осуществления, когда описанная здесь группа необязательно замещена, заместитель, связанный с группой, не замещен, если не указано иное.

[0047] В контексте настоящего документа “связующий агент” означает любую молекулу, например, белок, антитело или его фрагмент, способные связываться со специфичностью с определенным партнером по связыванию, например, антигеном.

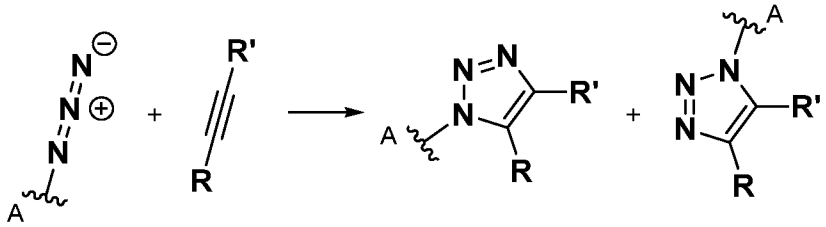
[0048] В контексте настоящего документа “линкер” означает двухвалентную, трехвалентную или мультивалентную группу, которая ковалентно соединяет или способна ковалентно соединять (например, через реакционноспособную группу), связующий агент и одно или более описанных здесь соединений, например, соединения-нагрузки и усиливающие агенты.

[0049] В контексте настоящего документа фраза “условия синтеза амида” означает условия реакции, способствующие образованию амида, например, при реакции карбоновой

кислоты, активированной карбоновой кислоты или ацилгалогенида с амином. В некоторых примерах условия синтеза амида означают условия реакции, способствующие образованию амидной связи между карбоновой кислотой и амином. В некоторых из этих примеров карбоновая кислота сначала преобразуется в активированную карбоновую кислоту, а затем активированная карбоновая кислота вступает в реакцию с амином, в результате чего образуется амид. Подходящие условия, способствующие образованию амида, включают, помимо прочего, условия, при которых используются реактивы, способствующие протеканию реакции между карбоновой кислотой и амином, включая, помимо прочего, дициклогексилкарбодиимид (DCC), диизопропилкарбодиимид (DIC), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyAOP), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBrOP), O-(бензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин (EEDQ), N-этил-N′-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния гексафторфосфат (CIP), 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (CDMT) и карбонилдиимидазол (CDI). В некоторых примерах карбоновая кислота сначала преобразуется в активированный эфир карбоновой кислоты, а затем на эфир карбоновой кислоты воздействуют амином, в результате чего образуется амидная связь. В определенных вариантах осуществления на карбоновую кислоту воздействуют реактивом. Этот реактив активирует карбоновую кислоту посредством депротонирования карбоновой кислоты и последующего образования комплекса продукта с депротонированной карбоновой кислотой в результате нуклеофильной атаки депротонированной карбоновой кислоты на протонированный реактив. Активированные эфиры карбоновой кислоты для определенных карбоновых кислот более восприимчивы к нуклеофильной атаке амина по сравнению с карбоновой кислотой до ее активации. Это приводит к образованию амидной связи. В связи с этим карбоновая кислота описывается как активированная. Примеры реактивов включают DCC и DIC.

[0050] В контексте настоящего документа “региоизомер,” “региоизомеры” или “смесь региоизомеров” означают продукт(ы) 1,3-циклодобавлений или промотированных

напряжением алкин-азидных циклоприсоединений (SPAAC)—иначе известных как клик-реакции—которые получают от реакции подходящих азидов (например, $-N_3$, или $-PEG-N_3$ дериватизированных антител) и подходящих алкинов. В определенных вариантах осуществления, например, региоизомеры и смеси региоизомеров характеризуются продуктами клик-реакций, которые показаны также:



В определенных вариантах осуществления можно использовать более одного подходящего азида и более одного подходящего алкина в схеме синтеза в процессе получения продукта, где каждая пара азид-алкин может участвовать в одной или более независимых клик-реакций, в результате чего образуется смесь региоизомерных продуктов клик-реакций. Например, специалисту известно, что первый подходящий азид может независимо вступать в реакцию с первым подходящим алкином, а второй подходящий азид может независимо вступать в реакцию со вторым подходящим алкином в процессе получения продукта, в результате чего образуются четыре возможных региоизомера клик-реакции или смесь четырех возможных региоизомеров клик-реакции.

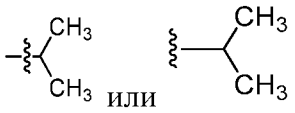
[0051] В контексте настоящего документа термин “остаток” означает химическую группу в соединении, которая остается после химической реакции. Например, термин “аминокислотный остаток” или “*N*-алкиламинокислотный остаток” означает продукт амидной связи или пептидной связи аминокислоты или *N*-алкиламинокислоты с подходящим партнером по связыванию; при этом, например, молекула воды удаляется после амидной или пептидной связи аминокислоты или *N*-алкиламинокислоты, в результате чего образуется продукт, содержащий аминокислотный остаток или *N*-алкиламинокислотный остаток.

[0052] В контексте настоящего документа “терапевтически эффективное количество” означает количество (например, соединения), достаточное для оказания терапевтического действия на пациента при лечении заболевания или нарушения или управлении заболеванием или нарушением или для замедления появления или уменьшения одного или более симптомов, связанных с таким заболеванием или нарушением.

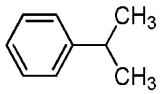
[0053] В контексте настоящего документа “конституционные изомеры” означают соединения, которые имеют такую же молекулярную формулу, но разные химические

структуры в результате того, как располагаются атомы. Примеры конституционных изомеров включают *н*-пропил и изопропил; *н*-бутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил; и *н*-пентил, изопентил и неопентил и подобные.

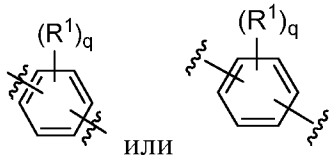
[0054] Определенные группы, компоненты, заместители и атомы изображаются с волнистой линией, которая пересекает связь или связи для обозначения атома, через который связываются эти группы, компоненты, заместители, атомы. Например, фенильная группа, которая замещена пропильной группой, изображенная следующим образом:



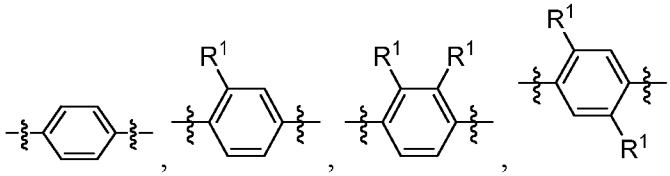
имеет следующую структуру:

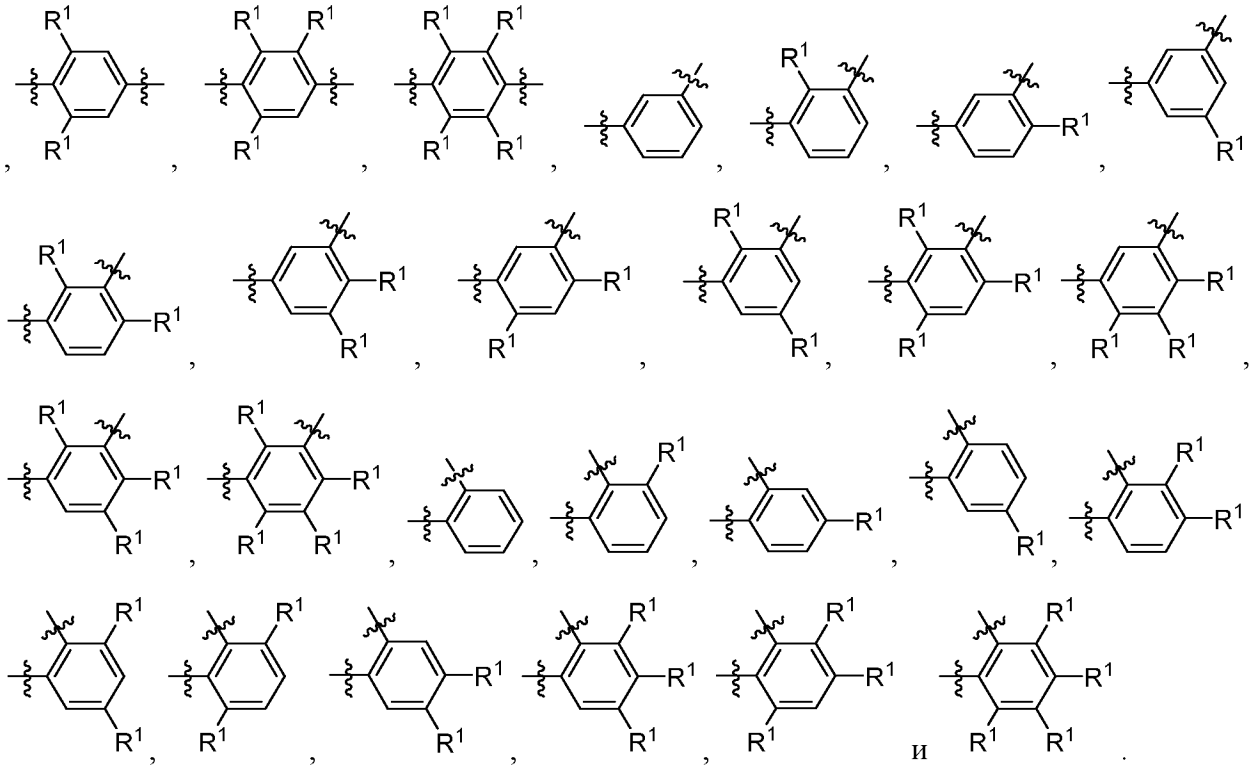


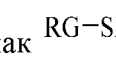
. В контексте настоящего документа иллюстрации, изображающие заместителей, связанных с циклической группой (например, ароматическим, гетероароматическим, конденсированным кольцом и насыщенным или ненасыщенным циклоалкилом или гетероциклоалкилом) через связь между кольцевыми атомами, означают, если не указано иное, то, что циклическая группа может быть замещена этим заместителем в любом кольцевом положении в циклической группе или на любом кольце в группе конденсированных колец, в соответствии с методами, представленными здесь или известными в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, группа,

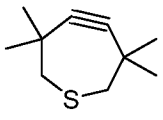
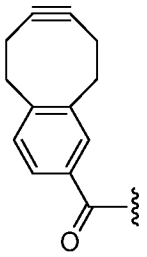
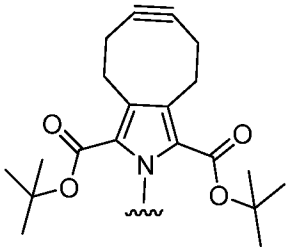
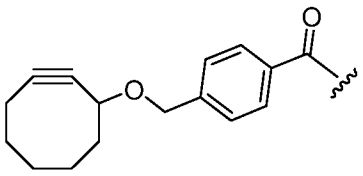
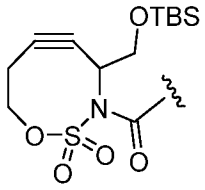
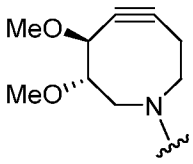
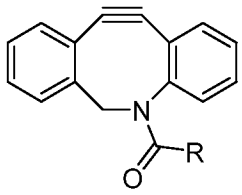
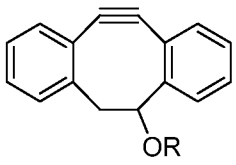


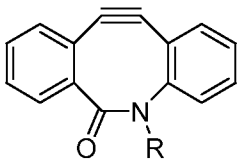
, где нижний индекс **q** представляет собой целое число от 0 до 4 и где позиции заместителя R^1 описаны в общем, т.е. не присоединены напрямую к какой-либо вершине структуры линии связи, т.е. конкретному кольцевому атому углерода, включает следующие, неограничивающие примеры групп, в которых заместитель R^1 связан с конкретным кольцевым атомом углерода:

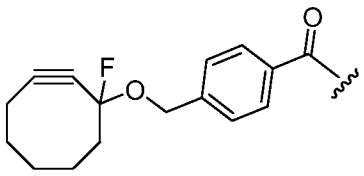


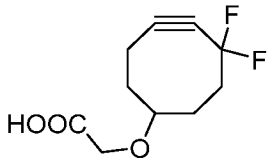


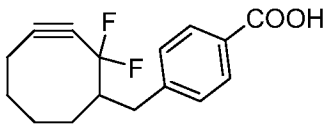
[0055] В контексте настоящего документа фраза “реакционноспособный линкер” или сокращение “RL” означает одновалентную группу, которая включает реакционноспособную группу (“RG”) и спейсерную группу (“SP”), изображенные, например, как  , при этом RG представляет собой реакционноспособная группа, а SP представляет собой спейсерная группа. Согласно приведенному здесь описанию, реакционноспособный линкер может включать более одной реакционноспособной группы и более одной спейсерной группы. Спейсерная группа представляет собой любая двухвалентная группа, которая связывает реакционноспособную группу с другой группой, например, нагрузкой. Реакционноспособные линкеры (RL), вместе с нагрузками, с которыми они связаны, дают промежуточные соединения (“линкер-нагрузки” или LP), полезные как синтетические предшественники для приготовления описанных здесь конъюгатов антител. Реакционноспособный линкер включает реакционноспособную группу, которая является функциональной группой, способной вступать в реакцию с реакционноспособной частью другой группы, например, антителом, модифицированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом или усиливающей группой. Группа, образованная в результате реакции реакционноспособной группы с антителом, модифицированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, вместе со связывающей группой, включает часть описанного здесь конъюгата “линкер связующего агента” (“BL”). В определенных вариантах осуществления “реакционноспособная группа”

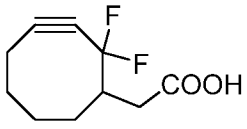
представляет собой функциональная группа (например, малеимид или *N*-гидроксисукцинимидный (NHS) эфир), которая вступает в реакцию с цистеиновым или лизиновым остатком антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления “реакционноспособная группа” представляет собой функциональная группа, способная вступать в реакцию клик-химии (см., например, клик-химию Huisgen *Proc. Chem. Soc.* **1961**, Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, и Agard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**). В некоторых вариантах осуществления указанной реакции клик-химии реакционноспособная группа представляет собой алкин, способный вступать в реакцию 1,3-циклоприсоединения с азидом. Такие подходящие реакционноспособные группы включают, помимо прочего, напряженные алкины, например, алкины, подходящие для промотированных напряжением алкин-азидных циклоприсоединений (SPAAC), циклоалкины, например, циклооктины, бензаннелированные алкины и алкины, способные вступать в реакции 1,3-циклоприсоединения с алкинами в отсутствие катализаторов на основе меди. Подходящие алкины также включают, помимо прочего,  (TMTH);  (COMBO);  (PYRROC); циклооктин  (OCT);  (SNO-OCTs); азациклооктин  (DIMAC); дибензоазациклооктин или  (DIBAC), дибензоциклооктин или  (DIBO), биарилазациклооктинон или

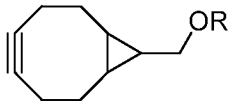


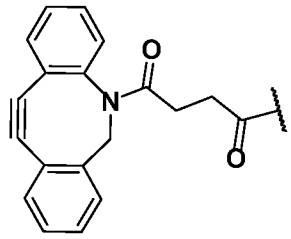
(BARAC), однофтористый циклооктин 

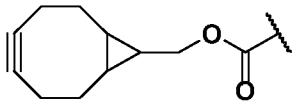
(MOFO); двуфтористый циклооктин или 

, или 

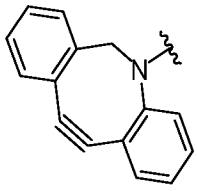
, или 

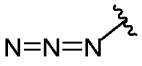
(DIFO), замещенные, например, фторированные алкины, аза-циклоалкины, бицикло[6.1.0]нонин или 

(BCN, где R представляет собой алкил, алкокси или ацил) и их производные. Особенно полезные алкины включают 

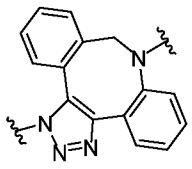
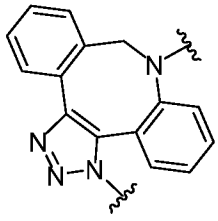
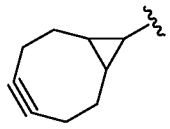
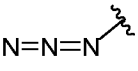
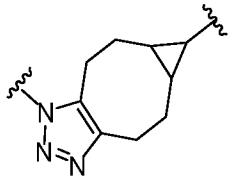
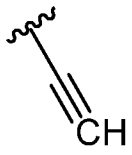
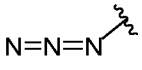
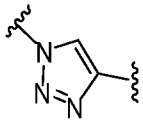
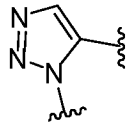
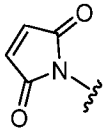
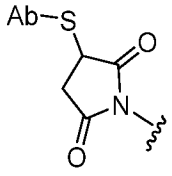
и 

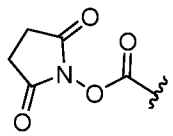
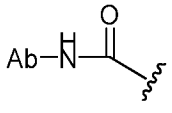
. Линкер-нагрузки, включающие такие реакционноспособные группы, полезны для конъюгирования антител, которые были функционализованы азидо-группами. Такие функционализованные антитела включают антитела, функционализованные азидо-полиэтиленгликольными группами. В определенных вариантах осуществления такое функционализованное антитело получают посредством воздействия на антитело, содержащее минимум один глутаминовый остаток, например, Gln295 тяжелой цепи, соединением, содержащим аминогруппу и азидную группу, в присутствии фермента трансглутаминазы.

[0056] В некоторых примерах реакционноспособная группа представляет собой алкин, например, 

, который может вступать в реакцию посредством клик-химии с азидом, например, 

, в результате чего образуется продукт клик-химии, например,

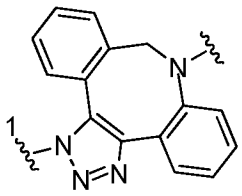
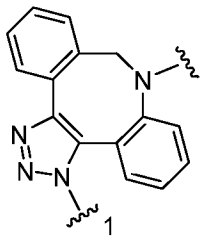
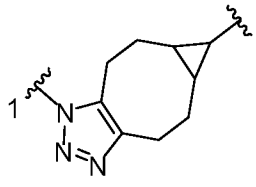
 или  . В некоторых примерах эта группа вступает в реакцию с азидом на модифицированном антителе или его антигенсвязывающем фрагменте. В некоторых примерах реакционноспособная группа представляет собой алкин, например,  , который может вступать в реакцию посредством клик-химии с азидом, например,  , в результате чего образуется продукт клик-химии, например,  . В некоторых примерах реакционноспособная группа представляет собой алкин, например,  , который может вступать в реакцию посредством клик-химии с азидом, например,  , в результате чего образуется продукт клик-химии, например,  или  . В некоторых примерах реакционноспособная группа представляет собой функциональная группа, например,  , которая вступает в реакцию с цистеиновым остатком на антителе или его антигенсвязывающем фрагменте, в результате чего образуется углерод-серная связь с ним, например,  , при этом Ab означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а S означает S-атом на цистеиновом остатке, через который функциональная группа связывается с Ab. В некоторых примерах реакционноспособная группа представляет собой функциональная

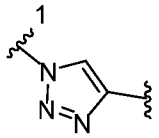
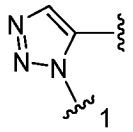
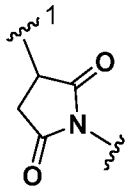
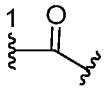
группа, например,  , которая вступает в реакцию с лизиновым остатком на антителе или его антигенсвязывающем фрагменте, в результате чего образуется амидная связь с ним, например,  , при этом Ab означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а NH означает NH-атом на остатке боковой цепи лизина, через который функциональная группа связывается с Ab.

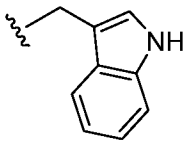
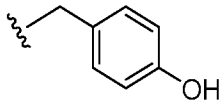
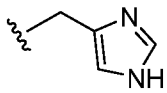
[0057] В контексте настоящего документа фраза “биоразлагаемая группа” означает группу, которая разлагается in vivo на нетоксичные, биосовместимые компоненты, которые могут быть выведены из организма в ходе обычных биологических процессов. В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемая группа полностью или в значительной степени разлагается in vivo на протяжении периода около 90 дней или менее, около 60 дней или менее или около 30 дней или менее, при этом степень разложения основана на потере массы биоразлагаемой группы в процентах и при этом полное разложение соответствует 100% потере массы. Примеры биоразлагаемых групп включают, помимо прочего, алифатические полиэфиры, такие как поли(□-капролактон) (PCL), поли(3-гидроксибутират) (PHB), поли(гликолевая кислота) (PGA), поли(молочная кислота) (PLA) и сополимеры с гликолевой кислотой (т.е. поли(D,L-лактид-когликолид) (PLGA) (публикации Vert M, Schwach G, Engel R and Coudane J (1998) J Control Release 53(1-3):85-92; Jain R A (2000) Biomaterials 21(23):2475-2490; Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S and Shakesheff K M (1999) Chemical Reviews 99(11):3181-3198; и Park T G (1995) Biomaterials 16(15):1123-1130, содержание каждой из которых включается в настоящий документ полностью посредством ссылки).

[0058] В контексте настоящего документа фраза “линкер связующего агента” или “BL” означает любую двухвалентную, трехвалентную или мультивалентную группу, которая связывает или соединяет связующий агент (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент) с представленным здесь соединением-нагрузкой (например, тубулизинами) и необязательно с одним или более соединениями с боковой цепью. В общем, подходящие линкеры связующего агента для описанных здесь конъюгатов антител представляет собой линкеры, которые достаточно стабильны для использования периода полужизни в кровотоке конъюгатов антитела и в то же время способны высвобождать свою нагрузку после антигенопосредованной интернализации конъюгата.

Линкеры могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми. Расщепляемые линкеры представляет собой линкеры, которые расщепляются посредством внутриклеточного обмена веществ после интернализации, например, расщепления через гидролиз, восстановление или ферментную реакцию. Нерасщепляемые линкеры представляет собой линкеры, которые высвобождают присоединенную нагрузку посредством лизосомной деградации антитела после интернализации. Подходящие линкеры включают, помимо прочего, кислотолабильные линкеры, гидролитически лабильные линкеры, расщепляемые под воздействием ферментов линкеры, лабильные при восстановлении линкеры, само-расщепляющиеся линкеры и нерасщепляемые линкеры. Подходящие линкеры также включают, помимо прочего, линкеры, которые представляют собой или содержат пептиды, глюкурониды, сукцинимид-тиоэфиры, полиэтиленгликольные (ПЭГ) единицы, гидразоны, мал-капроильные единицы, дипептидные единицы, валин-цитруллиновые единицы и пара-аминобензилоксикарбонил (PABC), пара-аминобензильные (PAB) единицы. В некоторых вариантах осуществления линкер связующего агента (BL) включает группу, которая образуется в результате реакции реакционноспособной группы (RG) реакционноспособного линкера (RL) и реакционноспособной части связующего агента, например, антитела, модифицированного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0059] В некоторых примерах BL включает следующую группу:  или  , при этом представляет собой связь со связующим агентом. В некоторых примерах BL включает следующую группу:  , при этом  представляет собой связь со связующим агентом. В некоторых примерах BL включает следующую

группу:  или  , при этом представляет собой связь со связующим агентом. В некоторых примерах BL включает следующую группу:  , при этом  представляет собой связь с цистеином антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых примерах BL включает следующую группу:  , при этом  представляет собой связь с лизином антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

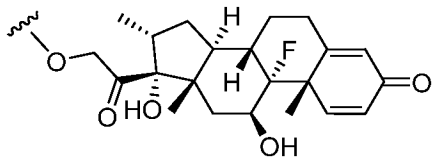
[0060] В контексте настоящего документа “аминокислотная боковая цепь” означает дополнительную химическую группу на том же углероде, который несет первичный или вторичный амин и карбоновую кислоту аминокислоты. Как известно специалисту в отрасли, существует двадцать одна “стандартная” аминокислота. Примеры “стандартных” аминокислот включают, помимо прочего, аланин, серин, пролин, аргинин и аспарагиновую кислоту. Другие аминокислоты включают цистеин, селеноцистеин и глицин (например, где дополнительная химическая группа на том же углероде, который несет первичный амин и карбоновая кислота глицина представляет собой водород). Примеры аминокислотных боковых цепей включают, помимо прочего, метил (т.е. аланин), *втор*-бутил (т.е. изолейцин), *изо*-бутил (т.е. лейцин),  (т.е. триптофан), $-CH_2CH_2SCH_3$ (т.е. метионин), $-CH_2Ph$ (т.е. фенилаланин),  (т.е. тирозин), *изо*-пропил (т.е. валин), гидроксиметил (т.е. серин), $-CH(OH)CH_3$ (т.е. треонин), $-CH_2C(O)NH_2$ (т.е. аспарагин), $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ (т.е. глутамин), $-CH_2SH$ (т.е. цистеин), $-CH_2SeH$ (т.е. селеноцистеин), $-CH_2NH_2$ (т.е. глицин), пропилен или $-CH_2CH_2CH_2-$ (т.е. пролин), $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$ (т.е. аргинин),  (т.е. гистидин), $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ (т.е. лизин), $-CH_2COOH$ (т.е. аспарагиновая кислота) и $-CH_2CH_2COOH$ (т.е. глутаминовая кислота).

[0061] В контексте настоящего документа “биологически активное соединение” означает соединение, пролекарство или нагрузку, которые вызывают биологический ответ после введения биологическому организму. Примеры биологических ответов включают, помимо прочего, повышение или снижение в синтезе ДНК или белка, повышающую регуляцию или понижающую регуляцию сигнальных путей и повышение или снижение в пролиферации клеток и подобные им.

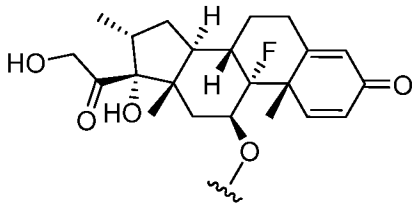
Соединения, пролекарства или нагрузки

[0062] Здесь представлены соединения или нагрузки. Без привязки к какой-либо конкретной теории, эти соединения включают противовоспалительные биологически активные соединения, стероиды, производные стероидов и/или LXR модуляторы и их производные, например, их пролекарства. Термины или фразы “соединения”, “биологически активные соединения”, “пролекарства” и “нагрузки” применяются взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения. В определенных вариантах осуществления биологически активное соединение (**D***) или его остаток включают гидроксильную функциональную группу (например, **D***–OH или **D***–O–**R**). В определенных вариантах осуществления в настоящем документе, например, и для удобства, $\mathbf{R^5}$ представляет гидроксильную, амино и тиольную функциональные группы в описанных здесь биологически активных соединениях, что понятно специалисту в отрасли, или их часть, такие как -O-, -N(**R**)- или -S-. Иными словами, специалисту в отрасли известно, что $\mathbf{R^5}$ может быть частью описанных здесь биологически активных соединений (например, **D***) и может использоваться как функциональная группа для целей конъюгации. В одном варианте осуществления гидроксильная функциональная группа представляет собой первичная гидроксильная группа (например, **D***–CH_2OH или **D***–CH_2O–**R**; или **D***–$C(O)CH_2OH$ или **D***–$C(O)CH_2O$–**R**). В другом варианте осуществления гидроксильная функциональная группа представляет собой вторичная гидроксильная группа (например, **D***–CH(OH)**R** или **D***–CH(O–**R**)**R**; или **D***–C(O)CH(**R**)(OH) или **D***–C(O)CH(**R**)(O–**R**)). В другом варианте осуществления гидроксильная функциональная группа представляет собой третичная гидроксильная группа (например, **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(OH) или **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(O–**R**); или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(OH) или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(O–**R**)). Специалистам в отрасли известно, что каждая функциональная группа в предыдущих предложениях может быть частью биологически активного соединения **D*** и одновременно изображаться в формуле для ясности, удобства и/или привлечения внимания. В другом варианте осуществления **D***, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой арильный гидроксил или фенольный гидроксил (например, **D***–Ar–OH, **D***–Ar–O–**R**. В одном

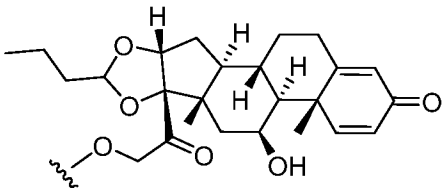
варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу (**D***–OH) представляет собой дексаметазон, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой



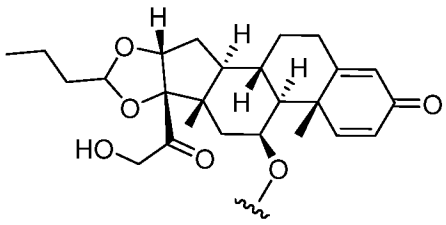
, где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу представляет собой дексаметазон, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой



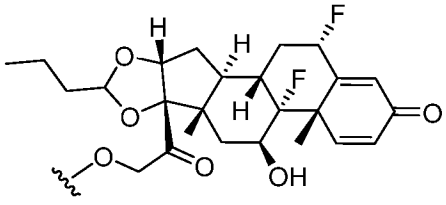
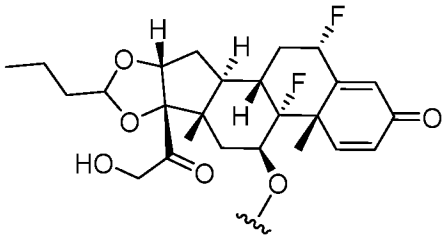
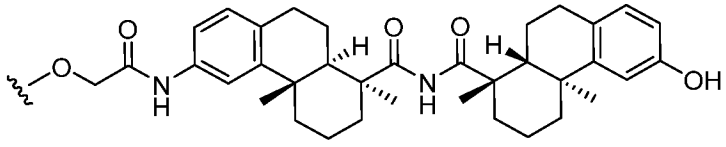
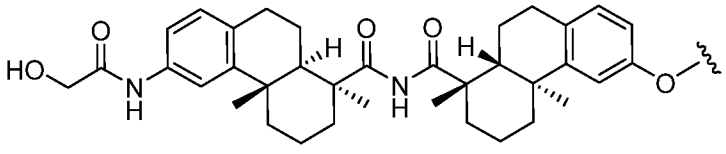
, где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу представляет собой (**D***–OH) представляет собой будесонид, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой



, где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу представляет собой будесонид, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой

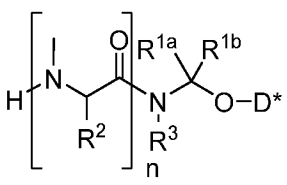


, где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу (**D***–OH) представляет собой 6,11-

2F-будесонид, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой  , где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу представляет собой 6,11-2F-будесонид, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой  , где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу (**D***–OH) представляет собой LXR агонист, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой  , где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления биологически активное соединение (**D***), включающее гидроксильную функциональную группу представляет собой LXR агонист, и остаток, включающий гидроксильную функциональную группу представляет собой  , где ≈ означает присоединение к пролекарству (что показано в Формулах Ia и/или Ib), линкеру и/или связующему агенту, которые здесь описаны. В определенных вариантах осуществления биологически активное соединение (**D***) или его остаток включают амино функциональную группу (например, **D***–N**R**$_2$ или **D***–N(**R**)–**R**). В одном варианте осуществления амино функциональная группа представляет собой первичная амино группа (например, **D***–

CH_2NR_2 или **D***–CH_2N(**R**)–**R**; или **D***–C(O)CH_2NR_2 или **D***–C(O)CH_2N(**R**)–**R**). В другом варианте осуществления амино функциональная группа представляет собой вторичная амино группа (например, **D***–CH(NR_2)**R** или **D***–CH(N**R**–**R**)**R**; или **D***–C(O)CH(**R**)(NR_2) или **D***–C(O)CH(**R**)(N**R**–**R**)). В другом варианте осуществления амино функциональная группа представляет собой третичная амино группа (например, **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(NR_2) или **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(N(**R**)–**R**); или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(NR_2) или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(N(**R**)–**R**)). В другом варианте осуществления **D***, включающий амино функциональную группу представляет собой арильный амин (например, **D***–Ar–NR_2, **D***–Ar–N(**R**)–**R**. В определенных вариантах осуществления биологически активное соединение (**D***) или его остаток включают тиольную функциональную группу (например, **D***–SH или **D***–S–**R**). В одном варианте осуществления тиольная функциональная группа представляет собой первичная тиольная группа (например, **D***–CH_2SH или **D***–CH_2S–**R**; или **D***–C(O)CH_2SH или **D***–C(O)CH_2S–**R**). В другом варианте осуществления тиольная функциональная группа представляет собой вторичная тиольная группа (например, **D***–CH(SH)**R** или **D***–CH(S–**R**)**R**; или **D***–C(O)CH(**R**)(SH) или **D***–C(O)CH(**R**)(S–**R**)). В другом варианте осуществления тиольная функциональная группа представляет собой третичная тиольная группа (например, **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(SH) или **D***–C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(S–**R**); или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(SH) или **D***–C(O)C($\mathbf{R_1}$)($\mathbf{R_2}$)(S–**R**)). В другом варианте осуществления **D***, включающий тиольную функциональную группу представляет собой арильный тиол или тиофенол (например, **D***–Ar–SH, **D***–Ar–S–**R**. В определенных вариантах осуществления **D*** представляет собой тетра- или пента-циклический стероидный скаффолд, что понятно специалисту в данной отрасли. В определенных вариантах осуществления соединения могут доставляться к клеткам, будучи частью конъюгата. В определенных вариантах осуществления эти соединения способны оказывать любое действие стероидов, производных стероидов, LXR модуляторов или их производных у мишени или в мишени, например, у клетки-мишени или в клетке-мишени. Определенные соединения могут иметь одно или более дополнительных действий.

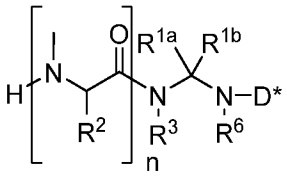
[0063] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

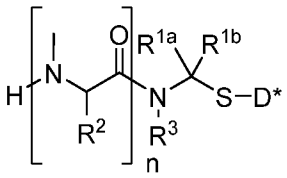
[0064] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Iaa:



(Iaa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий амино; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

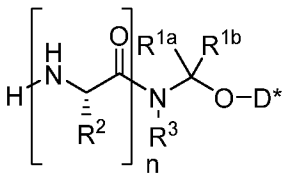
[0065] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Iaaa:



(Iaaa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

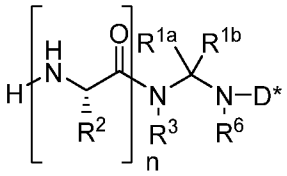
[0066] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Ib:



(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

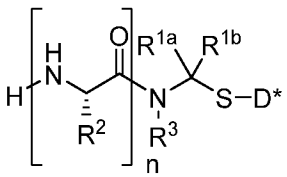
[0067] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Ibb:



(Ibb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий амино; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

[0068] В определенных вариантах осуществления здесь представлено соединение, имеющее структуру Формулы Ibbb:



(Ibbb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил,

алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

[0069] Рассматриваются следующие варианты осуществления Формулы I и/или Формулы Ib, когда в любом одном или более приведенных ранее вариантах осуществления биологически активное соединение включает гидроксил, или в остатке биологически активного соединения, **D*** в определенных вариантах осуществления связан с остальной частью молекулы через остаток гидроксила (т.е. связь с кислородом). В одном варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и индекс **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и индекс **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и индекс **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0070] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D***

представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот

алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0071] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой

арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой

водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0072] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой

аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0073] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом

варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с$\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0074] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5-

или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления

$\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0075] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой

ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4

представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0076] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен

также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0077] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3

представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0078] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при

этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также

связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0079] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой

остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0080] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически

активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$

представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0081] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом

этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0082] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой

алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и

$\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0083] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен

нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также

связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0084] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0085] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также

связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен нулю. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0086] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом

варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в

данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0087] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0088] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0089] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой

водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом

варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0090] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В любом из вариантов

осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0091] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой

ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0092] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен,

при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0093] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также

связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b}

представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0094] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, дале связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0095] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также

связанный с$\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0096] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот

алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[0097] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного

соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$

представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0098] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[0099] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00100] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n**

равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00101] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В

другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен одному. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$

представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00102] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00103] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой

водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также

связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00104] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и

$\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой

водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00105] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00106] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен

двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00107] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой

алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b}

представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00108] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой

алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00109] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00110] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a}

представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00111] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается

с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В любом из вариантов

осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00112] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой

остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00113] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически

активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00114] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00115] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически

активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00116] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен

двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$

представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00117] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00118] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также

связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен двум. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00119] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и

$\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00120] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой

гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00121] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород

и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00122] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в

результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00123] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в

результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00124] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил;

и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D***

представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00125] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$

представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00126] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$

представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00127] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при

этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00128] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет

собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00129] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой

остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00130] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой

остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$

представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00131] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00132] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного

соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00133] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой

алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в

результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00134] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкилен, также связанный с R^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную

боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен трем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00135] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом

варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой

водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00136] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00137] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00138] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную

боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен

четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00139] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет

собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00140] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$

представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в

данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00141] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D***

представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00142] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород

и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления

$\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00143] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную

боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в

результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00144] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также

связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00145] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен

четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00146] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен

четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00147] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически

активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00148] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой

арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00149] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную

боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$

представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00150] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$

представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен четырем. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00151] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой

водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00152] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом

варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$

представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00153] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00154] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом

варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D***

представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00155] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в

результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00156] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой водород; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет

собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00157] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b}

представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой

ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00158] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой

водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и

n равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00159] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$

представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00160] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой

аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте

осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00161] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет

собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов

осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00162] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен

пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00163] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате

чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте

осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкокси; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00164] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет

собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой водород и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкокси; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном

пункте R^4 представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта R^4 представляет собой алкил.

[00165] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой алкинил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой арилалкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой водород и R^{1b} представляет собой гетероарил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой водород; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкоксил; R^2 представляет собой аминокислотную боковую цепь; R^3 представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с R^3, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и R^{1b} представляет собой алкенил; R^2 представляет собой аминокислотную

боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

[00166] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$

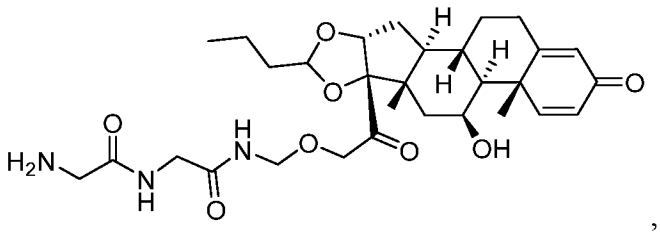
представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n**

равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

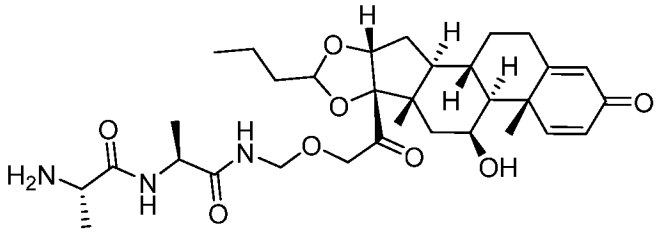
[00167] В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкоксил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкенил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой алкинил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой арилалкил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный

гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В другом варианте осуществления $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой гетероарил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения; и **n** равен пяти. В любом из вариантов осуществления в данном пункте $\mathbf{R^4}$ представляет собой водород. В любом из вариантов осуществления данного пункта $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил.

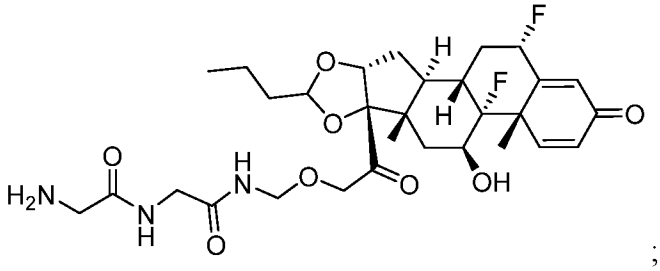
[00168] В определенных вариантах осуществления Формулы I и/или Ib каждый $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен двум. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен двум и $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или метил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен двум, $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или метил, $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород и **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib соединение выбирается из группы, состоящей из:



,



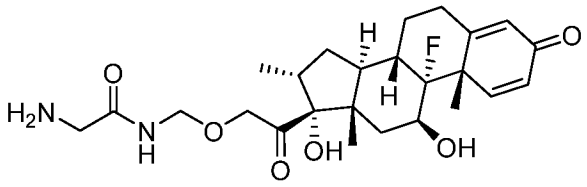
, и



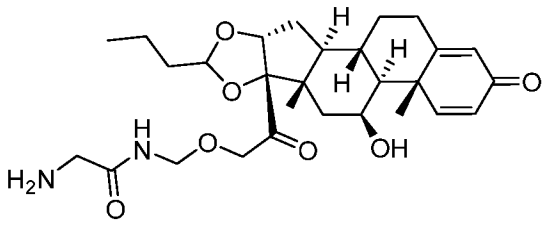
; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления

стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

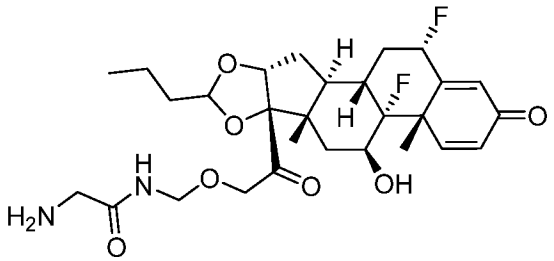
[00169] В определенных вариантах осуществления Формулы I и/или Ib каждый $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, метил или $–CH_2Ph$. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib соединение выбирается из группы, состоящей из:



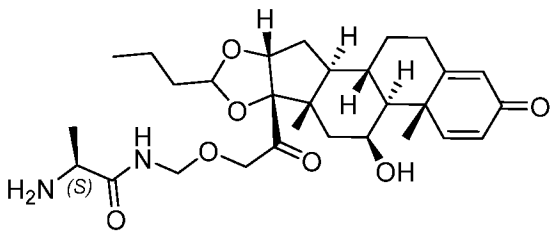
,



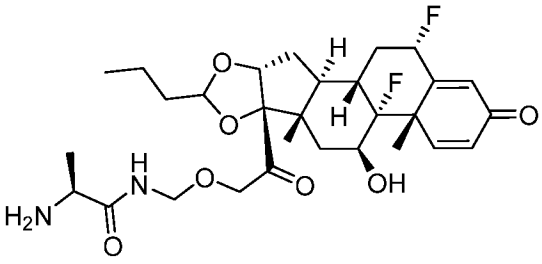
,



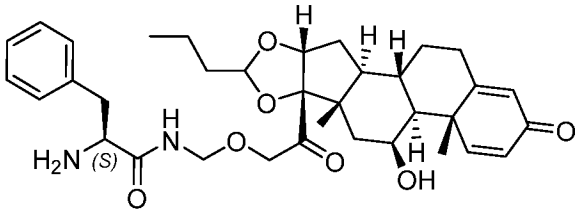
,



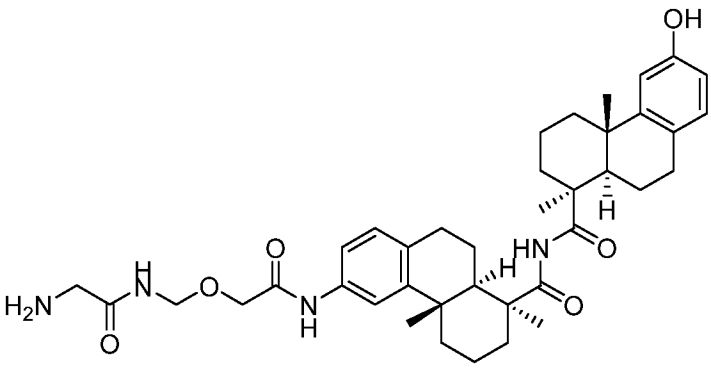
,



,



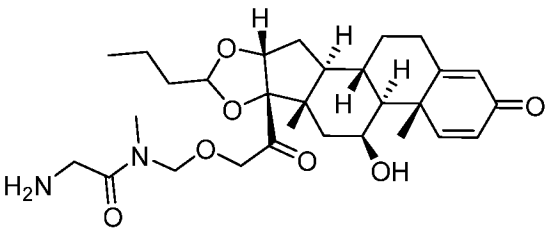
; и



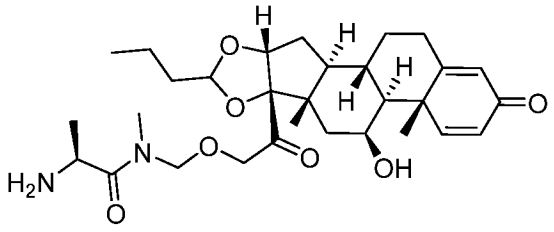
; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-

.

[00170] В определенных вариантах осуществления Формулы I и/или Ib каждый $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или метил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib соединение выбирается из группы, состоящей из

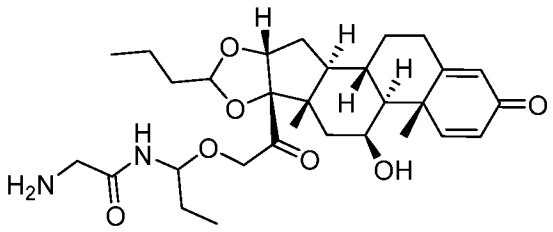


и

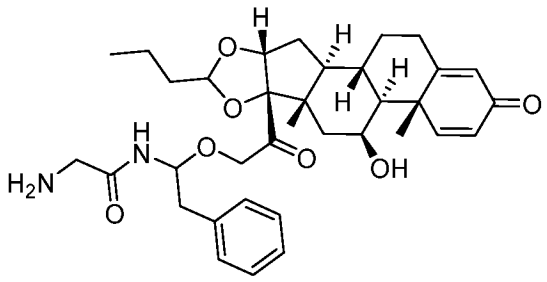


, или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00171] В определенных вариантах осуществления Формулы I $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкил или арилалкил, и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы I $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I соединение выбирается из группы, состоящей из



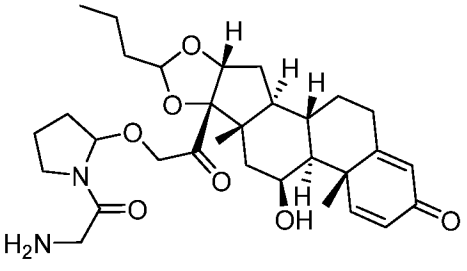
и

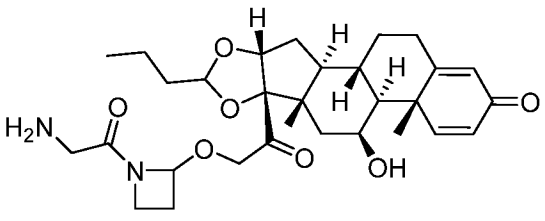


; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой

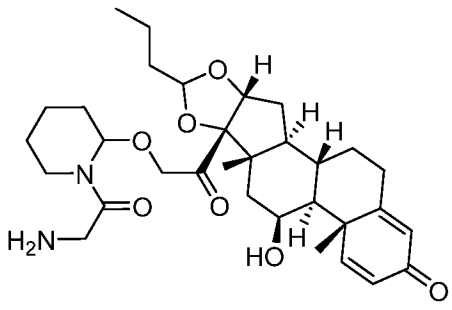
(*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00172] В определенных вариантах осуществления Формулы I $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, когда этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; и $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил. Полезные 4-членный гетероциклилы включают, помимо прочего, необязательно замещенный азиридин. Полезные 5-членный гетероциклилы включают, помимо прочего, необязательно замещенный пирролидин. В одном иллюстративном варианте осуществления таким необязательно замещенным пирролидином является индолин или индолинил. Полезные 6-членные гетероциклилы включают, помимо прочего, необязательно замещенный пиперидин. В одном иллюстративном варианте осуществления таким необязательно замещенным пиперидином является тетрагидрохинолин или тетрагидрохинолинил. В другом варианте осуществления Формулы I **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы I $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I соединение выбирается из группы, состоящей из

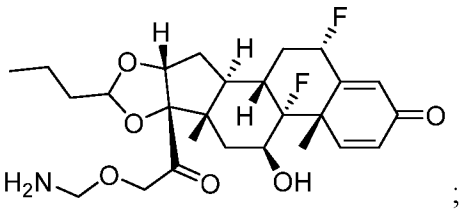
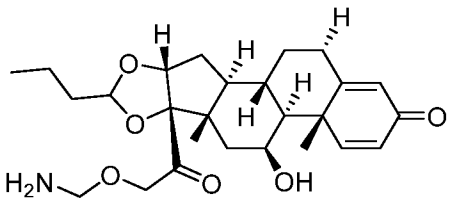
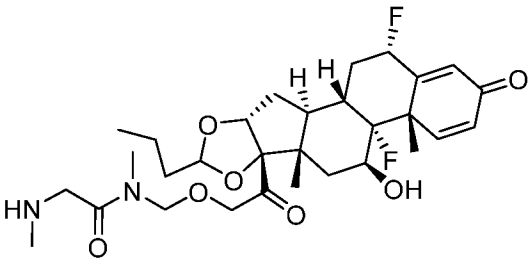


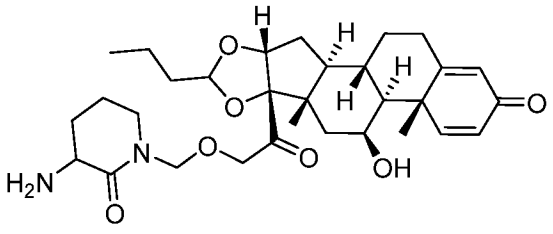
,


, и


; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00173] В определенных вариантах осуществления рассматриваются другие соединения, пролекарства, нагрузки или биологически активные соединения, содержащие гидроксил. Примеры рассматриваемых соединений, пролекарств или нагрузок включают, помимо прочего,


;

; и

. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00174] В определенных вариантах осуществления Формулы I и/или Ib каждый $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; и $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы I и/или Ib соединение представляет собой

; или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В

качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-

.

Связующие агенты

[00175] Подходящие связующие агенты для любого из представленных в настоящем описании изобретения конъюгатов включают, помимо прочего, антитела, лимфокины (например, IL-2 или IL-3), гормоны (например, инсулин и глюкокортикоиды), факторы роста (например, ЭФР, трансферрин и фибронектин типа III), вирусные рецепторы, интерлейкины или любые другие связывающиеся с клеткой или связывающиеся с пептидом молекулы или вещества. Связующие агенты также включают, помимо прочего, белки с анкириновым повтором и интерфероны.

[00176] В некоторых вариантах осуществления связующим агентом является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Антитело может быть в любой форме, известной специалистам в данной области. Термин "антитело" в контексте настоящего документа означает любую антигенсвязывающую молекулу или молекулярный комплекс, содержащий минимум одну определяющую комплементарность область (CDR), которая специфически связывается с определенным антигеном или взаимодействует с ним. Термин "антитело" включает молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, взаимосвязанные дисульфидными связями, а также мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи (которая сокращается здесь как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена, C_H1, C_H2 и C_H3. Каждая легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи (которая сокращается здесь как LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_L1). Области V_H и V_L можно далее разделить на области гипервариабельности, называемые определяемыми комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от амино-конца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В разных представленных здесь вариантах осуществления FR антител (или их антигенсвязывающей части),

подходящие для представленных здесь соединений, могут быть идентичными человеческим последовательностям зародышевого типа либо могут быть естественным или искусственным образом модифицированными. Аминокислотная консенсусная последовательность может быть определена на основании параллельного анализа двух или более CDR. Термин "антитело" в контексте настоящего документа также включает антигенсвязывающие фрагменты молекул полноразмерных антител. Термины "антигенсвязывающая часть" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и подобные в контексте настоящего документа включают любой природный, получаемый ферментативным путем, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывается с антигеном, в результате чего образуется комплекс. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, от молекул полноразмерных антител с использованием любого подходящего стандартного метода (методов), таких как протеолитическое расщепление или метод(ы) рекомбинантной генной инженерии, включающие манипуляции и экспрессию ДНК, кодирующей вариабельные и необязательно константные домены антитела. Такая ДНК известна и/или легкодоступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител) либо может быть синтезирована. Секвенирование и манипуляции с ДНК могут осуществляться химическим образом или с использованием методов молекулярной биологии, например, для расположения одного или более вариабельных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, изменения, добавления или удаления аминокислот и т.д. Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab фрагменты; (ii) F(ab')2 фрагменты; (iii) Fd фрагменты; (iv) Fv фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb фрагменты; и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенную CDR, например, пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с ограниченной конформационной свободой. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитой CDR, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, одновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т.д.), иммунопрепараты на основе модульного белка с малым размером молекул (SMIP) и вариабельные домены IgNAR акул, также охватываются термином "антигенсвязывающий фрагмент" в контексте настоящего документа. Антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит минимум один вариабельный

домен. Этот вариабельный домен может иметь любой размер или аминокислотный состав и обычно содержит минимум одну CDR, которая примыкает или находится в одной рамке с одной или более каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих V_H домен, связанный с V_L доменом, V_H и V_L домены могут располагаться относительно друг друга любым подходящим образом. Например, вариабельная область может быть димерной и может содержать V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L димеры. В качестве варианта антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный V_H или V_L домен. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать минимум один вариабельный домен, ковалентно связанный с минимум одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации вариабельных и константных доменов, которые могут быть внутри антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению, включают: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; и (xiv) V_L-C_L. В любой конфигурации вариабельных и константных доменов, включая любую из иллюстративных конфигураций, перечисленных выше, вариабельные и константные домены могут быть либо напрямую связаны друг с другом, либо могут быть связаны посредством полной или частичной шарнирной или линкерной области. Шарнирная область может состоять из минимум 2 (*например*, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, в результате чего образуется гибкая или полугибкая связь между соседними вариабельными и/или константными доменами в одной полипептидной молекуле. Как в случае с молекулами полноразмерных антител, антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит минимум два разных вариабельных домена, при этом каждый вариабельный домен способен специфическим связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом на том же антигене. Формат мультиспецифического антитела, включая описанные здесь форматы иллюстративного биспецифического антитела, может быть приспособлен для использования в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению при помощи стандартных методов, известных в данной области. В определенных описанных здесь вариантах осуществления описанные здесь антитела являются человеческими антителами. Термин "человеческое антитело" в контексте настоящего документа включает антитела с вариабельными и константными областями, полученными от последовательностей зародышевого типа человеческого

иммуноглобулина. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не закодированные последовательностями зародышевого типа человеческого иммуноглобулина (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* либо посредством соматической мутации *in vivo*), например, в CDR и, в частности, в CDR3. Тем не менее, термин "человеческое антитело" в контексте настоящего документа не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные от зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мыши, были привиты на человеческие каркасные последовательности. Термин “человеческое антитело” не включает природные молекулы, которые естественным образом существуют без модификаций или вмешательства/манипуляций человека в природном немодифицированном живом организме. Описанные здесь антитела могут в некоторых вариантах осуществления быть рекомбинантными человеческими антителами. Термин "рекомбинантное человеческое антитело" в контексте настоящего документа включает все человеческие антитела, которые подготавливаются, экспрессируются, создаются или выделяются рекомбинантными средствами, например, антитела, экспрессированные при помощи рекомбинантного вектора экспрессии, который трансфицируется в клетку-хозяина (описывается далее), антитела, выделенные из комбинаторной библиотеки рекомбинантных человеческих антител (описывается далее), антитела, выделенные из животного (например, мыши), трансгенного для генов человеческого иммуноглобулина (см., например, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, которые подготавливаются, экспрессируются, создаются или выделяются любыми другими способами, которые включают сплайсинг последовательностей гена человеческого иммуноглобулина в другие последовательности ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют вариабельные и константные области, полученные из последовательностей зародышевого типа человеческого иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления, тем не менее, такие рекомбинантные человеческие антитела подвергаются *in vitro* мутагенезу (или, если применяется животное, трансгенное для последовательностей человеческого Ig, *in vivo* соматическому мутагенезу), и, таким образом, аминокислотные последовательности V_H и V_L областей рекомбинантных антител представляет собой последовательности, которые, будучи полученными от последовательностей V_H и V_L человеческой зародышевой линии и связанными с ними, не могут существовать естественным образом в зародышевом наборе антитела человека *in vivo*. Человеческие антитела могут существовать в двух формах, которые ассоциируются с гетерогенностью шарнира. В одной форме молекула

иммуноглобулина содержит устойчивую четырехцепьевую конструкцию приблизительно 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе межцепьевой дисульфидной связью тяжелых цепей. Во второй форме димеры не связываются межцепьевыми дисульфидными связями, и образуется молекула около 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанных легкой и тяжелой цепей (полу-антитело). Ранее эти формы было чрезвычайно сложно разделить, даже после афинной очистки. Частота появления второй формы в различных интактных изотипах IgG обусловлена, помимо прочего, структурными различиями, связанными с изотипом шарнирной области антитела. Единичная аминокислотная замена в шарнирной области шарнира человеческого IgG4 может значительным образом снизить частоту появления второй формы (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105) до уровней, обычно наблюдаемых при использовании шарнира человеческого IgG1. Настоящее изобретение охватывает антитела, имеющие одну или более мутаций в шарнире, области C_H2 или C_H3, которые могут быть желательными, например, в производстве для улучшения выхода желаемой формы антитела. Описанные здесь антитела могут быть выделенными антителами. "Выделенное антитело" в контексте настоящего документа означает антитело, которое определили и отделили и/или изолировали от минимум одного компонента его естественной среды. Например, антитело, которое отделили или удалили из минимум одного компонента организма или из ткани или клетки, в которых антитело существует естественным образом или производится естественным образом, является "выделенным антителом" в целях настоящего изобретения. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляет собой антитела, которые подвергли минимум одному этапу очистки или выделения. Согласно определенным вариантам осуществления, выделенное антитело может, в сущности, не иметь другого клеточного материала и/или химических веществ. Используемые здесь антитела могут содержать одну или более аминокислотных замен, вставок и/или делеций в каркасной и/или CDR областях вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей в сравнении с соответствующими последовательностями зародышевого типа, от которых были получены эти антитела. Такие мутации можно легко определить посредством сравнения описанных здесь аминокислотных последовательностей с последовательностями зародышевого типа, доступными, например, в общедоступных базах данных последовательностей антител. Настоящее изобретение включает антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, полученные от любых описанных здесь аминокислотных последовательностей, при этом одна или более аминокислот в одной или более каркасных и/или CDR областях мутированы в соответствующий остаток (остатки) последовательности

зародышевого типа, от которой было получено антитело, или в соответствующий остаток (остатки) другой последовательности зародышевого типа человека, или в консервативную аминокислотную замену соответствующего остатка (остатков) зародышевой линии (такие изменения последовательностей называются здесь в совокупности "герминативные мутации"). Специалист в данной области, начиная с описанных здесь последовательностей вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, может легко получать множество антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые содержат одну или более отдельных герминативных мутаций или их комбинации. В определенных вариантах осуществления все каркасные и/или CDR остатки в V_H и/или V_L доменах мутированы обратно в остатки, присутствующие в первоначальной последовательности зародышевого типа, от которой было получено антитело. В других вариантах осуществления только определенные остатки мутированы обратно в первоначальную последовательность зародышевого типа, например, только мутированные остатки, присутствующие в первых 8 аминокислотах FR1 или в последних 8 аминокислотах FR4, или только мутированные остатки, присутствующие в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах осуществления один или более каркасных и/или CDR остатков мутированы в соответствующий остаток (остатки) другой последовательности зародышевого типа (т.е. последовательности зародышевого типа, которая отличается от последовательности зародышевого типа, от которой антитело было получено изначально). Также антитела по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию двух или более герминативных мутаций в каркасной и/или CDR областях, например, в которых определенные отдельные остатки мутированы в соответствующий остаток конкретной последовательности зародышевого типа, а определенные другие остатки, которые отличаются от исходной последовательности зародышевого типа, сохранены или мутированы в соответствующий остаток другой последовательности зародышевого типа. После получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более герминативных мутаций, можно легко проверить на одно или более желаемых свойств, таких как улучшенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или усиленные антагонистические или агонистические биологические свойства (в зависимости от ситуации), пониженная иммуногенность и т.д. Настоящее изобретение охватывает антитела и антигенсвязывающие фрагменты, полученные таким общим образом. Антитела, полезные для описанных здесь соединений, также включают антитела, содержащие варианты любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, описанных здесь, с одной или более консервативными заменами. Термин "эпитоп" означает антигенную

детерминанту, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в вариабельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, разные антитела могут связываться с разными областями на антигене и могут иметь разное биологическое действие. Эпитопы могут быть конформационными или линейными. Конформационный эпитоп производится пространственно рядом расположенными аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, созданный соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. В определенных обстоятельствах эпитоп может включать группы сахаридов, фосфорильные группы или сульфонильные группы на антигене.

[00177] В определенных вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь. В определенных вариантах осуществления такая легкая цепь представляет собой легкая цепь каппа. В определенных вариантах осуществления такая легкая цепь представляет собой легкая цепь лямбда. В определенных вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgA. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgD. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgE. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgG. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgM. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgG1. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgG2. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgG3. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgG4. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgA1. В некоторых вариантах осуществления такая тяжелая цепь представляет собой IgA2.

[00178] В некоторых вариантах осуществления антитело является фрагментом антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является Fv фрагментом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является Fab фрагментом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является $F(ab')_2$ фрагментом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является Fab′ фрагментом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является scFv (sFv) фрагментом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела является scFv-Fc фрагментом.

[00179] В некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является биспецифическим антителом, включающим первый антигенсвязывающий домен (также называемый здесь “D1”) и второй антигенсвязывающий домен (также называемый здесь “D2”).

[00180] В контексте настоящего документа выражение “антигенсвязывающий домен” означает любой пептид, полипептид, молекулу нуклеиновой кислоты, молекулу каркасного типа, пептидную дисплейную молекулу или полипептид-содержащую конструкцию, способную специфически связываться с определенным представляющим интерес антигеном (например, PRLR или STEAP2). Термин “специфически связывается” или подобные в контексте настоящего документа означает, что антигенсвязывающий домен образует комплекс с определенным антигеном, характеризуемым константой диссоциации (K_D) в 1 μM или менее, и не связывается с другими неродственными антигенами в обычных условиях анализа. “Неродственные антигены” представляет собой белки, пептиды или полипептиды с идентичностью аминокислот по отношению друг к другу менее 95%.

[00181] Иллюстративные категории антигенсвязывающих доменов, которые могут использоваться в контексте настоящего описания изобретения, включают антитела, антигенсвязывающие части антител, пептиды, которые специфически взаимодействуют с определенным антигеном (например, пептитела), рецепторные молекулы, которые специфически взаимодействуют с определенным антигеном, белки, содержащие лигандсвязывающую часть рецептора, который специфически связывается с определенным антигеном, антигенсвязывающие скаффолды (например, дарпины, белки с HEAT-повторами, белки с ARM-повторами, белки с тетратрикопептидными повторами и другие скаффолды, основанные на природных белках с повторами и т.д., [см., например, Boersma and Pluckthun, 2011, *Curr. Opin. Biotechnol. 22*:849-857, и указанную там справочную литературу]), и их аптамеры или части.

[00182] Способы для определения того, связываются ли две молекулы друг с другом специфически, хорошо известны в данной области и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и подобные. Например, антигенсвязывающий домен, используемый в контексте настоящего описания изобретения, включает полипептиды, которые связываются с определенным антигеном (например, целевая молекула [T] или белок, связывающий эффектор интернализации [E]), или его частью с K_D менее, чем около 1 μM, менее, чем около 500 нМ, менее, чем около 250 нМ,

менее, чем около 125 нМ, менее, чем около 60 нМ, менее, чем около 30 нМ, менее, чем около 10 нМ, менее, чем около 5 нМ, менее, чем около 2 нМ, менее, чем около 1 нМ, менее, чем около 500 пК, менее, чем около 400 пМ, менее, чем около 300 пМ, менее, чем около 200 пМ, менее, чем около 100 пМ, менее, чем около 90 пМ, менее, чем около 80 пМ, менее, чем около 70 пМ, менее, чем около 60 пМ, менее, чем около 50 пМ, менее, чем около 40 пМ, менее, чем около 30 пМ, менее, чем около 20 пМ, менее, чем около 10 пМ, менее, чем около 5 пМ, менее, чем около 4 пМ, менее, чем около 2 пМ, менее, чем около 1 пМ, менее, чем около 0,5 пМ, менее, чем около 0,2 пМ, менее, чем около 0,1 пМ, или менее, чем около 0,05 пМ, по результатам измерений методом плазмонного поверхностного резонанса.

[00183] В некоторых вариантах осуществления антитело является химерным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является человеческим антителом.

[00184] В некоторых вариантах осуществления антитело является анти-PSMA, анти-PRLR, анти-MUC16, анти-HER2 или анти-EGFRvIII или анти-STEAP2 антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело является анти-PRLR или анти-HER2 антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой анти-STEAP2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой анти-PRLR.

[00185] Антитело может иметь специфичность связывания с любым антигеном, который специалисты в данной области считают подходящим. В определенных вариантах осуществления антиген является трансмембранной молекулой (например, рецептором). В одном варианте осуществления антиген экспрессируется в опухоли. В некоторых вариантах осуществления связующие агенты взаимодействуют или связываются с опухолевыми антигенами, включая антигены, специфические к типу опухоли, или антигены, которые являются общими, сверхэкспрессируются или модифицируются в опухоли определенного типа. В одном варианте осуществления антиген экспрессируется на солидных опухолях. Примеры антигенов включают, помимо прочего, липопротеины; альфа1-антитрипсин; цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген (CTLA), например, CTLA-4; фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF); рецепторы для гормонов или факторов роста; белок A или D; рецептор 2 фактора роста фибробластов (FGFR2), EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, STEAP2, CEA, TENB2, EphA рецепторы, EphB рецепторы, рецептор фолиевой кислоты, FOLRI, мезотелин, крипто, альфа v бета 6, интегрины, VEGF, VEGFR, EGFR, трансферриновый рецептор, IRTA1, IRTA2, IRTA3,

IRTA4, IRTA5; CD белки, такие как CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, или антитело, которое связывается с одним или более опухолеассоциированных антигенов или рецепторами клеточной поверхности, описанными в Публикации США № 2008/0171040 или Публикации США № 2008/0305044, содержание каждой из которых полностью включается в настоящий документ посредством ссылки; эритропоэтин; остеиндуктивные факторы; иммунотоксины; костный морфогенетический белок (BMP); Т-клеточные рецепторы; поверхностные мембранные белки; интегрины, такие как CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 и VCAM; опухолеассоциированный антиген, такой как AFP, ALK, B7H4, BAGE белки, β-катенин, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (угольная ангидраза IX), каспаза-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, циклин-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, эндоглин, молекула клеточной адгезии эпителия, EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE белки, GD2, GD3, GloboH, глипикан-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, MAGE белки, MART-1, мезотелин, ML-IAP, Muc1, Muc16, CA-125, MUM1, NA17, NGEP, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PDGFR-α, PDGFR-β, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, PLAC1, PRLR, PRAME, PSCA, PSGR, PSMA (FOLH1), RAGE белки, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, STn, сурвивин, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TNFRSF17, TRP-1, TRP-2, тирозиназа и уроплакин-3 и фрагменты любых из перечисленных выше полипептидов; экспрессируемые клеточной поверхностью антигены; MUC16; c-MET; молекулы, такие как скавенджер-рецепторы класса A, включая скавенджер-рецептор A (SR-A), и другие мембранные белки, такие как член, связанный с семейством B7, включая белок VSIG4, рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) и белок, подобный белку-предшественнику бета-амилоида 2 (APLP-2); рецептор макрофага с коллагеновой структурой (MARCO), фагоцитарный рецептор лектина C-типа (SRCL) и фагоцитарный рецептор A-5 (SCARA5), COLEC12, макрофагальные фагоцитарные рецепторы класса B, включая CD36, LIMPII, SRBI, SRBII, фагоцитарный рецептор класса D CD68, и лизосомальный мембранный гликопротеин (LAMP), фагоцитарный рецептор класса E, включая лектин-подобный окисленный рецептор липопротеинов низкой плотности 1 LOX-1 и Дектин-1, фагоцитарные рецепторы класса F, включая фагоцитарный рецептор, экспрессируемые эндотелиальными клетками-I (SREC-I)

и SREC-II, а также множественный эпидермальный фактор роста (EGF)-подобные домены (MEGF)10, фагоцитарного рецептора класса G CXC хемокин-лиганд 16 (CXCL16), фагоцитарные рецепторы класса H, включая Фасциклин, EGF-подобный, ламинного типа EGF-подобный и линк-домен-содержащий фагоцитарный рецептор-1 (FEEL-1) и -2 (FEEL-2), фагоцитарный рецептор класса I CD163 и фагоцитарный рецептор класса J для конечный продукта усиленного гликозилирования (RAGE), другие члены суперсемейства лектина C-типа, включая DEC205, CD206, Дектин-2, Mincle, DC-SIGN и DNGR-1, и другие мембранные белки, такие как связанный с семейством B7 член, включая V-набор и Ig домен-содержащий 4 (VSIG4); AXL, BAFFR, компоненты BCR–списка, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD168, CD177, CD209, CD209L, CD226, CD248, CD27, CD274, CD276, CD300A, CD45, CD46, CD47, CD48, CD62E, CD68, CD69, CD74, CD79a, CD79b, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC–205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HER2, HHLA2, HLA class II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, LAG3, LIFR, MAG/Siglec–4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec–1, Siglec–10, Siglec–5, Siglec–6, Siglec–7, Siglec–8, Siglec–9, SIRPA, TACI, компоненты TCR–списка/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNF-α, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR и VTCN1. В некоторых вариантах осуществления связующий агент представляет собой адалимумаб или инфликсимаб. В некоторых вариантах осуществления связующий агент представляет собой алемтузумаб, муромонаб, ритуксимаб, тизитузумаб или агонистические антитела (когда иммуностимуляция может быть частью выбранного механизма действия). В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой PRLR или HER2. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой STEAP2. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой человеческий STEAP2. В некоторых примерах MAGE белки выбираются из MAGE-1, -2, -3, -4, -6 и -12. В некоторых примерах GAGE белки выбираются из GAGE-1 и GAGE-2.

[00186] Примеры антигенов также включают, помимо прочего, BCMA, SLAMF7, GPNMB и UPK3A. Примеры антигенов также включают, помимо прочего, MUC16, STEAP2 и HER2.

[00187] В некоторых вариантах осуществления антигены включают MUC16. В некоторых вариантах осуществления антигены включают STEAP2. В некоторых вариантах осуществления антигены включают PSMA. В некоторых вариантах осуществления антигены включают MSR1. В некоторых вариантах осуществления антигены включают HER2. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой пролактиновый рецептор (PRLR) или простатспецифический мембранный антиген (PSMA). В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой MUC16. В некоторых вариантах осуществления антигены включают PSMA. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой HER2. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой STEAP2. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой MSR1.

[00188] В определенных вариантах осуществления антитело содержит глутаминовый остаток в одной или более позициях тяжелой цепи под номером 295 в системе нумерации EU. В настоящем описании изобретения данная позиция называется глутамин 295, или Gln295, или Q295. Специалистам в данной области известно, что это консервативный глутаминовый остаток в последовательности дикого типа многих антител. В других полезных вариантах осуществления антитело может быть изменено и может включать глутаминовый остаток. В определенных вариантах осуществления антитело содержит одну или более мутаций N297Q. Методы изменения последовательности антитела для включения глутаминового остатка известны специалистам в данной области (см., например, Ausubel *et al. Current Protoc. Mol. Biol.*).

[00189] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с линкер-нагрузкой или нагрузкой, могут быть антителом, нацеленным на STEAP2. Подходящие антитела к STEAP или их антигенсвязывающие фрагменты включают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, например, описанные в Международной публикации № WO 2018/058001 A1, включая антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие аминокислотные последовательности, описанные в Таблице 1 на странице 75 указанной публикации. В некоторых вариантах осуществления антитело к STEAP2 представляет собой H1H7814N WO 2018/058001 A1, содержащее CDR H1M7814N в этой же публикации. В некоторых вариантах осуществления антитело к STEAP2 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR)-1, содержащую SEQ ID № 2; HCDR2, содержащую SEQ ID № 3; HCDR3, содержащую SEQ ID № 4; определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR)-1, содержащую SEQ ID № 6; LCDR2, содержащую SEQ ID № 7; и LCDR3, содержащую SEQ ID № 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к STEAP2

содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую SEQ ID № 1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую SEQ ID № 5. В любом из предшествующих вариантов осуществления антитело к STEAP2 можно получить посредством сайт-направленного мутагенеза для вставки глутаминового остатка в сайт без нарушения функции или связывания антитела. Например, в любом из предшествующих вариантов осуществления антитело к STEAP2 может содержать мутацию Asn297Gln (N297Q). Такие антитела с мутацией N297Q также могут содержать один или более дополнительных природных глутаминовых остатков в своих вариабельных областях, которые могут быть доступными для трансглутаминазы и, следовательно, способными к конъюгации с нагрузкой или линкер-нагрузкой (Таблица А). В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) SEQ ID № 1; и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (LCVR) SEQ ID №5. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотную последовательность HCVR SEQ ID №1 и аминокислотную последовательность LCVR SEQ ID № 5. Международная публикация № WO 2018/058001 A1 настоящим полностью включается в данный документ посредством ссылки.

[00190] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с линкер-нагрузкой или нагрузкой, могут быть антителом, нацеленным на человеческий пролактиновый рецептор (PRLR). Подходящие антитела к PRLR или их антигенсвязывающие фрагменты включают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, например, описанные в Международной публикации № WO 2015/026907 A1, включая антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие аминокислотные последовательности, описанные в Таблице 1 на странице 36 указанной публикации. В некоторых вариантах осуществления антитело к PRLR представляет собой H1H6958N2 из WO 2015/026907 A1, содержащее CDR H2M6958N2 в той же публикации. Выражение "PRLR" включает мономерные и мультимерные PRLR молекулы, такие, как молекулы, описанные в WO 2015/026907. В некоторых вариантах осуществления антитело к PRLR содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR)-1, содержащую SEQ ID № 10; HCDR2, содержащую SEQ ID № 11; HCDR3, содержащую SEQ ID № 12; определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR)-1, содержащую

SEQ ID № 14; LCDR2, содержащую SEQ ID № 15; и LCDR3, содержащую SEQ ID № 16. В некоторых вариантах осуществления антитело к PRLR содержит вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую SEQ ID № 9, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую SEQ ID № 13. В любом из предшествующих вариантов осуществления антитело к PRLR можно получить посредством сайт-направленного мутагенеза для вставки глутаминового остатка в сайт без нарушения функции или связывания антитела. Например, в любом из предшествующих вариантов осуществления антитело к PRLR может содержать мутацию Asn297Gln (N297Q). Такие антитела с мутацией N297Q также могут содержать один или более дополнительных природных глутаминовых остатков в своих вариабельных областях, которые могут быть доступными для трансглутаминазы и, следовательно, способными к конъюгации с нагрузкой или линкер-нагрузкой (Таблица А). В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) SEQ ID №9; и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (LCVR) SEQ ID №13. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотную последовательность HCVR SEQ ID № 9 и аминокислотную последовательность LCVR SEQ ID №13. Международная публикация № WO 2015/026907 A1 настоящим полностью включается в данный документ посредством ссылки.

Таблица А. Последовательности примеров антител H1H7814N (к STEAP2) и H1H6958N2 (к PRLR)

SEQ ID №	**Молекула / Антитело**	**Область**	**Последовательность**
1	H1H7814N	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTISSYGMN WVRQAPGKGLEWVAVISYDGGNKYSVDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSAVYYCARGRYFDL WGRGTLVTVSS
2	H1H7814N	HCDR1	GFTISSYG
3	H1H7814N	HCDR2	ISYDGGNK
4	H1H7814N	HCDR3	ARGRYFDL

SEQ ID №	Молекула / Антитело	Область	Последовательность
5	H1H7814N	LCVR	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWY QQKPGRAPNLLISKASSLKSGVPSRFSGSGSGTEFTL TVSSLQPDDFATYYCQQYYSYSYTFGQGTKLEIK
6	H1H7814N	LCDR1	QSISSW
7	H1H7814N	LCDR2	KAS
8	H1H7814N	LCDR3	QQYYSYSYT
9	H1H6958N2	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFTFRNYGMQ WVRQGPGKGLEWVTLISFDGNDKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRTEDTAVYYCARGGDFDY WGQGTLVTVSS
10	H1H6958N2	HCDR1	GFTFRNYG
11	H1H6958N2	HCDR2	ISFDGNDK
12	H1H6958N2	HCDR3	ARGGDFDY
13	H1H6958N2	LCVR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRKDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQHNSYPMYTFGQGTKLEIK
14	H1H6958N2	LCDR1	QDIRKD
15	H1H6958N2	LCDR2	AAS
16	H1H6958N2	LCDR3	LQHNSYPMYT
17	hPRLR ecto-MMH		MHRPRRRGTRPPPLALLAALLLAARGADAQLPPGK PEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHR EGETLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIM MVNATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVE VKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRL KPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVR CKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDEQKLISEED LGGEQKLISEEDLHHHHHH

[00191] В настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из

любых аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00192] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00193] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR (HCVR/LCVR), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице A, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице A. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащуюся в любом из примеров антител к STEAP2, указанных в Таблице A. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR выбирается из группы, состоящей из 250/258; что описано в Международной публикации № WO 2018/058001 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00194] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR1, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00195] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR2, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с

идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00196] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00197] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR1 легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR1, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00198] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR2 легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR2, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00199] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR3 легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR3, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00200] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3 и LCDR3

(HCDR3/LCDR3), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице А, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCDR3, указанных в Таблице А. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3, содержащуюся в любом из примеров антител к STEAP2, указанных в Таблице А. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3 выбирается из группы, состоящей из 256/254; что описано в Международной публикации № WO 2018/058001 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00201] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в любом из примеров антител к STEAP2, указанных в Таблице А. В определенных вариантах осуществления набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 выбирается из группы, состоящей из: 252-254-256-260-262-264; что описано в Международной публикации № WO 2018/058001 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00202] В сходном варианте осуществления в настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, что определяется любым из примеров антител к STEAP2, указанных в Таблице А. Например, настоящее изобретение включает антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбираемой из группы, состоящей из 250/258; что описано в Международной публикации № WO 2018/058001 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки. Способы и методы определения CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области и могут применяться для определения CDR в описанных здесь определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR. Типовые определения, которые могут использоваться для определения границ CDR, включают, например, определение по

Кабату (Kabat), определение по Чотиа (Chothia) и определение AbM. В общем, определение по Кабату основано на вариабельности последовательностей, определение по Чотиа основано на местоположении структурных петлевых областей, а определение AbM представляет собой компромисс между подходами Кабата и Чотиа. См., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Также имеются общедоступные базы данных для определения последовательностей CDR в антителе.

[00203] В настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00204] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00205] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR (HCVR/LCVR), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице A, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице A. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащуюся в любом из примеров антител к PRLR, указанных в Таблице A. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR выбирается из группы, состоящей из 18/26; 66/74; 274/282; 290/298; и 370/378; что описано в Международной публикации № WO 2015/026907 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00206] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR1, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00207] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR2, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00208] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00209] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR1 легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR1, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00210] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR2 легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR2, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с

идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00211] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с STEAP2, содержащие CDR3 легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR3, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00212] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3 и LCDR3 (HCDR3/LCDR3), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице A, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCDR3, указанных в Таблице A. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3, содержащуюся в любом из примеров антител к PRLR, указанных в Таблице A. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3 выбирается из группы, состоящей из 24/32; 72/80; 280/288; 296/304; и 376/384; что описано в Международной публикации № WO 2015/026907 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00213] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в любом из примеров антител к PRLR, указанных в Таблице A. В определенных вариантах осуществления набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 выбирается из группы, состоящей из 20-22-24-28-30-32; 68-70-72-76- 78-80; 276-278-280-284-286-288; 292-294-296-300-302-304; и 372-374-376-380-382-384; что описано в Международной публикации № WO 2015/026907 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00214] В сходном варианте осуществления в настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, что определяется любым из примеров антител к PRLR, указанных в Таблице A. Например, настоящее изобретение включает антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с PRLR, содержащие набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбираемой из группы, состоящей из 18/26; 66/74; 274/282; 290/298; и 370/378; что описано в Международной публикации № WO 2015/026907 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки. Способы и методы определения CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области и могут применяться для определения CDR в описанных здесь определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR. Типовые определения, которые могут использоваться для определения границ CDR, включают, например, определение по Кабату (Kabat), определение по Чотиа (Chothia) и определение AbM. В общем, определение по Кабату основано на вариабельности последовательностей, определение по Чотиа основано на местоположении структурных петлевых областей, а определение AbM представляет собой компромисс между подходами Кабата и Чотиа. См., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Также имеются общедоступные базы данных для определения последовательностей CDR в антителе.

[00215] В любом из представленных вариантов осуществления соединений или конъюгатов **BA** представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с PRLR. В любом из представленных вариантов осуществления соединений или конъюгатов **BA** представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и конъюгация осуществляется через минимум один остаток Q295. В любом из представленных вариантов осуществления соединений или конъюгатов **BA** представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и конъюгация осуществляется через два остатка Q295. В любом из представленных вариантов осуществления соединений или конъюгатов **BA** представляет собой антитело N297Q или его антигенсвязывающий фрагмент. В любом из представленных вариантов осуществления соединений или

конъюгатов **BA** представляет собой антитело N297Q или его антигенсвязывающий фрагмент, и конъюгация осуществляется минимум через один остаток Q295 и минимум один остаток Q297. В любом из представленных вариантов осуществления соединений или конъюгатов **BA** представляет собой антитело N297Q или его антигенсвязывающий фрагмент, и конъюгация осуществляется минимум через два остатка Q295 и два остатка Q297. В конкретных вариантах осуществления нумерация соответствует системе нумерации EU.

[00216] В любом из представленных выше вариантов осуществления **BA** представляет собой антитело к MSR1. В определенных вариантах осуществления **BA** представляет собой антитело к MSR1 H1H21234N. В определенных вариантах осуществления **BA** представляет собой антитело к MSR1 H1H21234N N297Q. В определенных вариантах осуществления **BA** представляет собой антитело к MSR1, содержащее HCVR согласно SEQ ID NO:19 и LCVR согласно SEQ ID NO: 27. В определенных вариантах осуществления **BA** представляет собой антитело к MSR1, содержащее одну, две, три, четыре, пять или шесть HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 согласно SEQ ID NOS: 21, 23, 25, 29, 31 и 33, соответственно. В определенных вариантах осуществления HCVR закодирована SEQ ID NO:18. В определенных вариантах осуществления LCVR закодирована SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления одна, две, три, четыре, пять или шесть HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 закодированы полинуклеотидными последовательностями SEQ ID NOS: 20, 22, 24, 28, 30 и 32, соответственно. N297Q указывает, что один или более остатков 297 мутированы из аспарагина (N) в глутамин (Q). В определенных вариантах осуществления каждый остаток 297 мутирован в Q. В предпочтительных вариантах осуществления нумерация соответствует системе нумерации EU. В определенных вариантах осуществления данного пункта отношение лекарственное средство:антитело (DAR) находится в диапазоне от 1 до 4. В определенных вариантах осуществления отношение DAR равно 1, 2, 3 или 4. В определенных вариантах осуществления отношение DAR равно 2. В определенных вариантах осуществления отношение DAR равно 4.

[00217] В настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице A, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00218] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00219] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR (HCVR/LCVR), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCVR, указанных в Таблице B, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCVR, указанных в Таблице B. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащуюся в любом из примеров антител к MSR1, указанных в Таблице B. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR выбирается из группы, состоящей из 2/10, 23/42, 50/58; 90/98 и 282/290; что описано в Международной публикации № WO 2019/217597 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00220] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR1, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00221] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR2, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00222] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00223] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR1 легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR1, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00224] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR2 легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR2, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00225] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие CDR3 легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбираемую из любых аминокислотных последовательностей LCDR3, указанных в Таблице B, или по существу аналогичную ей последовательность с идентичностью последовательностей минимум 90%, минимум 95%, минимум 98% или минимум 99%.

[00226] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3 и LCDR3 (HCDR3/LCDR3), содержащую любую из аминокислотных последовательностей HCDR3, указанных в Таблице B, в паре с любой из аминокислотных последовательностей LCDR3,

указанных в Таблице A. Согласно определенным вариантам осуществления, в данном описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие пару аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3, содержащуюся в любом из примеров антител к MSR1, указанных в Таблице B. В определенных вариантах осуществления эта пара аминокислотных последовательностей HCDR3/LCDR3 выбирается из группы, состоящей из 8/16, 40/48, 56/64; 96/104, and 288/296; что описано в Международной публикации № WO 2019/217591 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00227] В настоящем описании изобретения также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в любом из иллюстративных антител к MSR1, указанных в Таблице B. В определенных вариантах осуществления набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 выбирается из группы, состоящей из: 4-6-8-12-14-16; 36-38-40-44-46-48; 52-54-56-60-62-64; 92-94-96-100-102-104, и 284-286-288-292-294-296; что описано в Международной публикации № WO 2019/217591 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00228] В сходном варианте осуществления в настоящем описании изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие набор из шести CDR (т.е. HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3), содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, что определяется любым из примеров антител к MSR1, указанных в Таблице B. Например, настоящее изобретение включает антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с MSR1, содержащие набор аминокислотных последовательностей HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащийся в паре аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбираемой из группы, состоящей из: 2/10, 23/42, 50/58, 90/98, and 282/290; что описано в Международной публикации № WO 2019/217591 A1, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки. Способы и методы определения CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области и могут применяться для определения CDR в описанных здесь определенных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR. Типовые определения, которые могут использоваться для определения границ CDR, включают, например, определение по Кабату (Kabat), определение по Чотиа (Chothia) и определение AbM. В общем, определение по

Кабату основано на вариабельности последовательностей, определение по Чотиа основано на местоположении структурных петлевых областей, а определение AbM представляет собой компромисс между подходами Кабата и Чотиа. См., например, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); и Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Также имеются общедоступные базы данных для определения последовательностей CDR в антителе.

Таблица B. Последовательности примеров антител к MSR1

SEQ ID №:	Молекула / Антитело	Область	Последовательность
18	H1H21234N	HCVR	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc acctgcactg tcactggtgg ctccatcagt aggaactact ggagttggat ccggcagccc ccagggaagg gactggaatg gattggatat atctattaca gtgggagtat cgactacaat ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg aagctgagtt ctatgaccgc tgcggacacg gccgtatact actgtgcgag agatcggtgg aactggaaat acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcatcgt ctcgtca
19	H1H21234N	HCVR	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
20	H1H21234N	HCDR1	ggtggctcca tcagtaggaa ctac
21	H1H21234N	HCDR1	Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr
22	H1H21234N	HCDR2	atctattaca gtgggagtat c
23	H1H21234N	HCDR2	Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
24	H1H21234N	HCDR3	gcgagagatc ggtggaactg gaaatacggt atggacgtc
25	H1H21234N	HCDR3	Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val

SEQ ID №:	Молекула / Антитело	Область	Последовательность
26	H1H21234N	LCVR	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gactgttaga aacaactact tagcctggta ccaccagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttacagtgta ttactgtcac cagtatggta actcaccttg gacgttcggc caagggacca aaatggaaat caaacga
27	H1H21234N	LCVR	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Thr Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
28	H1H21234N	LCDR1	cagactgtta gaaacaacta c
29	H1H21234N	LCDR1	Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr
30	H1H21234N	LCDR2	ggtgcatcc
31	H1H21234N	LCDR2	Gly Ala Ser
32	H1H21234N	LCDR3	caccagtatg gtaactcacc ttggacg
33	H1H21234N	LCDR3	His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr

[00229] Линкеры связующего агента могут связываться со связующим агентом, например, антителом или антигенсвязывающей молекулой, через присоединение на определенной аминокислоте в антителе или антигенсвязывающей молекуле. Примеры аминокислотных присоединений, которые могут применяться в контексте данного варианта осуществления изобретения, включают, например, лизин (см., например, US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; и US 2012/0585592), цистеин (см., например, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; и US 7,750,116), селеноцистеин (, см., например, WO 2008/122039; и Hofer

et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2008, 105*:12451-12456), формилглицин (см., например, Carrico *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2007, 3:321-322; Agarwal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2013, 110*:46-51, и Rabuka *et al.*, *Nat. Protocols*, 2012, *10*:1052-1067), неприродные аминокислоты (см., например, WO 2013/068874 и WO 2012/166559) и кислые аминокислоты (см., например, WO 2012/05982). Линкеры также могут быть конъюгированы с антигенсвязывающим белком через присоединение к углеводам (см., например, US 2008/0305497, WO 2014/065661 и Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, *13*:127-130).

[00230] В некоторых примерах связующий агент является антителом или антигенсвязывающей молекулой, и антитело связывается с линкером через лизиновый остаток. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающая молекула связываются с линкером через цистеиновый остаток.

[00231] Линкеры также могут быть конъюгированы с одним или более глутаминовыми остатками посредством хемоферментативной конъюгации на основе трансглутаминазы (см., например, Dennler *et al., Bioconjugate Chem.* 2014, 25, 569-578). Например, в присутствии трансглутаминазы один или более глутаминовых остатков антитела могут связываться с первичным аминным соединением. Первичные аминные соединения включают, например, нагрузки или линкер-нагрузки, которые напрямую дают конъюгаты антитело-лекарственное средство посредством опосредованного трансглутаминазой связывания. Первичные аминные соединения также включают линкеры и спейсеры, которые функционализованы реакционноспособными группами, которые в последующем могут вступать в реакцию с другими соединениями по направлению к синтезу конъюгатов антитело-лекарственное средство. Антитела, содержащие глутаминовые остатки, могут быть выделены из природных источников или изменены таким образом, чтобы они содержали один или более глутаминовых остатков. Методы для включения глутаминовых остатков в полипептидную цепь антитела (глутаминил-модифицированные антитела или антигенсвязывающие молекулы) известны специалистам в данной области. В определенных вариантах осуществления антитело является агликозилированным.

[00232] В определенных вариантах осуществления антитело или глутаминил-модифицированное антитело или антигенсвязывающая молекула содержат минимум один глутаминовый остаток минимум в одной последовательности полипептидной цепи. В определенных вариантах осуществления антитело или глутаминил-модифицированное антитело или антигенсвязывающая молекула содержат два полипептида с тяжелой цепью, каждый из них с одним остатком Gln295 или Q295. В дальнейших вариантах осуществления

антитело или глутаминил-модифицированное антитело или антигенсвязывающая молекула содержат один или более глутаминовых остатков в участке, кроме 295 тяжелой цепи. Сюда включаются антитела согласно данному разделу, имеющие описанную здесь мутацию (мутации) N297Q.

Первичные аминные соединения

[00233] В определенных вариантах осуществления первичные аминные соединения, полезные для опосредованного трансглутаминазой связывания антитела (или антигенсвязывающего соединения), содержащего глутамин, могут быть любым первичным аминным соединением, которое специалист в данной области считает полезным. В общем, первичное аминное соединение имеет формулу H_2N-**R**, где **R** может быть любой группой, совместимой с антителом и условиями реакции. В определенных вариантах осуществления **R** представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил или замещенный гетероалкил.

[00234] В некоторых вариантах осуществления первичное аминное соединение содержит реакционноспособную группу или защищенную реакционноспособную группу. Полезные реакционноспособные группы включают азиды, алкины, циклоалкины, тиолы, спирты, кетоны, альдегиды, карбоновые кислоты, эфиры, амиды, гидразиды, анилины и амины. В определенных вариантах осуществления реакционноспособная группа выбирается из группы, состоящей из азида, алкина, сульфгидрила, циклоалкина, альдегида и карбоксила.

[00235] В определенных вариантах осуществления первичное аминное соединение соответствует формуле H_2N-**LL**-**X**, где **LL** представляет собой двухвалентный спейсер и **X** представляет собой реакционноспособная группа или защищенная реакционноспособная группа. В конкретных вариантах осуществления **LL** представляет собой двухвалентная полиэтиленгликольная (ПЭГ) группа. В определенных вариантах осуществления **X** выбирается из группы, состоящей из –SH, $–N_3$, алкина, альдегида и тетразола. В конкретных вариантах осуществления **X** представляет собой $–N_3$.

[00236] В определенных вариантах осуществления первичное аминное соединение соответствует одной из следующих формул:

H_2N-$(CH_2)_n$-**X**;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-$(CH_2)_p$-**X**;

H_2N-$(CH_2)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2)_m$-**X**;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-**X**;

H_2N-$(CH_2)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2)_m$-**X**;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-**X**;

H_2N-$(CH_2)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-**X**;

H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-N(H)C(O)-$(CH_2)_m$-**X**;

H_2N-$(CH_2)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_p$-**X**; и

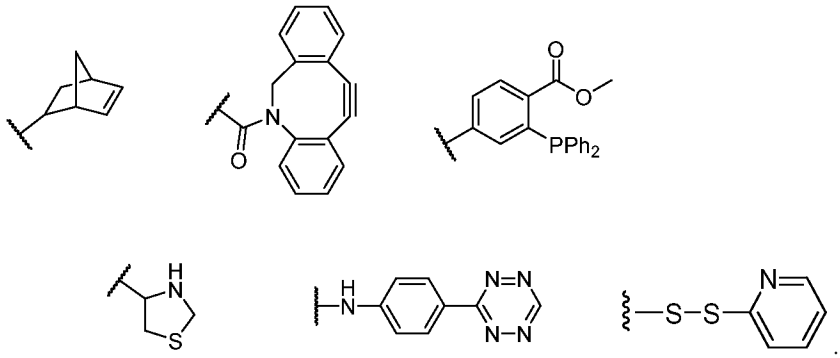
H_2N-$(CH_2CH_2O)_n$-C(O)N(H)-$(CH_2)_m$-**X**;

где **n** представляет собой целое число, которое выбирается в диапазоне от 1 до 12;

m представляет собой целое число, которое выбирается в диапазоне от 0 до 12;

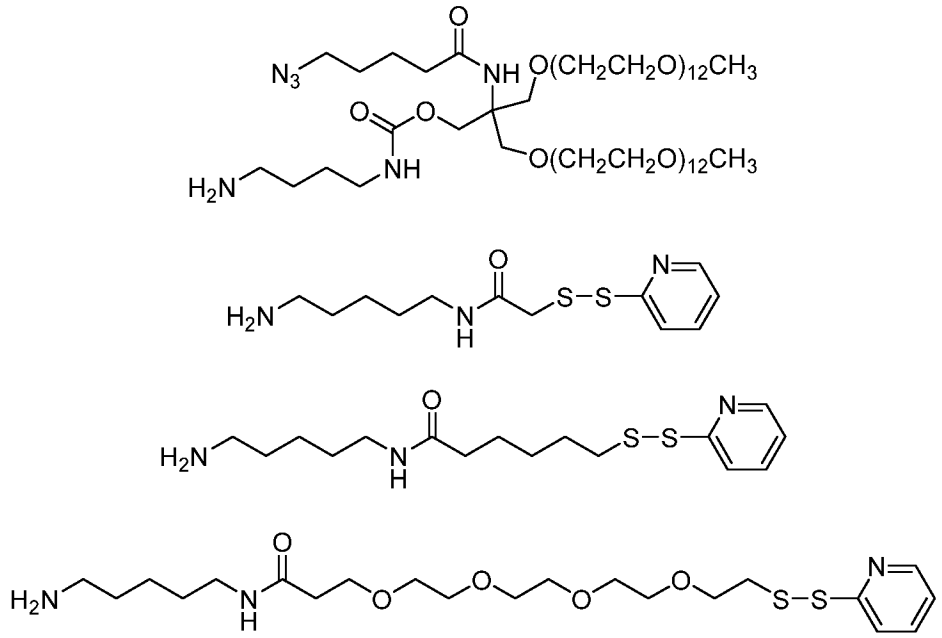
p представляет собой целое число, которое выбирается в диапазоне от 0 до 2;

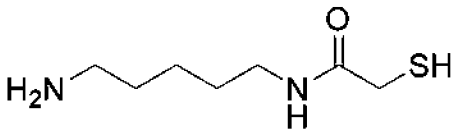
и **X** выбирается из группы, состоящей из –SH, $–N_3$, –C≡CH, –C(O)H, тетразола и любого из

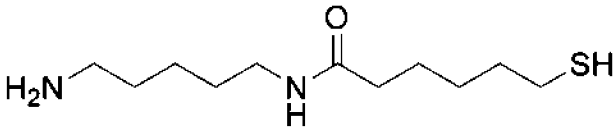


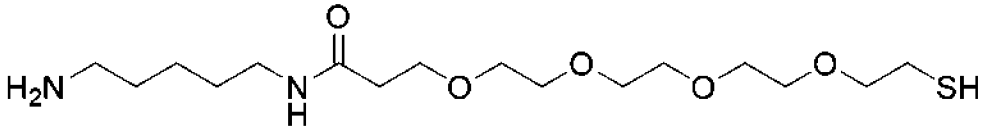
[00237] В вышеприведенном описании любая из алкильных или алкиленовых (т.е. –CH_2–) групп может быть необязательно замещена, например, C_{1-8} алкилом, метилформилом или $–SO_3H$. В определенных вариантах осуществления алкильные группы не замещены.

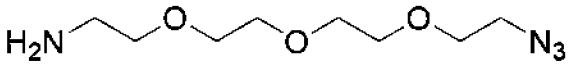
[00238] В определенных вариантах осуществления первичное аминное соединение выбирается из группы, состоящей из:

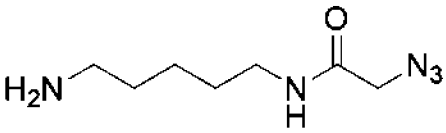




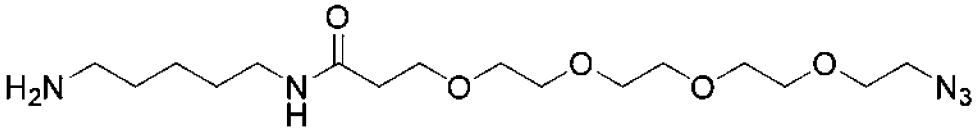




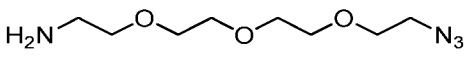




и



[00239] В конкретных вариантах осуществления первичное аминное соединение представляет собой



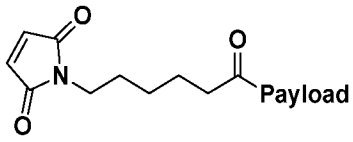
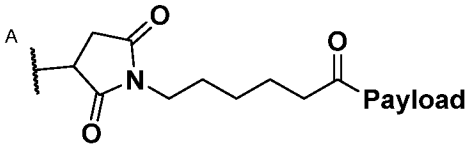
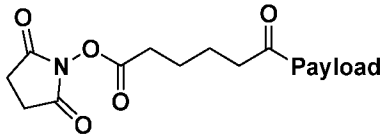
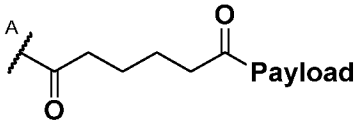
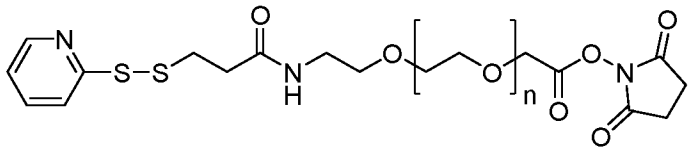
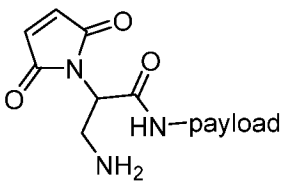
[00240] Примеры условий для описанных выше реакций представлены далее в разделе "Примеры".

Линкеры

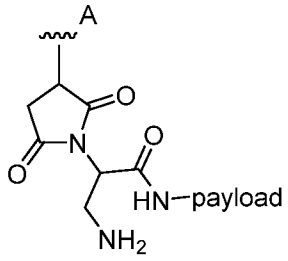
[00241] В определенных вариантах осуществления линкерная **L** часть описанных здесь конъюгатов представляет собой группа, например, двухвалентная группа, которая ковалентно связывает описанные здесь связующий агент и соединение-нагрузку. В других примерах линкер **L** представляет собой трехвалентная или мультивалентная группа, которая ковалентно связывает описанные здесь связующий агент и соединение-нагрузку. Подходящие линкеры можно найти, например, в публикациях *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: New York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., and Zaro,

J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015, содержание каждой из которых включено в настоящий документ полностью посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления линкерная **L** часть описанных здесь линкер-нагрузок представляет собой группа, ковалентно связанная с описанным здесь соединением-нагрузкой, способная двухвалентно и ковалентно связывать описанные здесь связующий агент и соединение-нагрузку. В других примерах линкерная **L** часть описанных здесь линкер-нагрузок представляет собой группа, ковалентно связанная с описанным здесь соединением-нагрузкой, способная ковалентно связывать, будучи трехвалентной или мультивалентной группой, описанные здесь связующий агент и соединение-нагрузку. Соединения-нагрузки включают соединения вышеприведенных Формул I, Ib, Ibb и Ibbb, и их остатки после связывания с линкером **L** или его включения представляет собой соединения линкер-нагрузка. Линкер-нагрузки могут далее быть связаны со связующими агентами, такими как антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, в результате чего образуются конъюгаты антитело-лекарственное средство. Специалистам в данной области известно, что определенные функциональные группы нагрузок удобны для связывания с линкерами и/или связующими агентами. Например, в определенных вариантах осуществления линкер отсутствует и нагрузки напрямую связываются со связующими агентами. В определенных вариантах осуществления пролекарства или нагрузки включают гидроксильную, аминную или тиольную функциональную группу, способную связываться с пептидными остатками в связующих агентах.

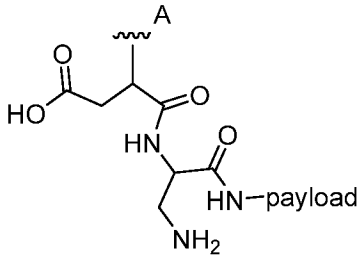
[00242] В определенных вариантах осуществления линкеры являются устойчивыми в физиологических условиях. В определенных вариантах осуществления линкеры являются расщепляемыми, например, способными высвобождать минимум часть нагрузки в присутствии фермента и в определенном диапазоне или при определенном значении pH. В некоторых вариантах осуществления линкер включает расщепляемую ферментом группу. Примеры расщепляемых ферментом групп включают, помимо прочего, пептидные связи, эфирные связи, гидразоны и дисульфидные связи. В некоторых вариантах осуществления линкер включает расщепляемый катепсином линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер включает группу, которая является стабильной при определенных значениях pH и расщепляется и высвобождает часть нагрузки при других значениях pH. Например, в определенных вариантах осуществления линкер является стабильным при физиологическом pH и способен высвобождать часть нагрузки при местном pH вблизи от мишени.

[00243] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит нерасщепляемую группу. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер получают от малеимида. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемые линкеры получают от сложного эфира. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер получают от *N*-гидроксисукцинимидного эфира. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер получают от  или его остатка. В некоторых вариантах осуществления остаток нерасщепляемого линкера-нагрузки представляет собой  или его региоизомер. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер получают от  или его остатка. В некоторых вариантах осуществления остаток нерасщепляемого линкера-нагрузки представляет собой  или его региоизомер. В одном варианте осуществления линкер представляет собой малеимид циклогексан карбоксилат или 4-(*N*-малеимидометил)циклогексанкарбоновая кислота (MCC), когда нагрузку можно добавить к любому концу линкера MCC. В другом варианте осуществления линкер представляет собой  , когда нагрузку можно добавить к любому концу этого линкера. В определенных вариантах осуществления линкер представляет собой самостабилизирующийся малеимид. В одном иллюстративном варианте осуществления самостабилизирующийся малеимидный линкер представляет собой  , когда связью от амидного азота к нагрузке может быть прямая связь с нагрузкой; или связь от амидного азота к нагрузке, что показано, предполагает

оставшуюся часть линкера. В другом иллюстративном варианте осуществления



самостабилизирующийся линкер проявляется как , когда связью от амидного азота к нагрузке может быть прямая связь с нагрузкой; или связь от амидного азота к нагрузке, что показано, предполагает оставшуюся часть линкера. Без привязки к какой-либо конкретной теории, самостабилизирующийся линкер включает группы, которые стабилизируют связь от самостабилизирующегося линкера к связующему агенту. Например, в некоторых вариантах осуществления, когда связь от связующего агента к самостабилизирующемуся линкеру представляет собой углерод-серная связь (например, после присоединения по Михаэлю цистеина связующего агента к самостабилизирующемуся малеимидному линкеру), самостабилизирующийся линкер ограничивает ретро-присоединения по Михаэлю. В частности, в показанных самостабилизирующихся малеимидных (или сукцинимидных) линкерах аминометиловая функциональная группа способствует быстрому гидролизу сукцинимидного продукта



присоединения по Михаэлю, и в результате получают , когда связью от амидного азота к нагрузке может быть прямая связь с нагрузкой; или связь от амидного азота к нагрузке, что показано, предполагает оставшуюся часть линкера; таким образом, уменьшается восприимчивость к ретро-присоединениям по Михаэлю. Группы, кроме аминометила в самостабилизирующихся малеимидных линкерах, которые стабилизируют конъюгаты, известны специалистам в отрасли. В этих структурах  означает связь со связующим агентом. В этих структурах в некоторых примерах  означает остаток клик-химии, получаемый в результате реакции, например, связующего агента с азидной или алкиновой функциональной группой и линкер-нагрузки с комплементарной алкиновой или азидной функциональной группой. В этих структурах в других примерах  означает двухвалентный сульфид, получаемый в результате реакции,

например, одного или более цистеинов связующего агента с одним или более линкерами или линкер-нагрузками с малеимидной функциональной группой посредством реакций присоединения Михаэля. В этих структурах в других примерах  означает амидную связь, образованную в результате реакции, например, одного или более лизинов связующего агента с одним или более линкерами или линкер-нагрузками с активированной или неактивированной карбоксильной функциональной группой, что понятно специалисту в данной области. В одном варианте осуществления  означает амидную связь, образованную в результате реакции, например, одного или более лизинов связующего агента с одним или более линкерами или линкер-нагрузками с активированной карбоксильной функциональной группой, что понятно специалисту в данной области.

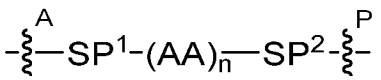
[00244] В некоторых вариантах осуществления подходящие линкеры включают, помимо прочего, линкеры, которые химически связаны с двумя цистеиновыми остатками одного связующего агента, например, антитела. Такие линкеры могут служить для имитации дисульфидных связей антитела, которые разрушаются в результате процесса конъюгации.

[00245] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит одну или более аминокислот. Подходящие аминокислоты включают природные, неприродные, стандартные, нестандартные, протеиногенные, непротеиногенные и L- или D- □-аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит аланин, валин, глицин, лейцин, изолейцин, метионин, триптофан, фенилаланин, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, лизин, аргинин, гистидин или цитруллин, их производное или любую их комбинацию (например, дипептиды, трипептиды, олигопептиды, полипептиды и подобные). В определенных вариантах осуществления одна или более боковых цепей аминокислот связаны с группой боковой цепи, описанной далее. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот валина и цитруллина (например, двухвалентным –Val-Cit– или двухвалентным –VCit–). В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот аланина и аланина, или двухвалентным –AA–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот глутаминовой кислоты и аланина, или –EA–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот глутаминовой кислоты и глицина, или –EG–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот глицина и глицина, или –GG–. В некоторых

вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот глутамина, валина и цитруллина, или –Q-V-Cit– или –QVCit–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот глутаминовой кислоты, валина и цитруллина, или –E-V-Cit– или –EVCit–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –GGGGS–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –GGGGG–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –GGGGK–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –GFGG–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот лизина, валина и цитруллина, или –KVCit–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –KVA–. В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидом, содержащим или состоящим из аминокислот –VA–. В любом из вариантов осуществления в данном пункте и по тексту настоящего описания изобретения используются стандартные трехбуквенные или однобуквенные обозначения аминокислот, что понятно специалисту в данной области. Примеры однобуквенных обозначений аминокислот включают G для глицина, K для лизина, S для серина, V для валина, A для аланина и F для фенилаланина.

[00246] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит саморасщепляющуюся группу. Саморасщепляющаяся группа может быть любой такой группой, известной специалистам в данной области. В конкретных вариантах осуществления такой саморасщепляющейся группой является *p*-аминобензил (PAB) или его производное. Полезные производные включают *p*-аминобензилоксикарбонил (PABC). Специалистам в данной области понятно, что саморасщепляющаяся группа способна вступать в химическую реакцию, в результате которой высвобождаются оставшиеся атомы линкера от нагрузки.

[00247] В некоторых вариантах осуществления линкер -



где:

SP^1 представляет собой спейсер;

SP^2 представляет собой спейсер;

 одна или более связей со связующим агентом;

 одна или более связей с нагрузкой;

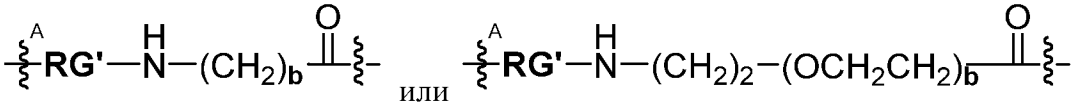
каждый **AA** представляет собой аминокислотный остаток; и

n представляет собой целое число от 0 до 10.

[00248] Спейсер $\mathbf{SP^1}$ представляет собой группа, которая соединяет $(\mathbf{AA})_n$ группу или остаток со связующим агентом (**BA**) или с остатком реакционноспособной группы, который связан с **BA**. Подходящие спейсеры $\mathbf{SP^1}$ включают, помимо прочего, спейсеры, содержащие алкилен или полиэфир, или и то, и другое. Концы спейсеров, например, часть спейсера, связанная с **BA** или **AA**, могут быть группами, полученными от реакционноспособных групп, которые используются в целях связывания антитела или **AA** со спейсером во время химического синтеза конъюгата. В определенных вариантах осуществления индекс **n** равен 1, 2, 3 или 4. В конкретных вариантах осуществления индекс **n** равен 2. В конкретных вариантах осуществления индекс **n** равен 3. В конкретных вариантах осуществления индекс **n** равен 4. В определенных вариантах осуществления, когда **n** равен нулю, тогда $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой связь.

[00249] В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^1}$ содержит алкилен. В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^1}$ содержит C_{5-7} алкилен. В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^1}$ содержит полиэфир. В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^1}$ содержит полимер этиленоксида, например, полиэтиленгликоль.

[00250] В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^1}$ -



где:

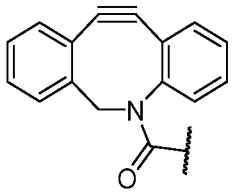
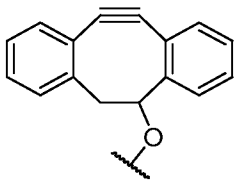
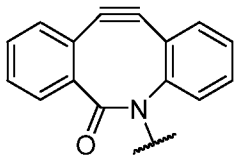
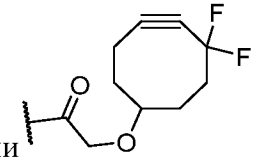
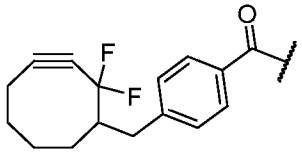
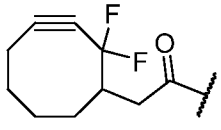
RG' представляет собой остаток реакционноспособной группы после реакции реакционноспособной группы **RG** со связующим агентом;

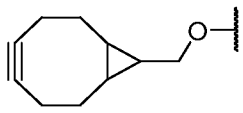
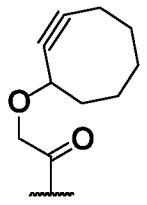
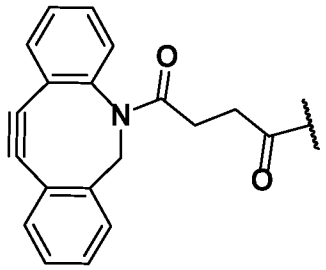
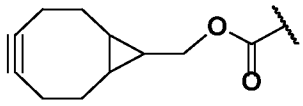
 представляет собой связь со связующим агентом;

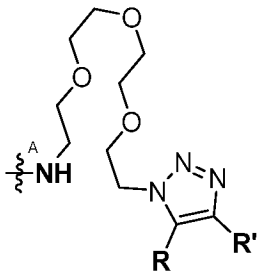
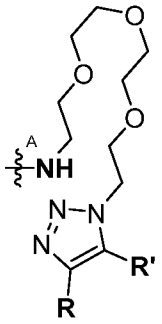
 представляет собой связь с $(\mathbf{AA})_n$, где **n** представляет собой целое число от 1 до 10; и

b представляет собой целое число от 2 to 8.

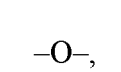
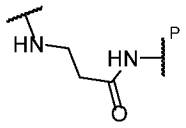
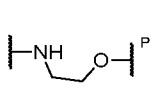
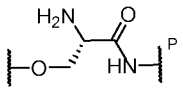
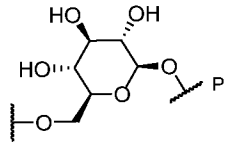
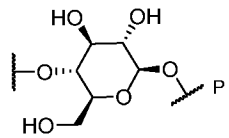
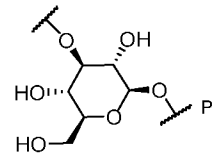
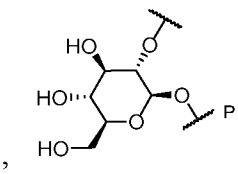
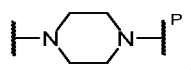
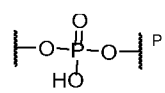
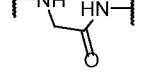
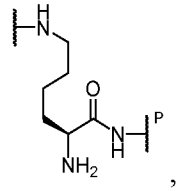
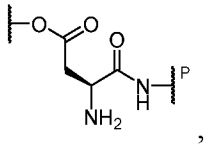
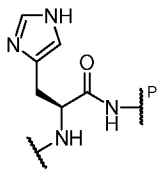
[00251] Реакционноспособная группа **RG** может быть любой реакционноспособной группой, которая, как известно специалисту в данной области, способна образовывать одну или более связей со связующим агентом. Реакционноспособная группа **RG** представляет собой группа, содержащая часть в своей структуре, способную вступать в реакцию со связующим агентом (например, вступать в реакцию с антителом на его цистеиновом или лизиновом остатках или на азидной группе, например, PEG-N_3 функционализованном антителе на одном или более глутаминовых остатках), в результате чего образуется соединение Формулы III. После конъюгации со связующим агентом реакционноспособная группа становится остатком реакционноспособной группы (**RG′**). Примеры реакционноспособных групп включают, помимо прочего, группы, которые содержат части галоацетила, изотиоцианата, сукцинимида, N-гидроксисукцинимида или малеимида, способные вступать в реакцию со связующим агентом.

[00252] В определенных вариантах осуществления реакционноспособные группы включают, помимо прочего, алкины. В определенных вариантах осуществления такие алкины представляет собой алкины, способные вступать в реакции 1,3-циклоприсоединения с азидами в отсутствие катализаторов на основе меди, например, напряженные алкины. Напряженные алкины подходят для промотированных напряжением алкин-азидных циклоприсоединений (SPAAC) и включают циклоалкины, например, циклооктины и бензаннелированные алкины. Подходящие алкины включают, помимо прочего, дибензоазациклооктин или  (DIBAC); дибензоциклооктин или  (DIBO); биарилазациклооктинон или  (BARAC); двуфтористый циклооктин или  , или  , или  (DIFO); замещенные, например, фторсодержащие алкины, аза-

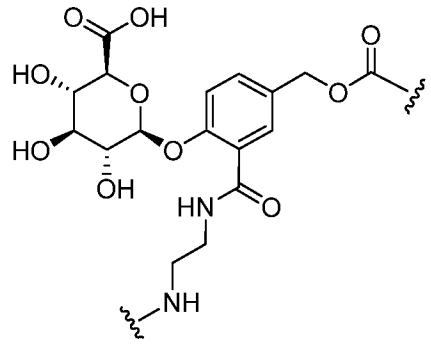
циклоалкины, бицикло[6.1.0]нонин или  (BCN); и их производные. Особенно полезные алкины включают  ,  и  .

[00253] В определенных вариантах осуществления связующий агент напрямую связан с **RG′**. В определенных вариантах осуществления связующий агент связан с **RG′** через спейсер, например, **SP⁴**, расположенный между  и **RG′**. В конкретных вариантах осуществления связующий агент опосредованно связан с **RG′** через **SP⁴**, например, ПЭГ спейсер. Как подробно описано далее, в определенных вариантах осуществления связующий агент подготавливают посредством функционализации с одной или более азидо группами. Каждая азидо группа способна вступать в реакцию с **RG**, в результате чего образуется **RG′**. В конкретных вариантах осуществления связующий агент дериватизируют –PEG-N_3, связанным с глутаминовым остатком. Здесь представлены примеры –N_3 дериватизированных связующих агентов, способы их приготовления и способы их использования в реакциях с **RG**. В определенных вариантах осуществления **RG** представляет собой алкин, подходящий для участия в 1,3-циклоприсоединениях, а **RG′** представляет собой региоизомерная 1,2,3-триазолильная группа, образованная в результате реакции **RG** с азидофункционализованным связующим агентом. В качестве дальнейшего примера, в определенных вариантах осуществления **RG′** связан со связующим агентом так, как показано в  или  или смеси каждого региоизомера. Каждый **R** и **R′** соответствуют приведенным здесь описаниям или примерам.

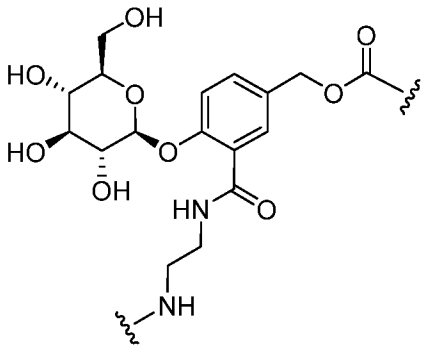
[00254] Спейсер **SP²**, при его наличии представляет собой группа, которая соединяет **(AA)n** группу с нагрузкой. Подходящие спейсеры включают, помимо прочего, спейсеры, описанные выше как спейсеры **SP¹**. Другие подходящие спейсеры **SP²** включают, помимо прочего, спейсеры, содержащие алкилен или полиэфир или и то, и другое. Концы спейсеров **SP²**, например, часть спейсера, напрямую связанная с нагрузкой или **AA**, могут быть группами, полученными от реакционноспособных групп, которые используются в целях связывания нагрузки или **AA** со спейсером **SP²** во время химического синтеза конъюгата. В некоторых примерах концы спейсеров **SP²**, например, часть спейсера **SP²**, напрямую связанная с нагрузкой или **AA**, могут быть остатками реакционноспособных групп, которые используются в целях связи нагрузки или **AA** со спейсером во время химического синтеза конъюгата.

[00255] В некоторых вариантах осуществления спейсер **SP²**, при его наличии, выбирается из группы, состоящей из –NH-(*p*-C_6H_4)-CH_2–, –NH-(*p*-C_6H_4)-$CH_2OC(O)$–, аминокислоты, дипептида, трипептида, олигопептида, –O–, –N(H)–,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 
и их любых комбинаций. В определенных вариантах осуществления каждая  представляет собой связь с нагрузкой, а каждая представляет собой связь с **(AA)n**.

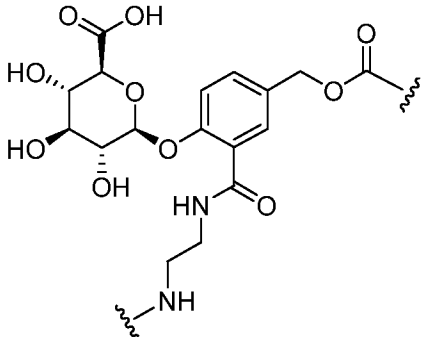
[00256] В вышеприведенных формулах каждая **(AA)n** представляет собой аминокислота или необязательно



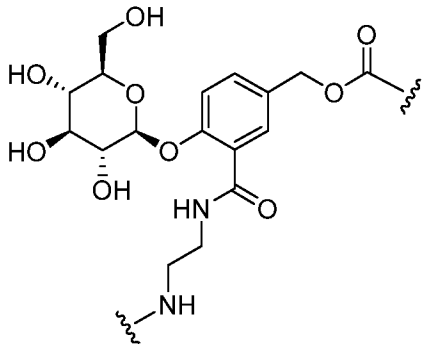
p-аминобензилоксикарбонильный остаток (PABC), или



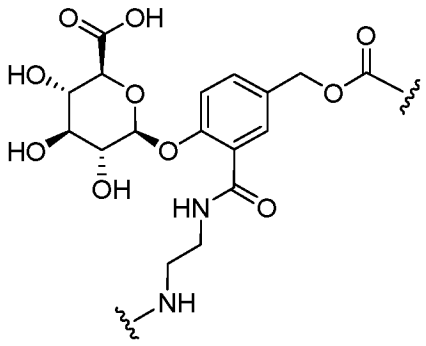
. Если присутствует PABC, тогда в определенных вариантах осуществления присутствует только один PABC. В определенных вариантах осуществления остаток PABC, если он присутствует, связан с концевой **AA** в $(\mathbf{AA})_n$ группе, проксимальной по отношению к нагрузке. Если присутствует



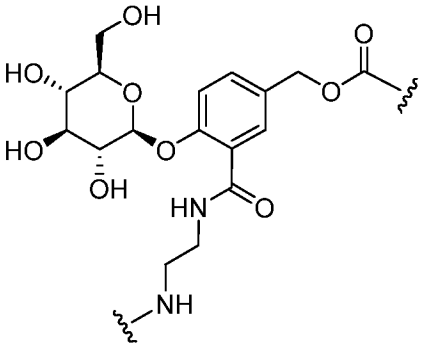
или



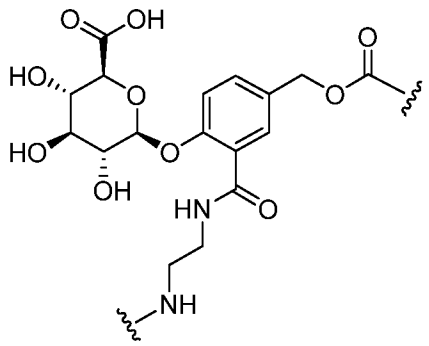
, тогда присутствует только



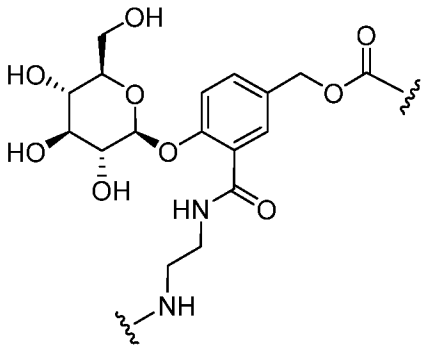
или



. В определенных

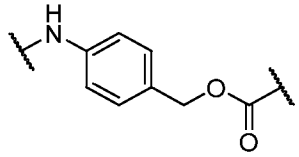


вариантах осуществления остаток или



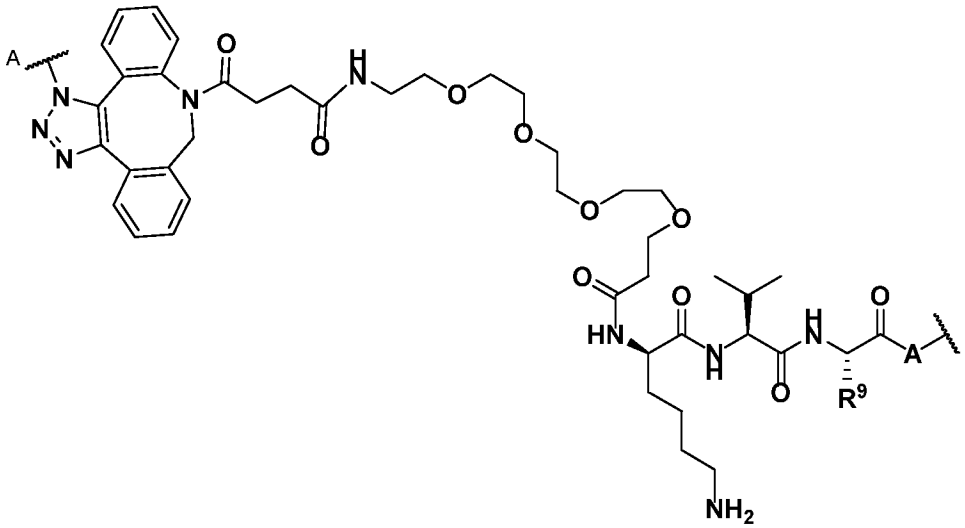
, если он присутствует, связан с нагрузкой через бензилоксикарбонильную группу и **AA** отсутствует. Подходящие аминокислоты для каждой **AA** включают природные, неприродные, стандартные, нестандартные, протеиногенные, непротеиногенные или L- или D- α-аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления **AA** содержит аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, триптофан, фенилаланин, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, лизин, аргинин, гистидин или цитруллин, их производное или любую их комбинацию (например, дипептиды, трипептиды, и олигопептиды и подобные). В определенных вариантах осуществления одна или более боковых цепей аминокислот связаны с группой боковой цепи, описанной далее. В некоторых вариантах осуществления **n** равен двум. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой валин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой цитруллин-валин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой валин-аланин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой аланин-валин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой валин-глицин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой глицин-валин. В некоторых вариантах осуществления **n** равен трем. В некоторых вариантах осуществления the $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой валин-цитруллин-PABC. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой цитруллин-валин-PABC. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой глутамат-валин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой глутамин-валин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой лизин-

валин-аланин. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой лизин-валин-цитруллин. В некоторых вариантах осуществления **n** равен четырем. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой глутамат-валин-цитруллин-PABC. В некоторых вариантах осуществления $(\mathbf{AA})_n$ представляет собой глутамин-валин-цитруллин-PABC. Специалистам в данной области известен PABC как остаток *p*-аминобензилоксикарбонила со следующей структурой:

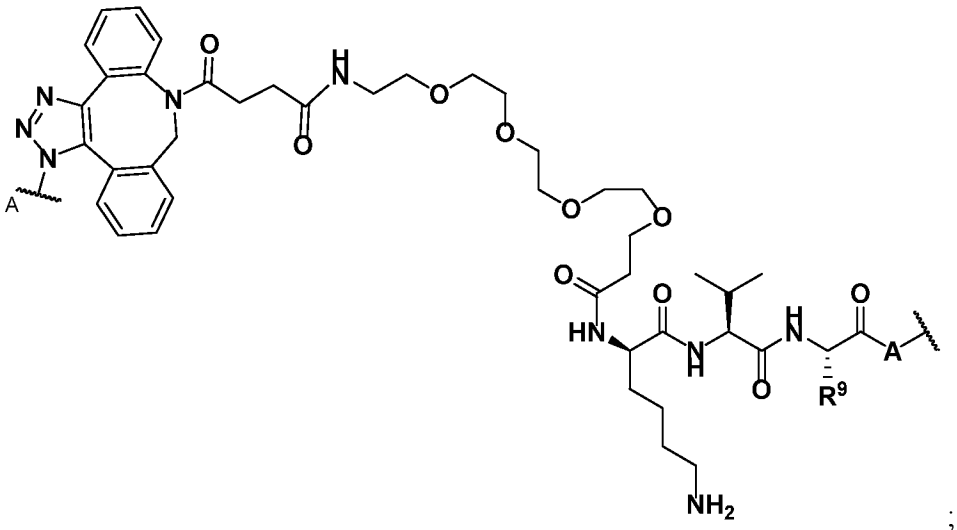


Было доказано, что остаток PABC способствует расщеплению определенных линкеров *in vitro* и *in vivo*. Специалистам в данной области известно, что PAB представляет собой двухвалентный остаток *p*-аминобензила или –NH-(*p*-C_6H_4)-CH_2–.

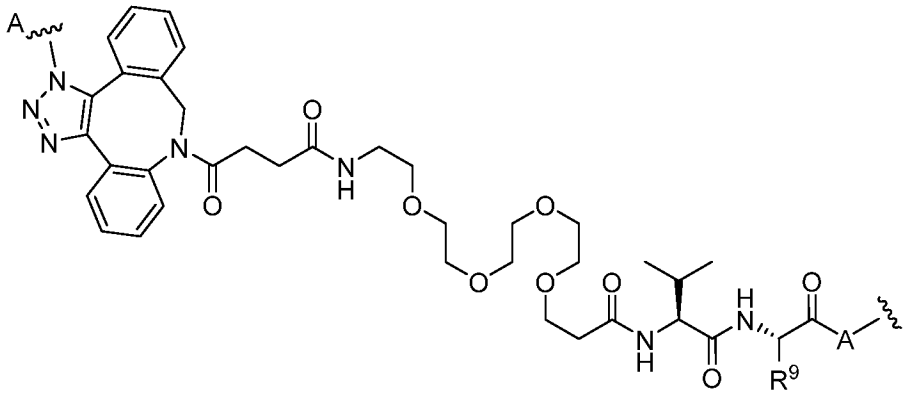
[00257] В некоторых вариантах осуществления линкер -



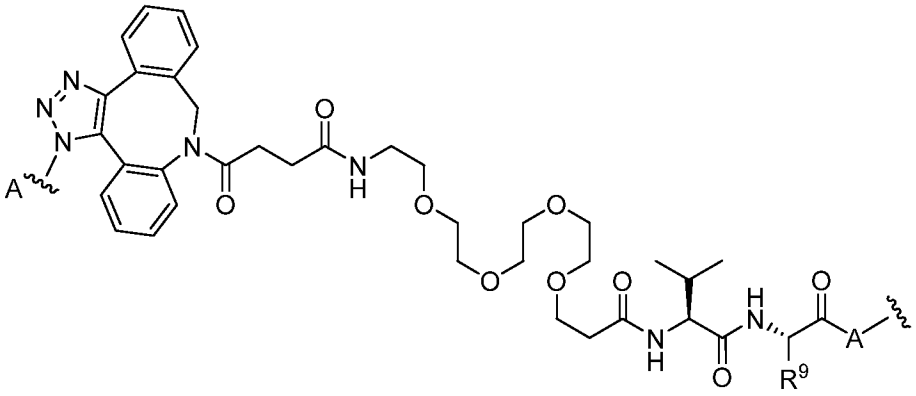
или



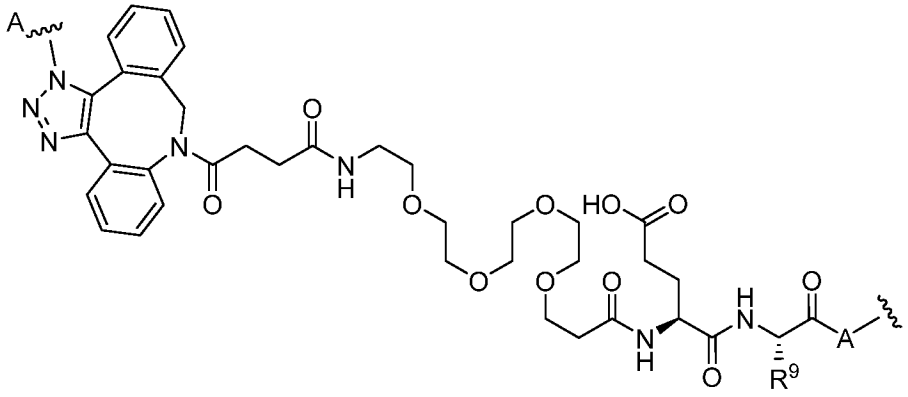
;



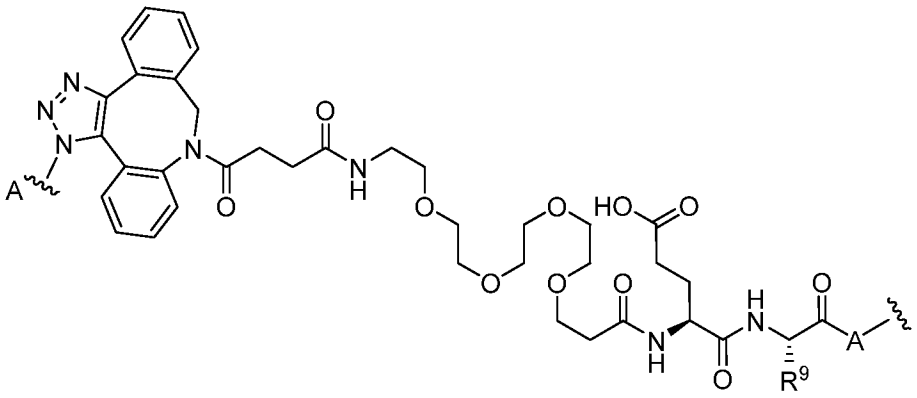
или



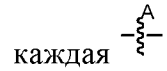
; или



или

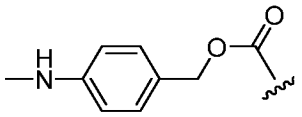
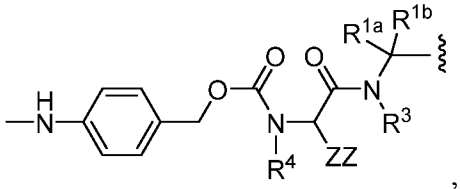


где:

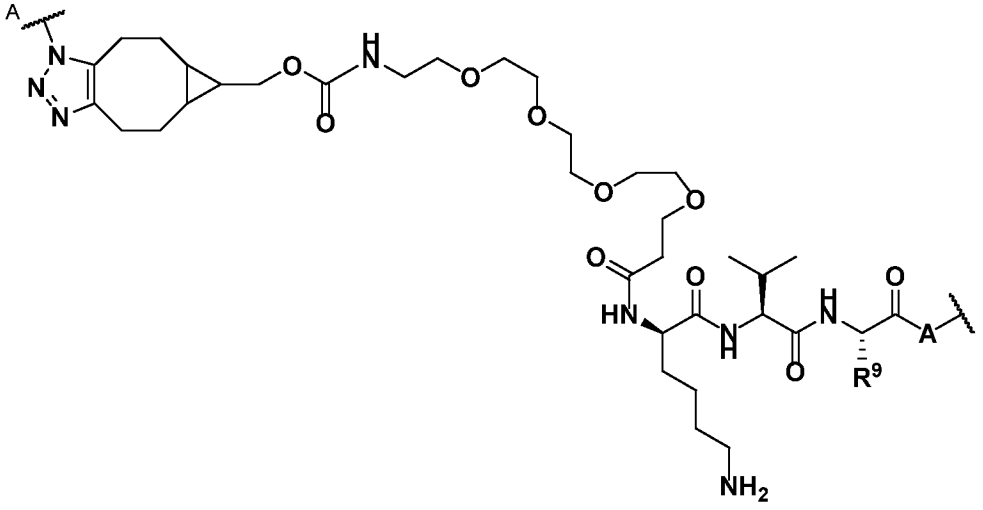
каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

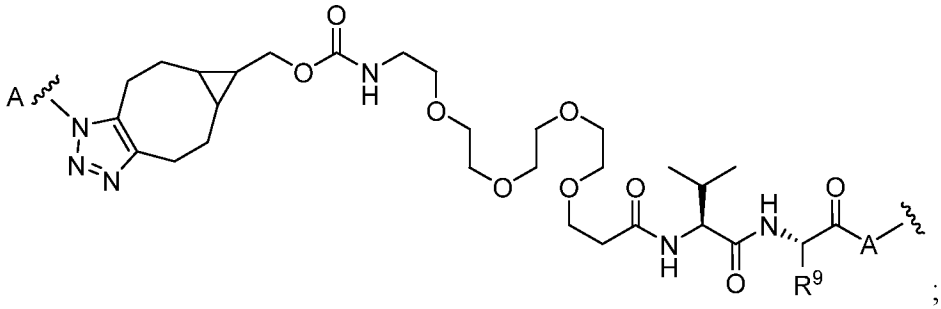
каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

каждый **R**^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

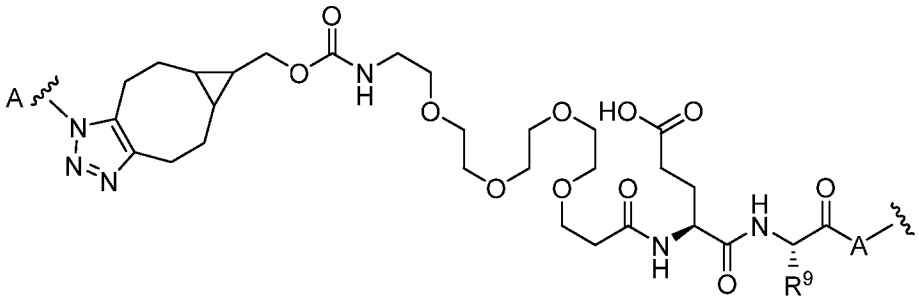
каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00258] В некоторых вариантах осуществления линкер -


;


;

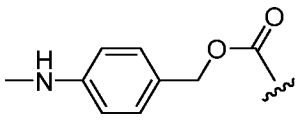
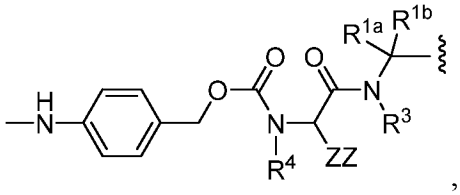
или


где:

каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

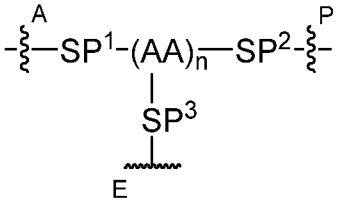
каждый **R**^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00259] В любом из вышеприведенных вариантов осуществления $(\mathbf{AA})_n$ группа может быть модифицирована одной или более усиливающих групп. Преимущество заключается в том, что такая усиливающая группа может быть соединена с боковой цепью любой аминокислоты в $(\mathbf{AA})_n$. Полезные аминокислоты для связи усиливающих групп включают лизин, аспарагин, аспартат, глутамин, глутамат и цитруллин. Связью с усиливающей группой может быть прямая связь с боковой цепью аминокислоты либо связь может быть

опосредованной через спейсер и/или реакционноспособную группу. Полезные спейсеры и реакционноспособные группы включают любые описанные выше спейсеры и реакционноспособные группы. Усиливающая группа может быть любой группой, которую считают полезной специалисты в данной области. Например, усиливающая группа может быть любой группой, которая наделяет полезными свойствами соединение, пролекарство, нагрузку, линкер-нагрузку или конъюгат антитела, включая, помимо прочего, биологическое, биохимическое действие, действие при синтезе, солюбилизации, визуализации, детекции и способность вступать в реакции и подобные. В определенных вариантах осуществления усиливающая группа является гидрофильной группой. В определенных вариантах осуществления усиливающая группа является циклодекстрином. В определенных вариантах осуществления усиливающей группой является алкил, гетероалкил, алкиленил, гетероалкиленил-сульфоновая кислота, гетероалкиленилтаурин, гетероалкиленил-фосфорная кислота или фосфат, гетероалкилениламин (например, четвертичный амин) или гетероалкиленильный сахар. В определенных вариантах осуществления сахара включают, помимо прочего, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают глюкозу, рибозу, деоксирибозу, ксилозу, арабинозу, маннозу, галактозу, фруктозу и подобные. В определенных вариантах осуществления сахара включают сахарные кислоты, такие как глюкуроновая кислота, также включая конъюгированные формы, такие как глюкурониды (т.е. посредством глюкуронирования). Примеры дисахаридов включают мальтозу, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу и подобные. Примеры полисахаридов включают амилозу, амилопектин, гликоген, инулин, целлюлозу и подобные. Циклодекстрин может быть любым циклодекстрином, известным специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин, бета циклодекстрин или гамма циклодекстрин или их смеси. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой бета циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гамма циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления усиливающая группа способна улучшать растворимость оставшейся части конъюгата. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота замещены или не замещены. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$,

$-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ или $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5, и **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления алкил или алкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. В другом варианте осуществления гетероалкил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления линкер -



где:

SP^1 представляет собой спейсер;

SP^2 представляет собой спейсер;

SP^3 представляет собой спейсер, связанный с одной **AA** от **(AA)$_n$**;

 одна или более связей со связующим агентом;

 одна или более связей с нагрузкой;

 одна или более связей с усиливающей группой **EG**;

каждая **AA** представляет собой аминокислота; и

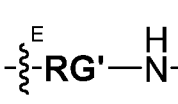
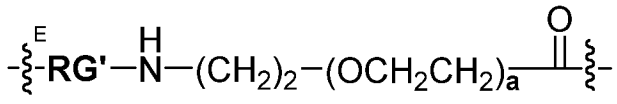
n представляет собой целое число от 1 до 10.

Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00260] Спейсерная группа $\mathbf{SP^1}$ соответствует вышеприведенному описанию. Спейсерная группа $\mathbf{SP^2}$ соответствует вышеприведенному описанию. Каждая группа $(\mathbf{AA})_n$ соответствует вышеприведенному описанию.

[00261] Спейсер $\mathbf{SP^3}$ представляет собой группа, которая соединяет группу $(\mathbf{AA})_n$ с усиливающей группой (**EG**). Подходящие спейсеры $\mathbf{SP^3}$ включают, помимо прочего, спейсеры, содержащие алкилен или полиэфир или и то, и другое. Концы спейсеров $\mathbf{SP^3}$, т.е. часть спейсера $\mathbf{SP^3}$, напрямую связанная с усиливающей группой или **AA**, могут быть группами, полученными от реакционноспособных групп, которые используются в целях связи усиливающей группы или **AA** со спейсером $\mathbf{SP^3}$ во время химического синтеза конъюгата. В некоторых примерах концы спейсеров $\mathbf{SP^3}$, т.е. часть спейсера, напрямую связанная с усиливающей группой или **AA**, могут быть остатками реакционноспособных групп, которые используются в целях связи усиливающей группы или **AA** со спейсером во время химического синтеза конъюгата. В определенных вариантах осуществления $\mathbf{SP^3}$ представляет собой спейсер, связанный с одной и только одной **AA** у $(\mathbf{AA})_n$. В определенных вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^3}$ связан с боковой цепью лизинового остатка $(\mathbf{AA})_n$.

[00262] В некоторых вариантах осуществления спейсер $\mathbf{SP^3}$ -


, 
или 
,

где:

RG′ представляет собой остаток реакционноспособной группы после реакции реакционноспособной группы **RG** с усиливающим агентом **EG**;

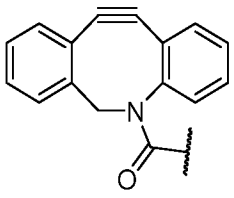
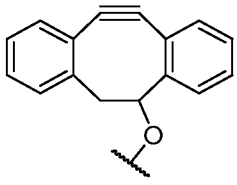
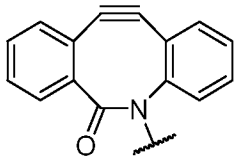
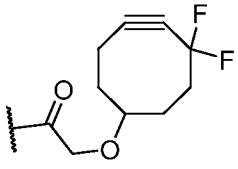
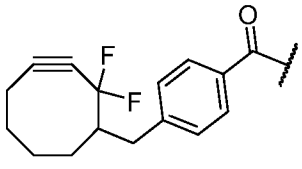
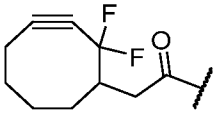
 представляет собой связь с усиливающим агентом;

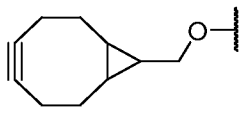
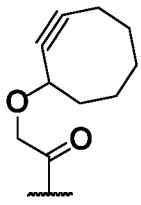
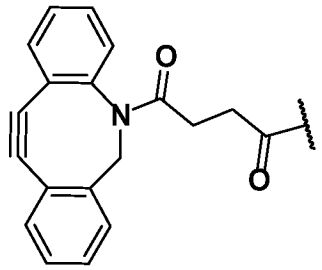
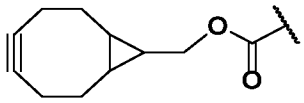
 представляет собой связь с $(\mathbf{AA})_n$;

a представляет собой целое число от 2 до 8; и

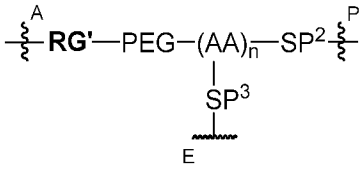
n представляет собой целое число от 1 до 4.

[00263] Реакционноспособная группа **RG** может быть любой реакционноспособной группой, которая, как известно специалисту в данной области, способна образовывать одну или более связей с усиливающим агентом. Реакционноспособная группа **RG** представляет собой группа, содержащая часть в своей структуре, способную вступать в реакцию с усиливающей группой, в результате чего образуется соединение Формул II или III. После конъюгации с усиливающей группой реакционноспособная группа становится остатком реакционноспособной группы (**RG′**). Реакционноспособная группа **RG** может быть любой описанной выше реакционноспособной группой. Примеры реакционноспособных групп включают, помимо прочего, группы, которые содержат части галоацетила, изотиоцианата, сукцинимида, N-гидроксисукцинимида или малеимида, способные вступать в реакцию со связующим агентом.

[00264] В определенных вариантах осуществления реакционноспособные группы включают, помимо прочего, алкины. В определенных вариантах осуществления такие алкины представляет собой алкины, способные вступать в реакции 1,3-циклоприсоединения с азидами в отсутствие катализаторов на основе меди, например, напряженные алкины. Напряженные алкины подходят для промотированных напряжением алкин-азидных циклоприсоединений (SPAAC) и включают циклоалкины, например, циклооктины и бензаннелированные алкины. Подходящие алкины включают, помимо прочего, дибензоазациклооктин или  (DIBAC); дибензоциклооктин или  (DIBO); биарилазациклооктинон или  (BARAC); двуфтористый циклооктин или  или  , или  (DIFO); замещенные, например, фторсодержащие алкины, аза-

циклоалкины, бицикло[6.1.0]нонин или  (BCN); и их производные. Особенно полезные алкины включают  ,  и  .

[00265] В некоторых вариантах осуществления линкер -



где:

RG' остаток реакционноспособной группы после реакции реакционноспособной группы **RG** со связующим агентом;

PEG представляет собой –NH–PEG4–C(O)–;

SP^2 представляет собой спейсер;

SP^3 представляет собой спейсер, связанный с одним остатком **AA** у **(AA)$_n$**;

 одна или более связей со связующим агентом;

 одна или более связей с нагрузкой;

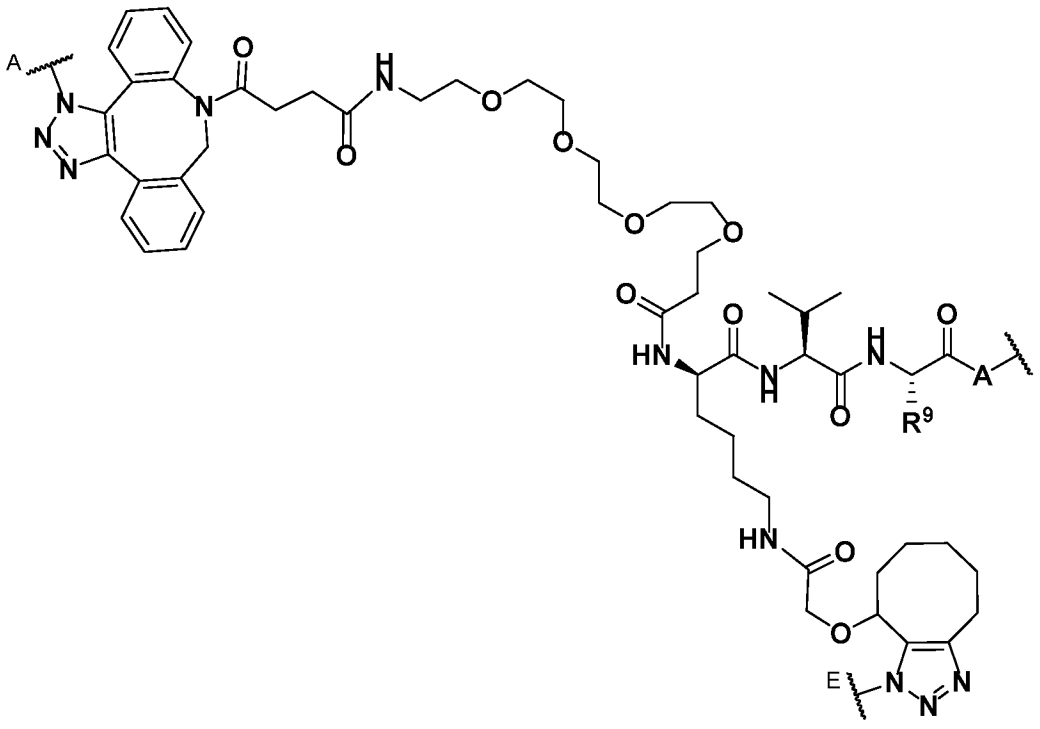
 одна или более связей с усиливающей группой **EG**;

каждый **AA** представляет собой аминокислотный остаток; и

n представляет собой целое число от 1 до 10.

Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00266] В определенных вариантах осуществления линкер представляет собой



;

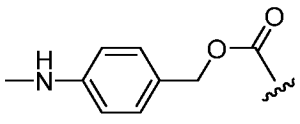
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

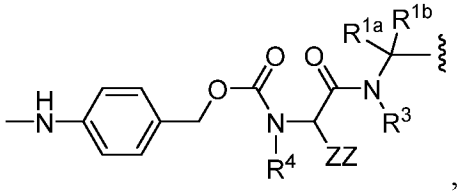
каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

каждый  представляет собой связь с усиливающим агентом;

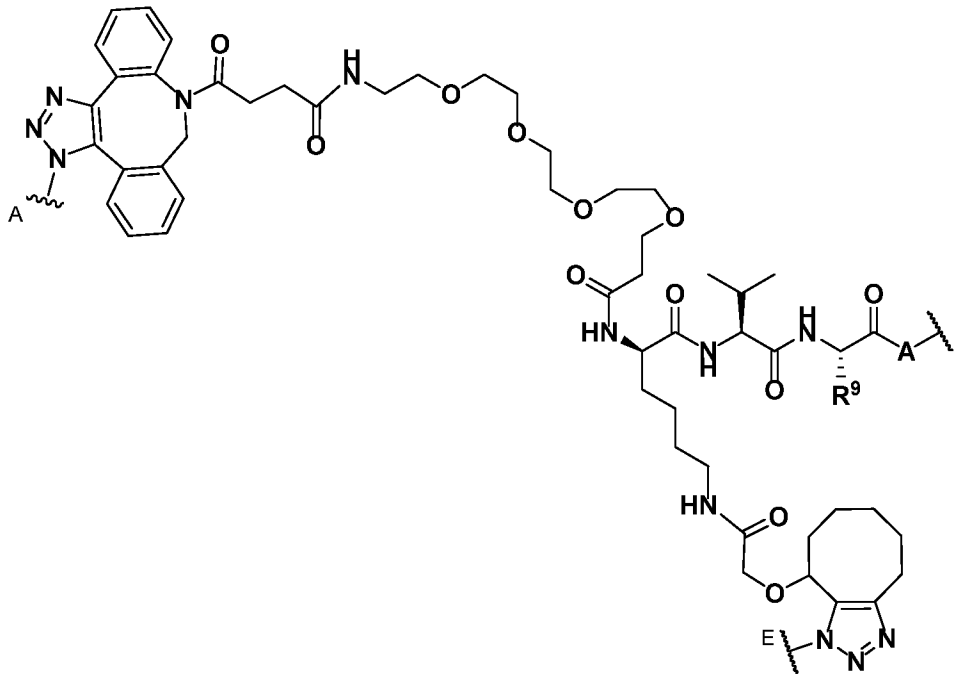
каждый $\mathbf{R^9}$ представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или

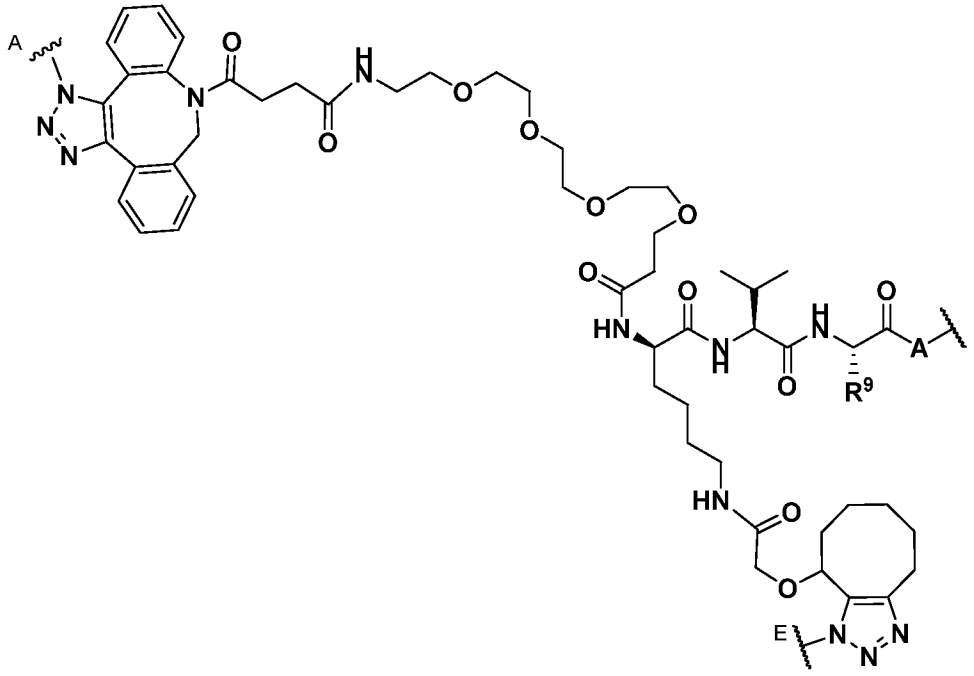


, где **ZZ** представляет собой водород, алкилен,

гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления региоизомеры 1,3-циклоприсоединения или SPAAC, или смесь региоизомеров получают от PEG-N_3 - дериватизированных антител, на которых воздействовали подходящими алкинами. Например, в одном варианте осуществления линкер представляет собой

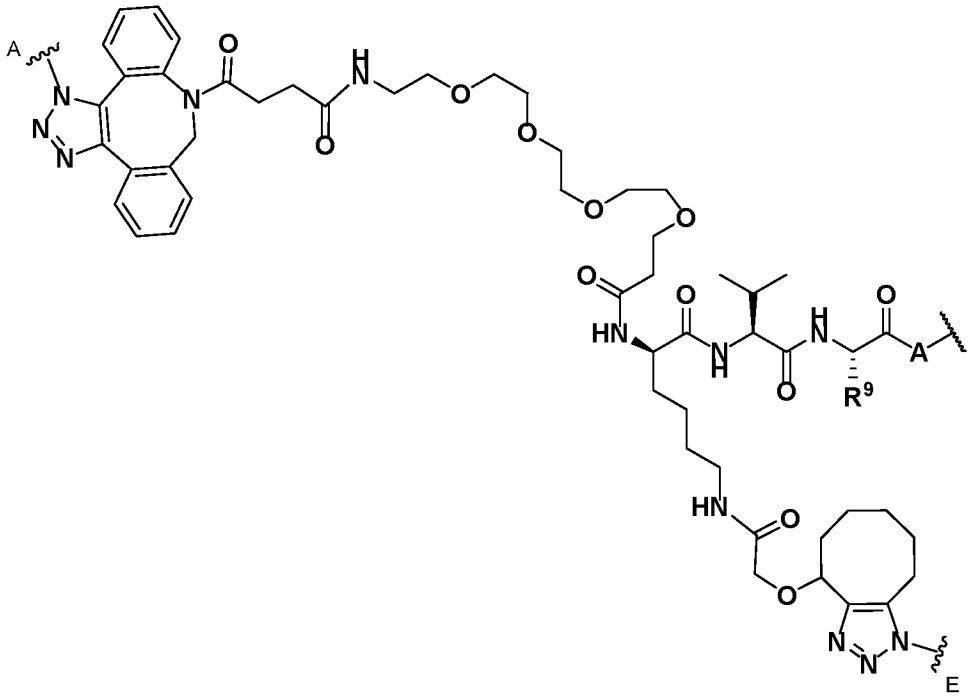


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или региоизомер, или смесь региоизомеров. В качестве следующего примера, в одном варианте осуществления линкер -



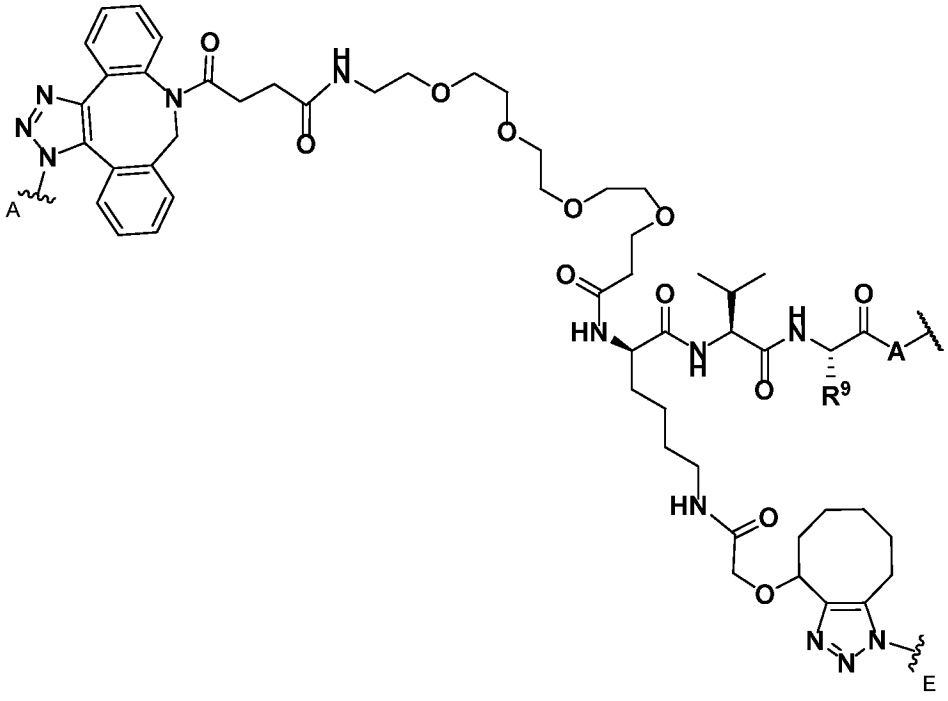
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его

региоизомер, или смесь его региоизомеров. В качестве следующего примера линкер



представляет собой

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или региоизомер, или смесь региоизомеров. В качестве следующего примера, в одном варианте осуществления линкер представляет собой

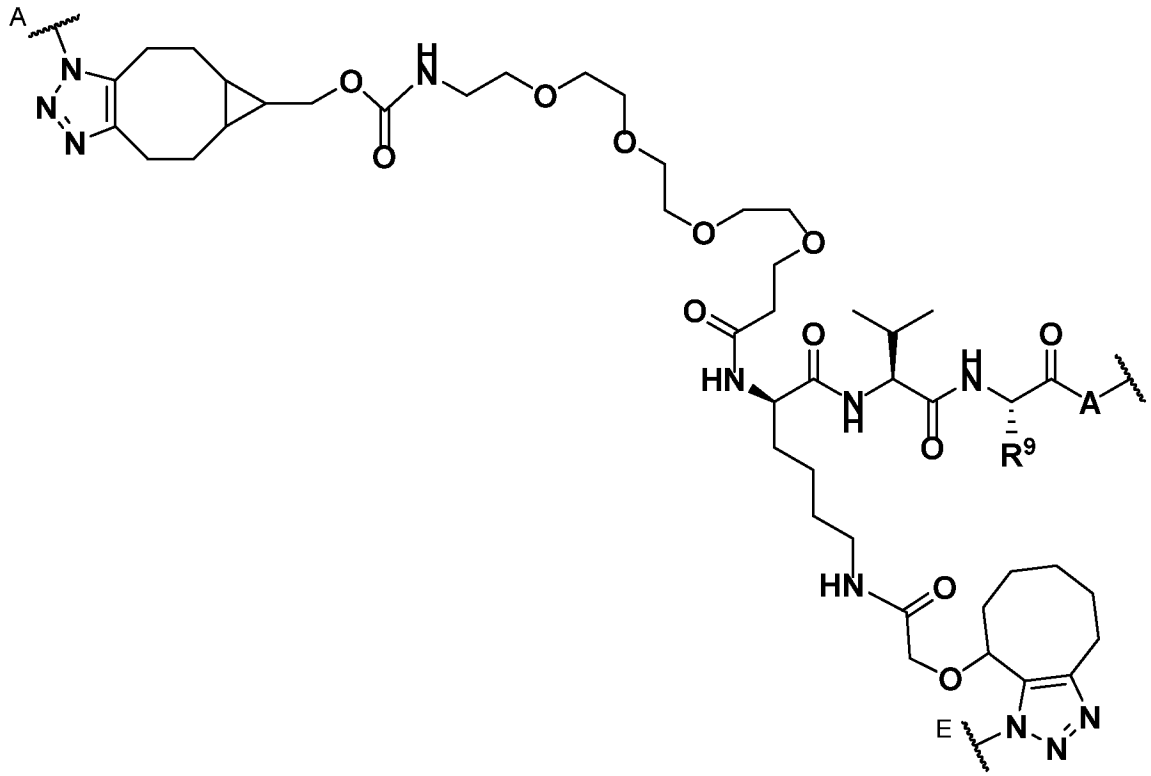


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или региоизомер, или смесь региоизомеров. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком

связующего агента. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент представляет собой гидрофильная группа. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент является циклодекстрином. В определенных вариантах осуществления усиливающей группой является алкил, гетероалкил, алкиленил, гетероалкиленил-сульфоновая кислота, гетероалкиленилтаурин, гетероалкиленил-фосфорная кислота или фосфат, гетероалкилениламин (например, четвертичный амин) или гетероалкиленильный сахар. В определенных вариантах осуществления сахара включают, помимо прочего, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают глюкозу, рибозу, деоксирибозу, ксилозу, арабинозу, маннозу, галактозу, фруктозу и подобные. В определенных вариантах осуществления сахара включают сахарные кислоты, такие как глюкуроновая кислота, также включая конъюгированные формы, такие как глюкурониды (т.е. посредством глюкуронирования). Примеры дисахаридов включают мальтозу, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу и подобные. Примеры полисахаридов включают амилозу, амилопектин, гликоген, инулин, целлюлозу и подобные. Циклодекстрин может быть любым циклодекстрином, известным специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин, бета циклодекстрин или гамма циклодекстрин или их смеси. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой бета циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гамма циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$ или $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5, и **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления алкил или алкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$. В другом варианте осуществления гетероалкил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_n–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_n–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В

другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_n–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой
$–(CH_2CH_2O)_m–C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5.

[00267] В некоторых вариантах осуществления линкер -



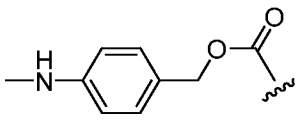
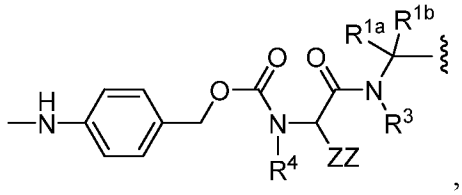
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

каждая $-\overset{A}{\sim}-$ представляет собой связь со связующим агентом;

каждый $-\overset{E}{\sim}-$ представляет собой связь с усиливающим агентом;

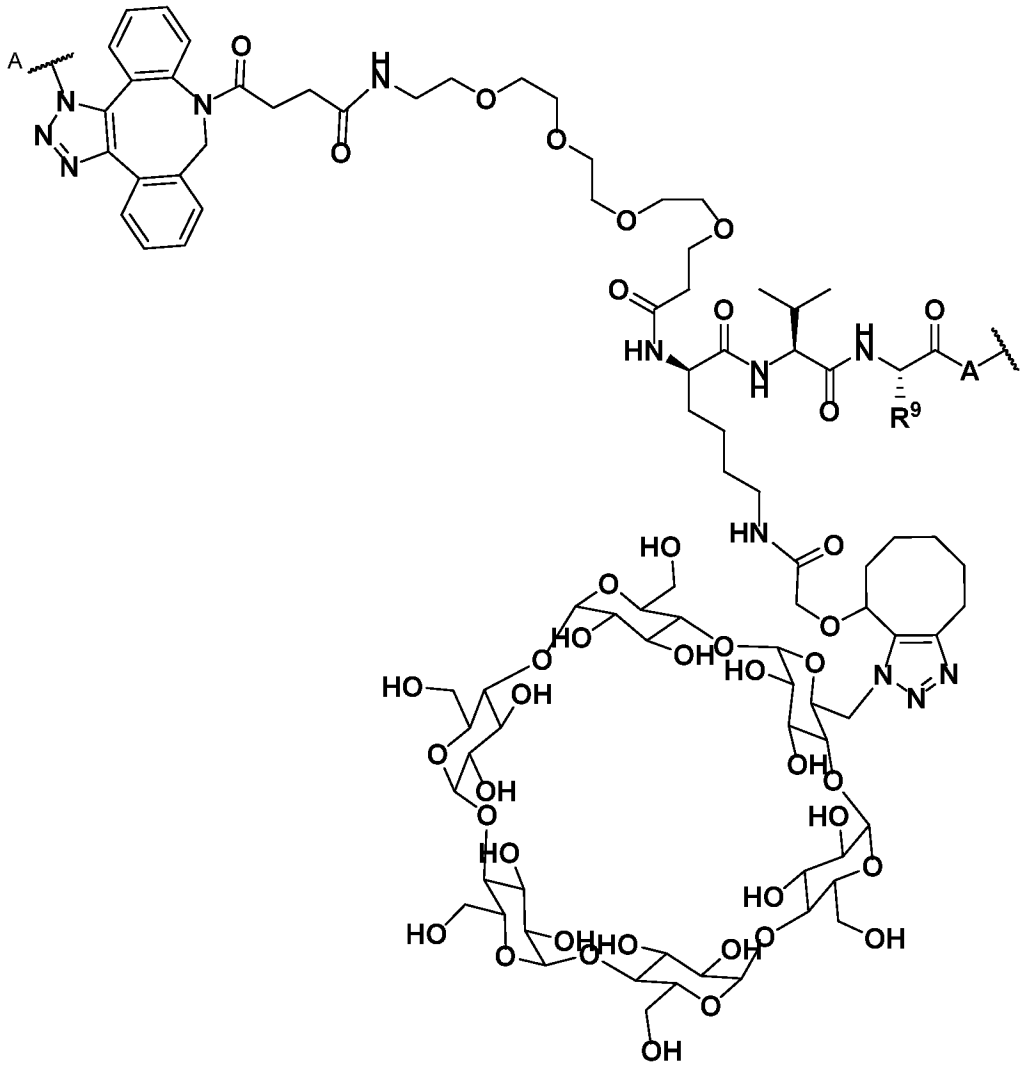
каждая $-\sim-$ представляет собой связь с нагрузкой;

каждый $\mathbf{R^9}$ представляет собой $–CH_3$ или $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

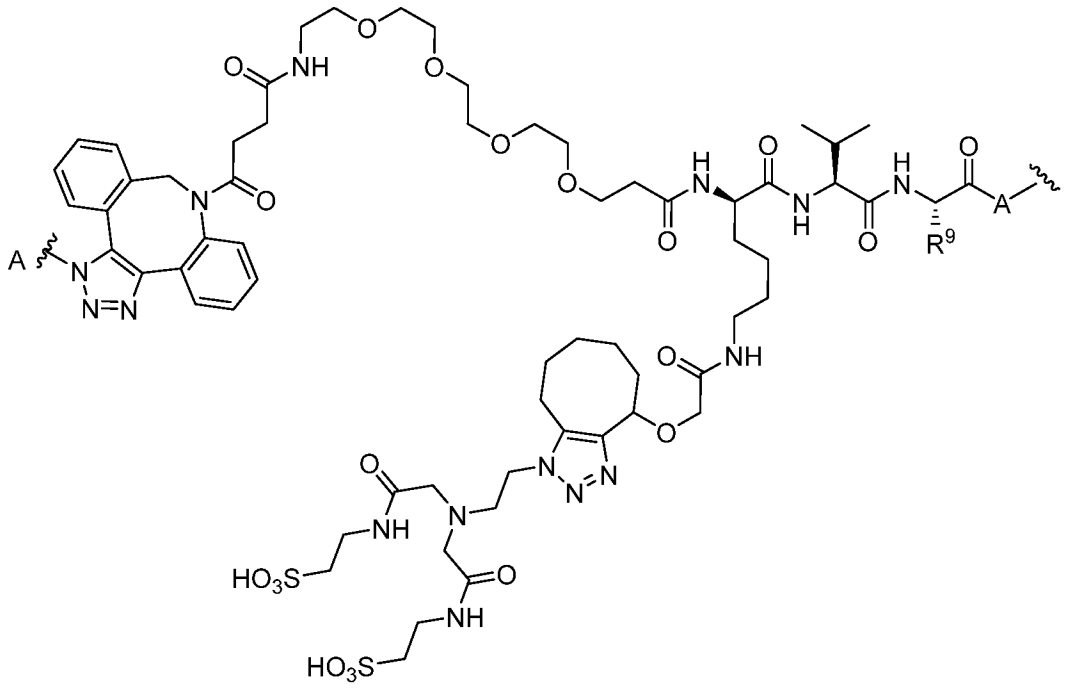
каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент представляет собой гидрофильная группа. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент является циклодекстрином. В определенных вариантах осуществления усиливающей группой является алкил, гетероалкил, алкиленил, гетероалкиленил-сульфоновая кислота, гетероалкиленилтаурин, гетероалкиленил-фосфорная кислота или фосфат, гетероалкилениламин (например, четвертичный амин) или гетероалкиленильный сахар. В определенных вариантах осуществления сахара включают, помимо прочего, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают глюкозу, рибозу, деоксирибозу, ксилозу, арабинозу, маннозу, галактозу, фруктозу и подобные. В определенных вариантах осуществления сахара включают сахарные кислоты, такие как глюкуроновая кислота, также включая конъюгированные формы, такие как глюкурониды (т.е. посредством глюкуронирования). Примеры дисахаридов включают мальтозу, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу и подобные. Примеры полисахаридов включают амилозу, амилопектин, гликоген, инулин, целлюлозу и подобные. Циклодекстрин может быть любым циклодекстрином, известным специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин, бета циклодекстрин или гамма циклодекстрин или их смеси. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой бета циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гамма циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$,

$-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ или $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5, и **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления алкил или алкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. В другом варианте осуществления гетероалкил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5.

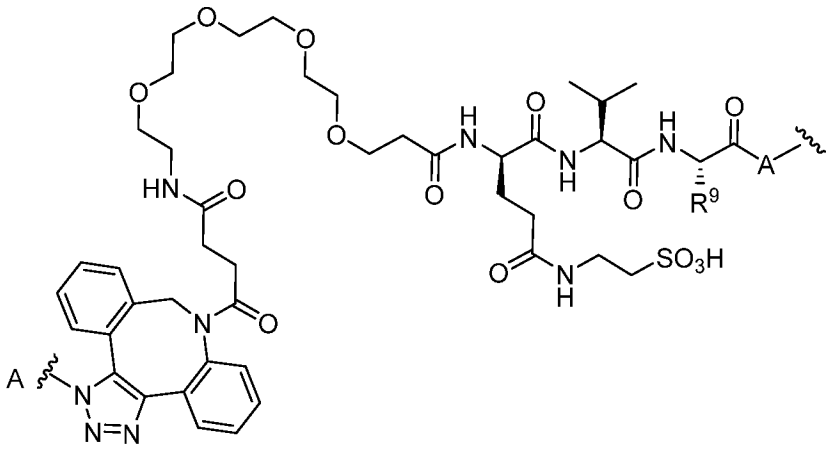
[00268] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой



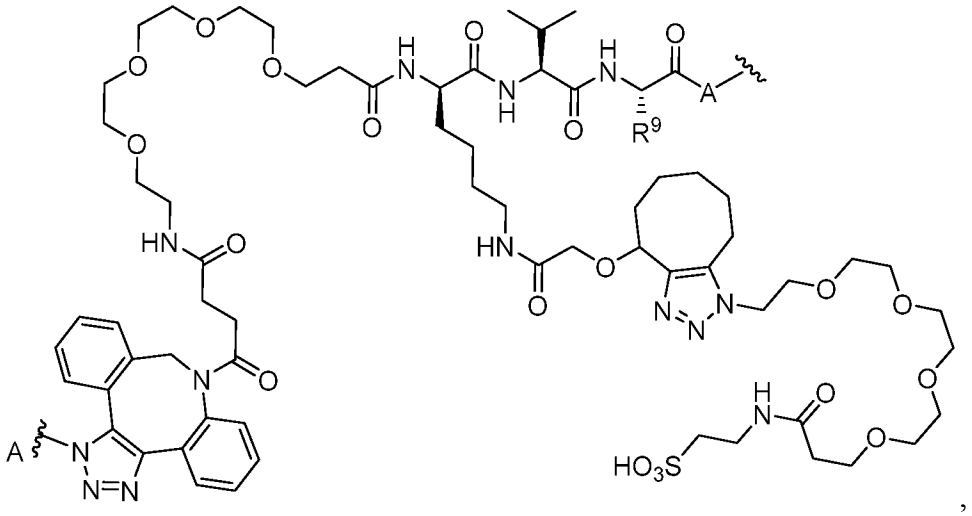
,



,

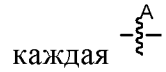


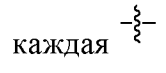
,



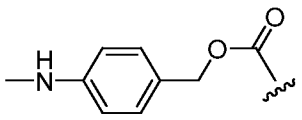
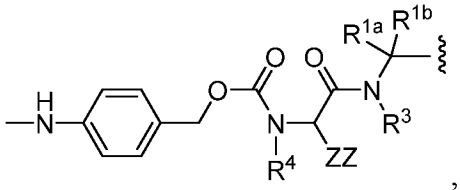
,

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

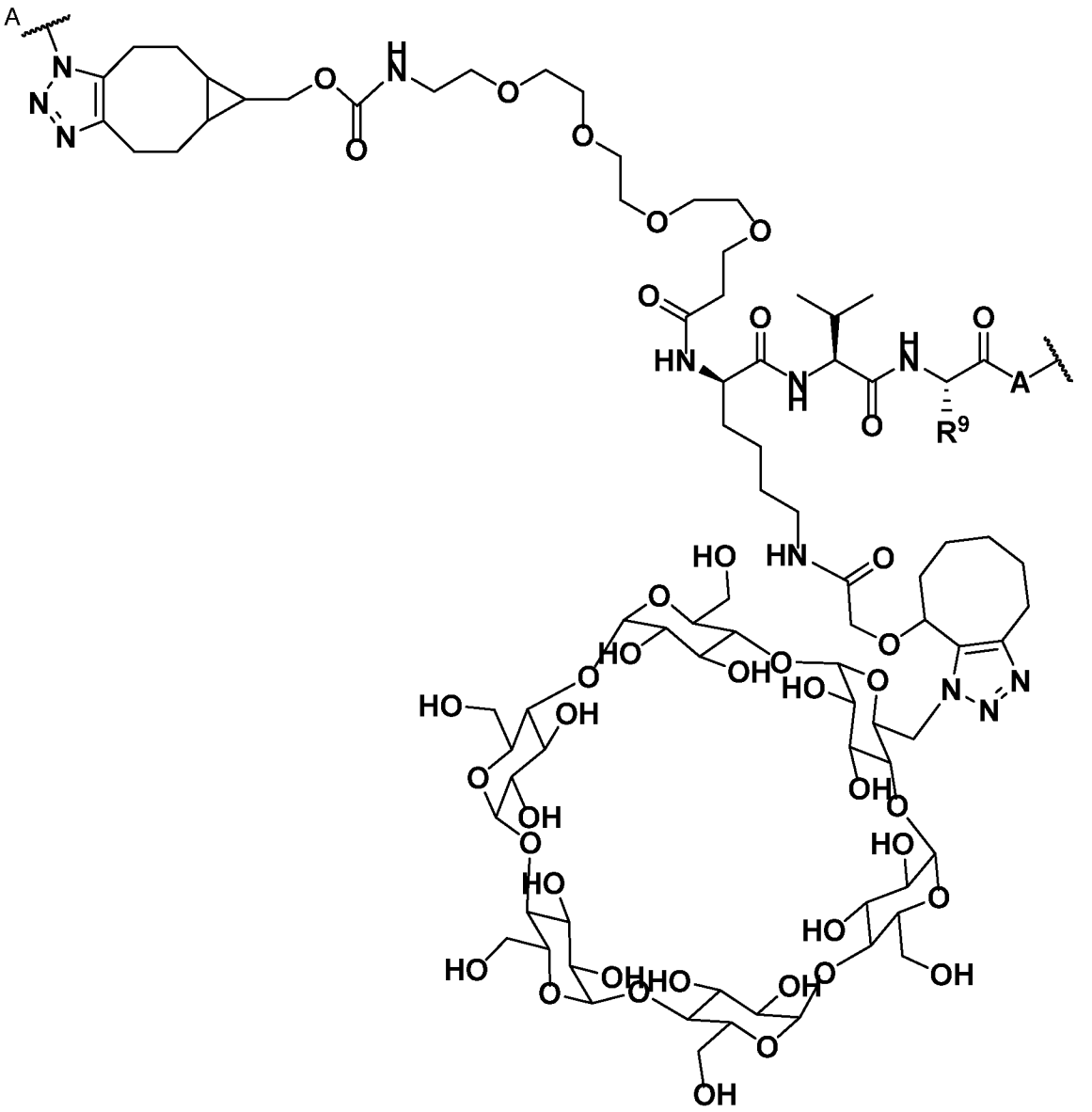
каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

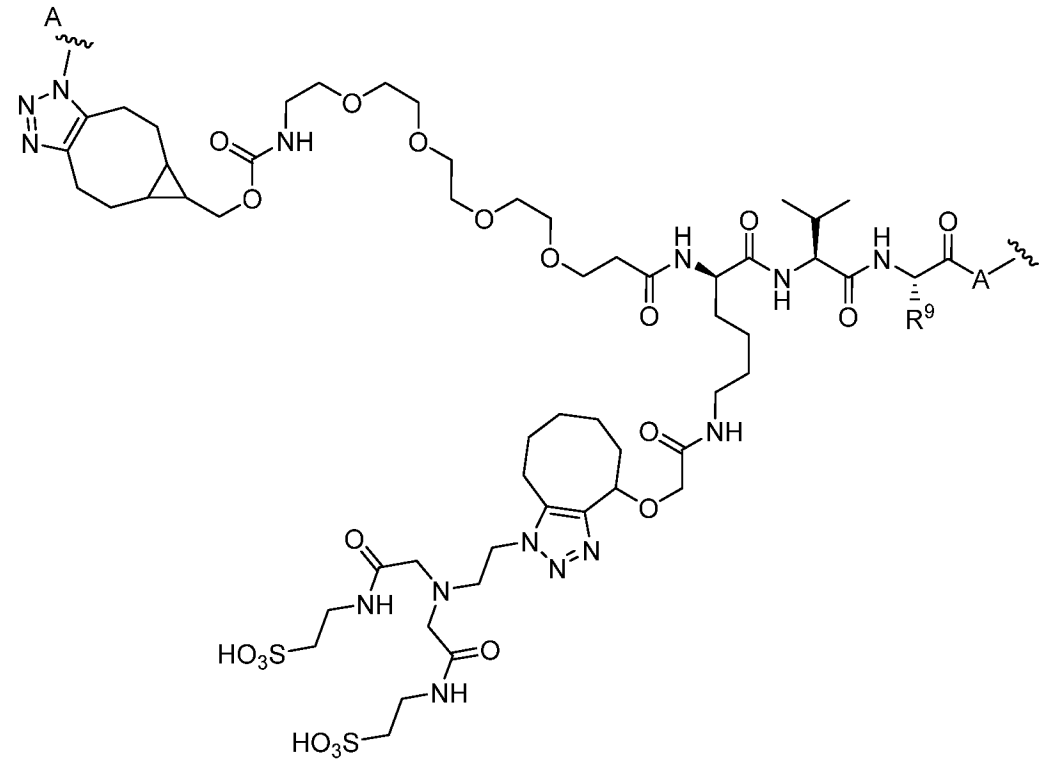
каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

R^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

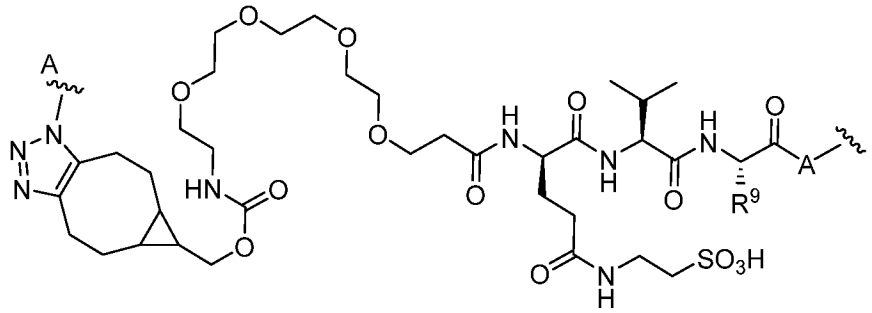
A представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00269] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой

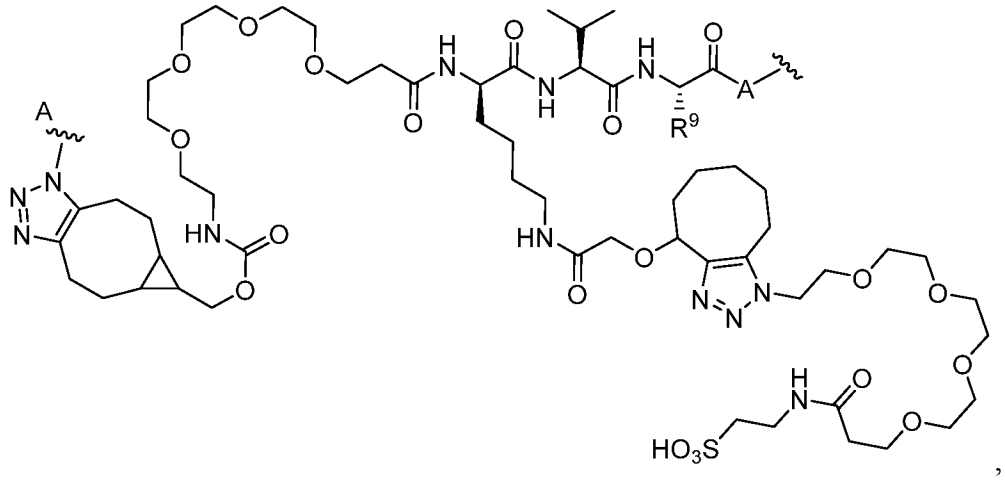




,



,



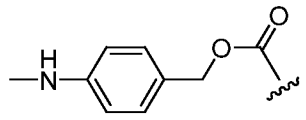
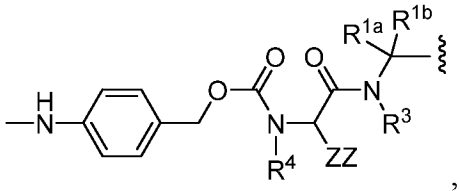
,

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

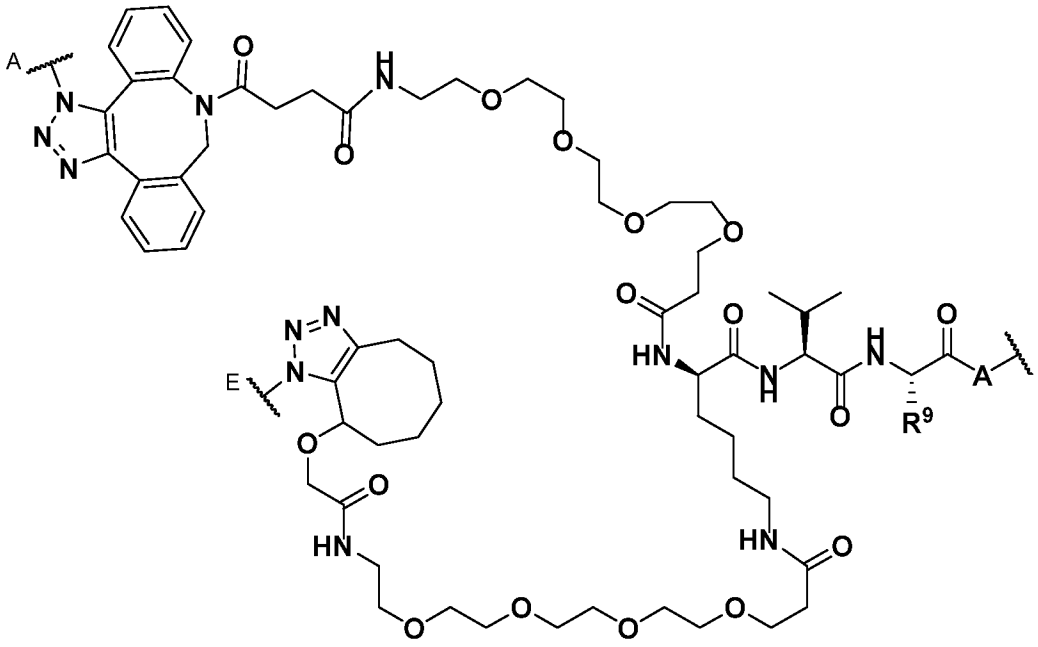
каждая представляет собой связь со связующим агентом;

каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

R^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

A представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

[00270] В некоторых вариантах осуществления линкер -



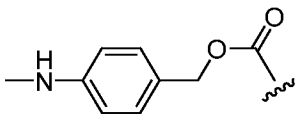
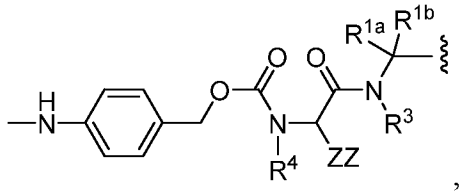
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

каждый  представляет собой связь с усиливающей группой;

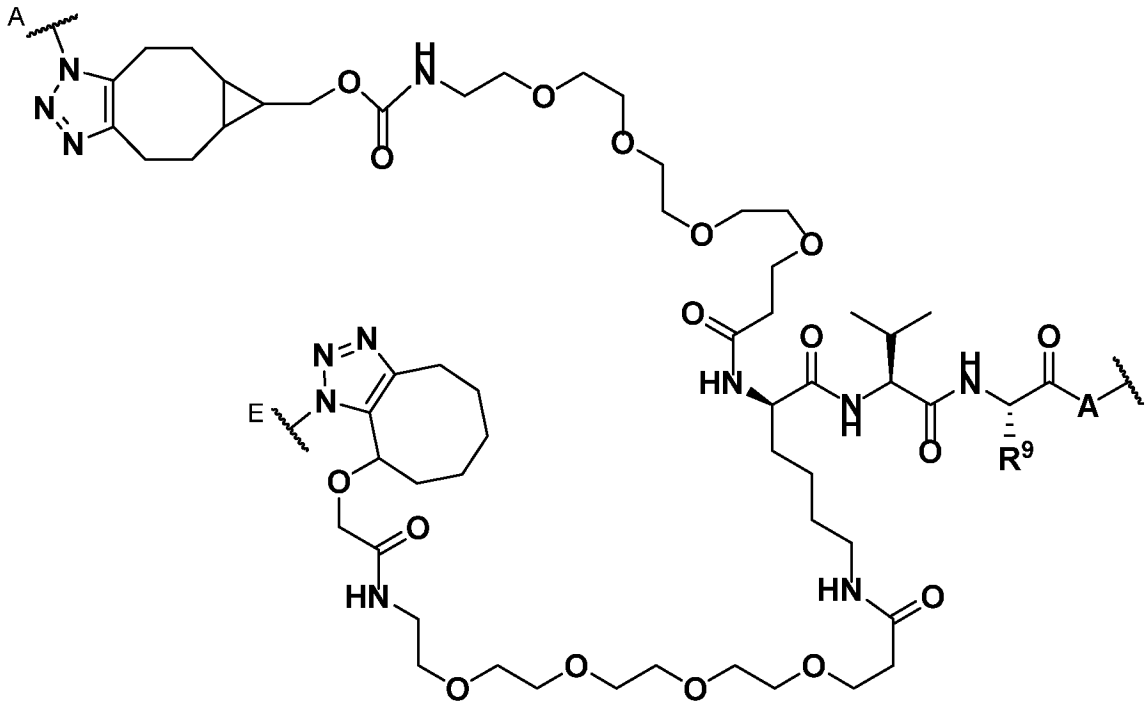
каждый **R**^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент представляет собой гидрофильная группа. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент является циклодекстрином. В определенных вариантах осуществления усиливающей группой является алкил, гетероалкил, алкиленил, гетероалкиленил-сульфоновая кислота, гетероалкиленилтаурин, гетероалкиленил-фосфорная кислота или фосфат, гетероалкилениламин (например, четвертичный амин) или гетероалкиленильный сахар. В определенных вариантах осуществления сахара включают, помимо прочего, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают глюкозу, рибозу, деоксирибозу, ксилозу, арабинозу, маннозу, галактозу, фруктозу и подобные. В определенных вариантах осуществления сахара включают сахарные кислоты, такие как глюкуроновая кислота, также включая конъюгированные формы, такие как глюкурониды (т.е. посредством глюкуронирования). Примеры дисахаридов включают мальтозу, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу и подобные. Примеры полисахаридов включают амилозу, амилопектин, гликоген, инулин, целлюлозу и подобные. Циклодекстрин может быть любым циклодекстрином, известным специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин, бета циклодекстрин или гамма циклодекстрин или их смеси. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой бета циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гамма циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_m–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_n–N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$,

$-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ или $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5, и **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления алкил или алкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. В другом варианте осуществления гетероалкил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5.

[00271] В некоторых вариантах осуществления линкер -

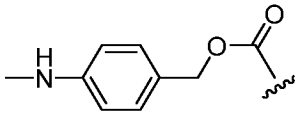
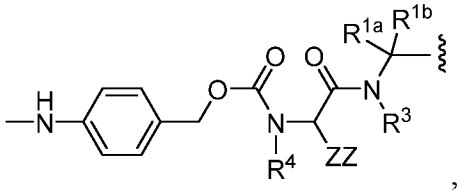


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

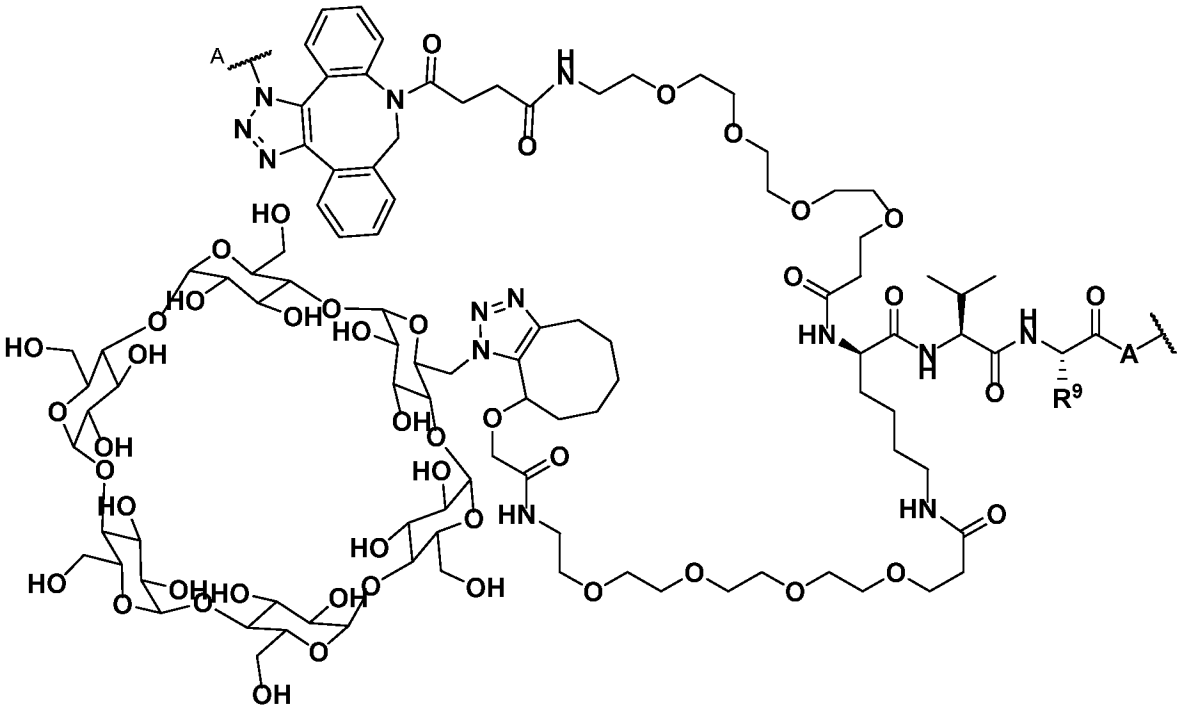
каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

каждый $\mathbf{R^9}$ представляет собой $–CH_3$ или $–(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

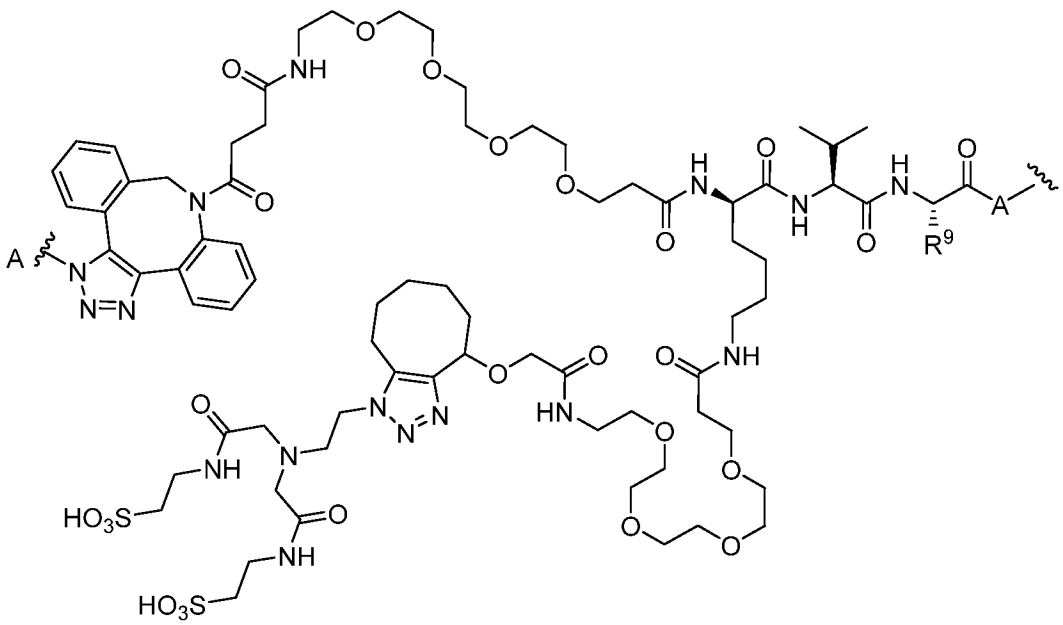
каждый **A** представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент представляет собой гидрофильная группа. В определенных вариантах осуществления усиливающий агент является циклодекстрином. В определенных вариантах осуществления усиливающей группой является алкил, гетероалкил, алкиленил, гетероалкиленил-сульфоновая кислота, гетероалкиленилтаурин, гетероалкиленил-фосфорная кислота или фосфат, гетероалкилениламин (например, четвертичный амин) или гетероалкиленильный сахар. В определенных вариантах осуществления сахара включают, помимо прочего, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Примеры моносахаридов включают глюкозу, рибозу, деоксирибозу, ксилозу, арабинозу, маннозу, галактозу, фруктозу и подобные. В определенных вариантах осуществления сахара включают сахарные кислоты, такие как глюкуроновая кислота, также включая конъюгированные формы, такие как глюкурониды (т.е. посредством глюкуронирования). Примеры дисахаридов включают мальтозу, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу и подобные. Примеры полисахаридов включают амилозу, амилопектин, гликоген, инулин, целлюлозу и подобные. Циклодекстрин может быть любым циклодекстрином, известным специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин, бета циклодекстрин или гамма циклодекстрин или их смеси. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой альфа циклодекстрин. В определенных

вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой бета циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гамма циклодекстрин. В определенных вариантах осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$ или $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5, и **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В одном варианте осуществления алкил или алкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$. В другом варианте осуществления гетероалкил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)NH\text{-}(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2)_{\mathbf{n}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, где **n** равен 1, 2, 3, 4 или 5. В другом варианте осуществления алкил, гетероалкил, алкиленил или гетероалкиленил-сульфоновая кислота представляет собой $–(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}–C(O)N((CH_2)_{1\text{-}5}C(O)NH(CH_2)_{1\text{-}5}SO_3H)_2$, где **m** равен 1, 2, 3, 4 или 5.

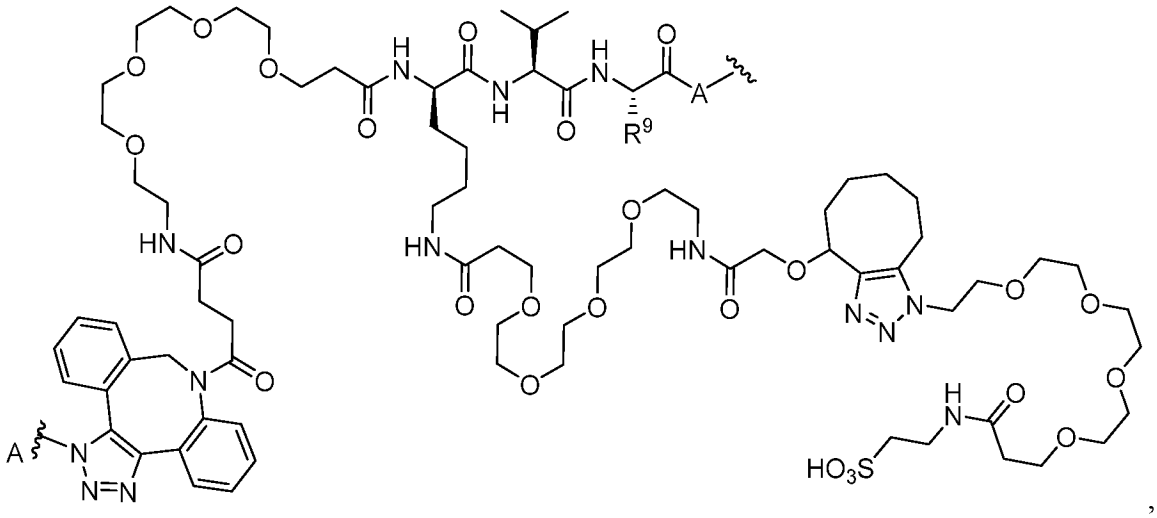
[00272] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой



,



,



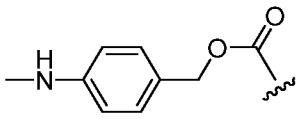
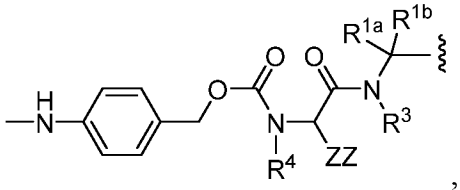
,

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

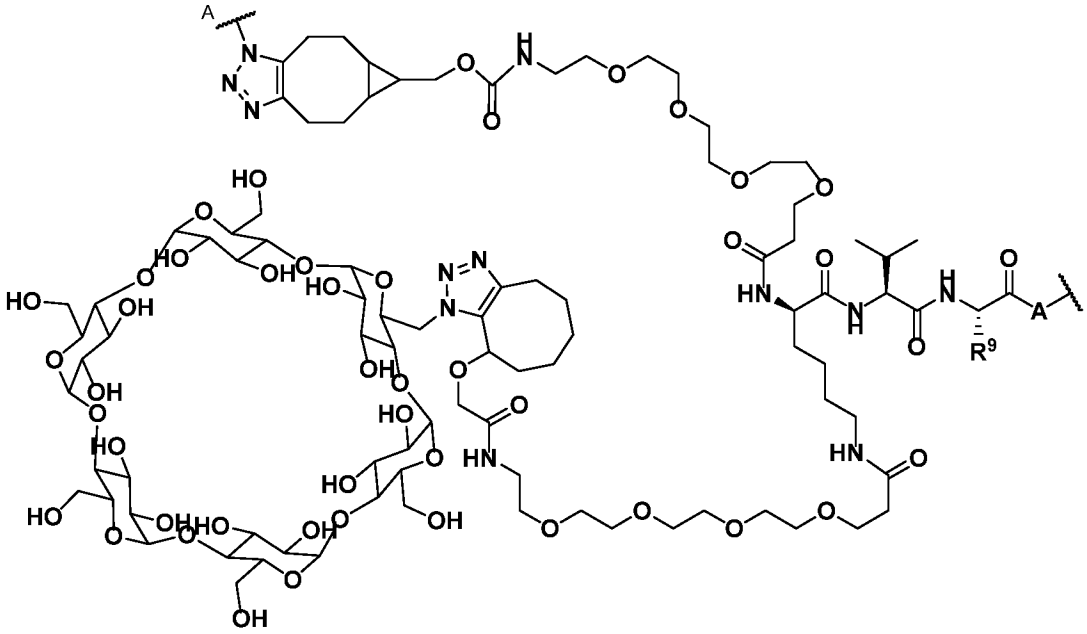
каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

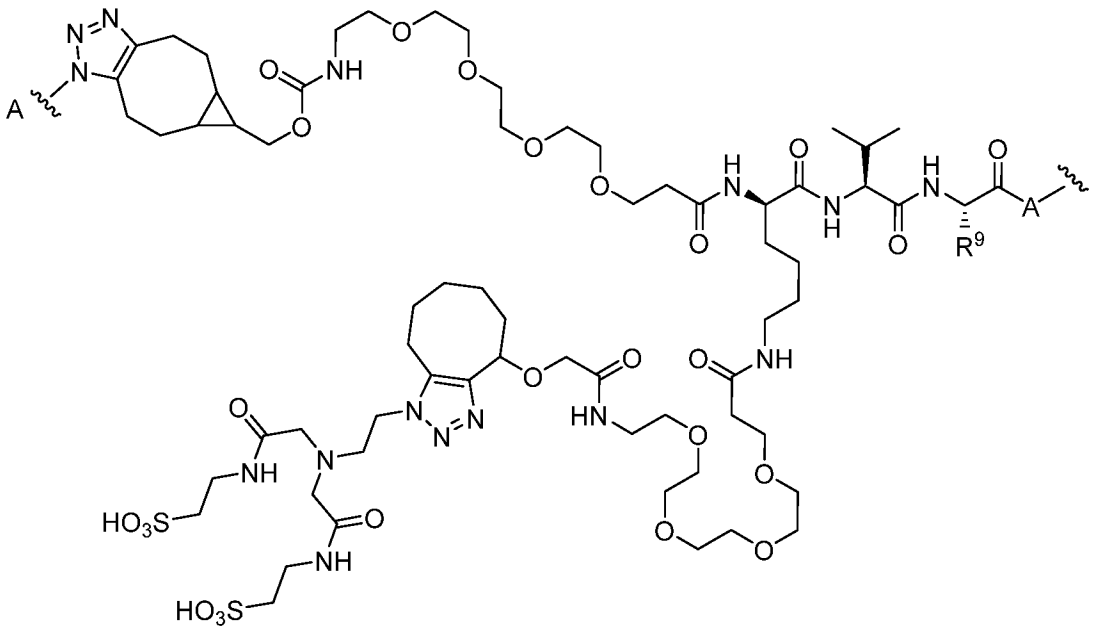
R^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

A представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

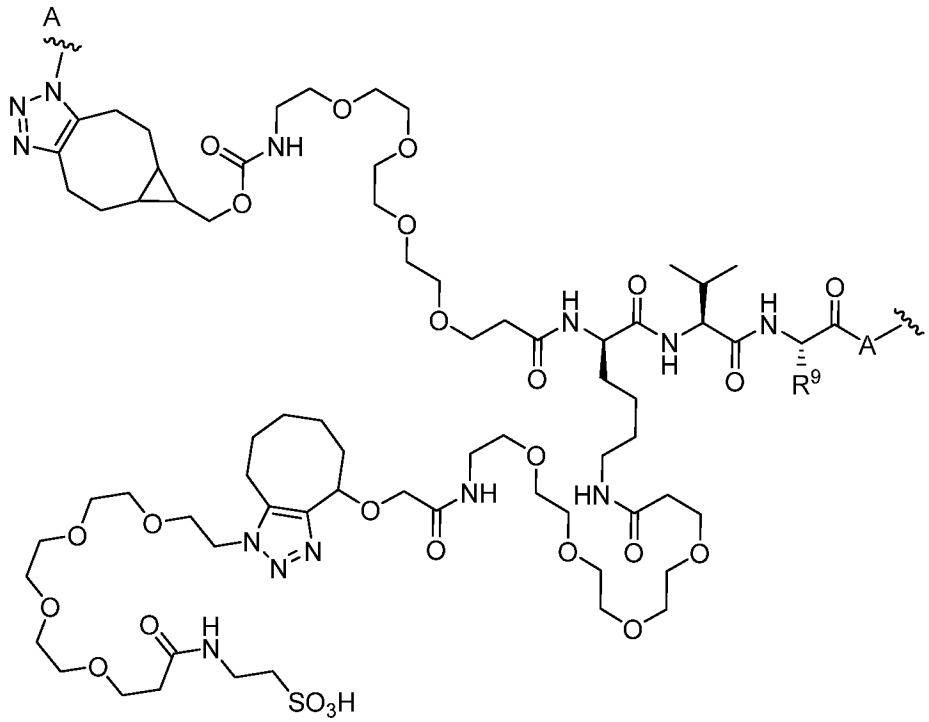
[00273] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой



,



,



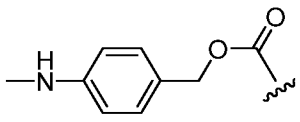
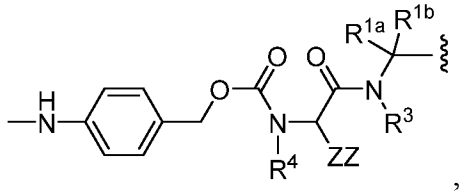
,

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомерная форма, или его региоизомер, или смесь его региоизомеров, при этом:

каждая  представляет собой связь со связующим агентом;

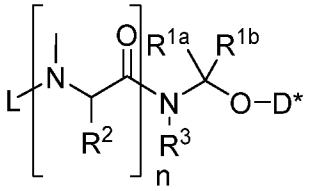
каждая  представляет собой связь с нагрузкой;

R^{9} представляет собой $-CH_3$ или $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; и

A представляет собой –O–, –N(H)–,  или  , где **ZZ** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или боковая цепь для аминокислоты, что рассмотрено в настоящем документе. Как было рассмотрено выше, связь со связующим агентом может быть прямой или через спейсер. В определенных вариантах осуществления связь со связующим агентом осуществляется через ПЭГ спейсер с глутаминовым остатком связующего агента.

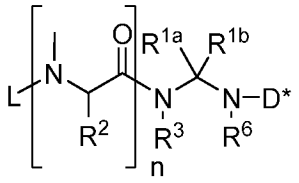
Линкер-нагрузки

[00274] В определенных вариантах осуществления линкер-нагрузки включают любое конкретное соединение, пролекарство или нагрузку любой одной или более вышеприведенных Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb и Ibbb, связанное с линкером, при этом описанный здесь линкер(ы) включает группу, которая способна вступать в реакцию с описанным здесь антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В конкретных вариантах осуществления линкер связан с первичным или вторичным азотом в любой одной или более Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb или IV. В одном варианте осуществления Формулы II, когда **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол, тогда биологически активное соединение или его остаток представляет собой противовоспалительное биологически активное соединение или его остаток. В другом варианте осуществления Формулы II противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой стероид или его остаток. В другом варианте осуществления Формулы II противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой LXR агонист или его остаток. В одном варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIa:



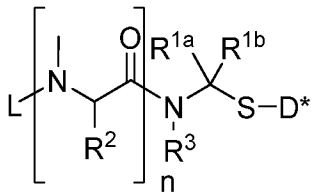
(IIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную вступать в реакцию с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести. В другом варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIaa:



(IIaa)

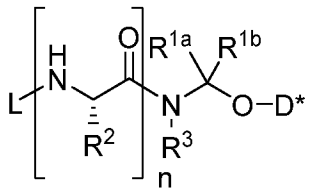
или фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; **R**1a и **R^{1b}** -независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R^2** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R^2** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R^3** представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R^2**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R^6** представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти. В другом варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIaaa:



(IIaaa)

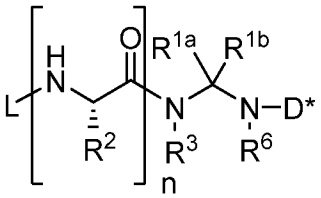
или фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; **R^{1a}** и **R^{1b}** независимо представляет собой, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R^2** представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R^2** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **R^3**

представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти. В другом варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIb:



(IIb)

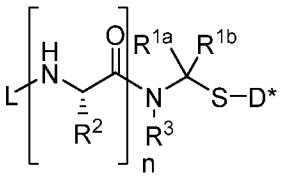
или фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную вступать в реакцию с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести. В другом варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIbb:



(IIbb)

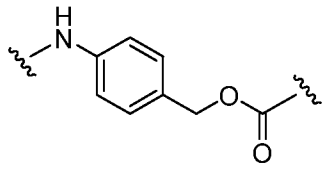
или фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; **R**1a и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти. В другом варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IIbbb:

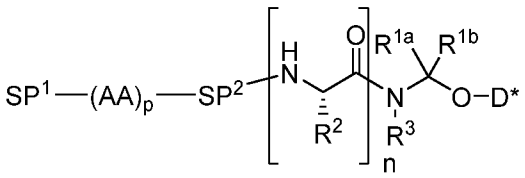


(IIbbb)

или фармацевтически приемлемая соль, где **L** представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ -независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и индекс **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти. В любом из вышеприведенных вариантов осуществления IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb и IIbbb линкер также содержит

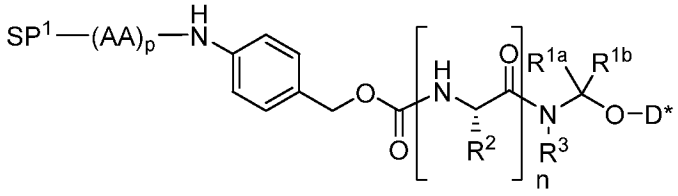


. В одном варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IV:

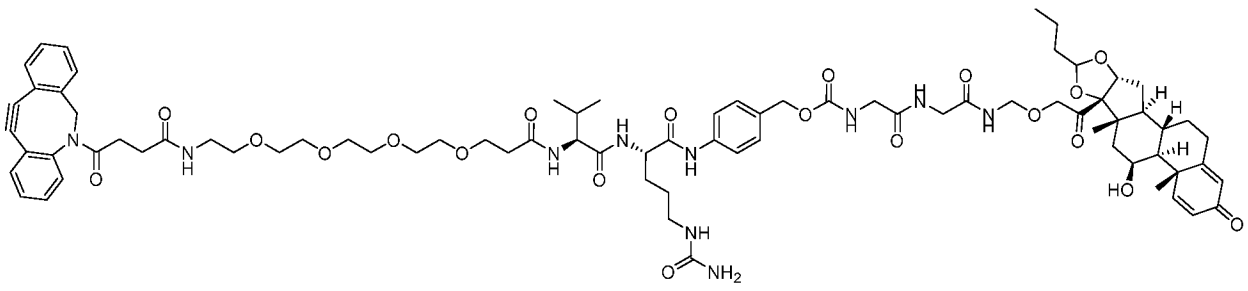


IV

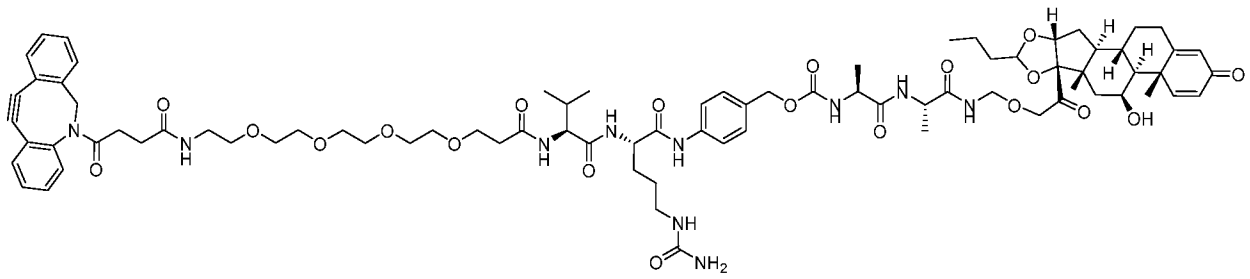
или фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$, $\mathbf{R^{1b}}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, **D*** и **n** соответствуют описаниям в любом из описанных выше вариантов осуществления и где $\mathbf{SP^1}$ и $\mathbf{SP^2}$, если они присутствуют представляет собой спейсерные группы, где $\mathbf{SP^1}$ также содержит группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; каждая **AA** представляет собой аминокислота; и **p** представляет собой целое число от 1 до 10. В одном варианте осуществления линкер-нагрузка имеет структуру Формулы IVa:



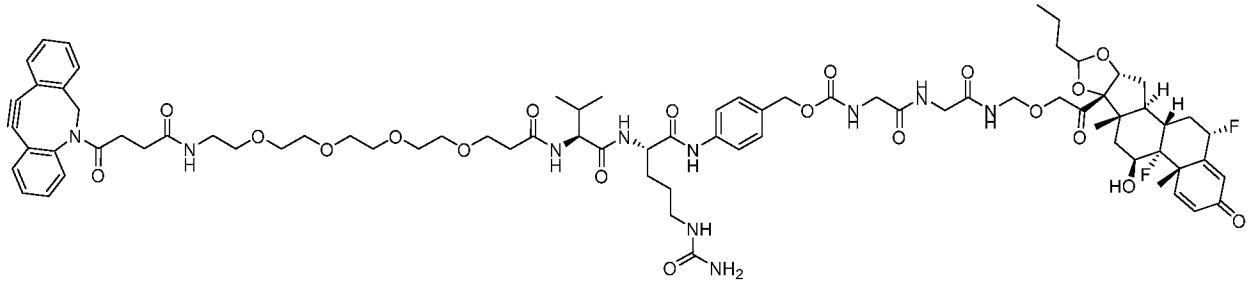
или фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R^{1a}}$, $\mathbf{R^{1b}}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, **D*** и **n** соответствуют описаниям в любом из описанных выше вариантов осуществления и где $\mathbf{SP^1}$, если они присутствуют представляет собой спейсерные группы, где $\mathbf{SP^1}$ также содержит группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; каждая **AA** представляет собой аминокислота; и **p** представляет собой целое число от 1 до 10. В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или метил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; и **n** равен двум. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка выбирается из группы, состоящей из



;



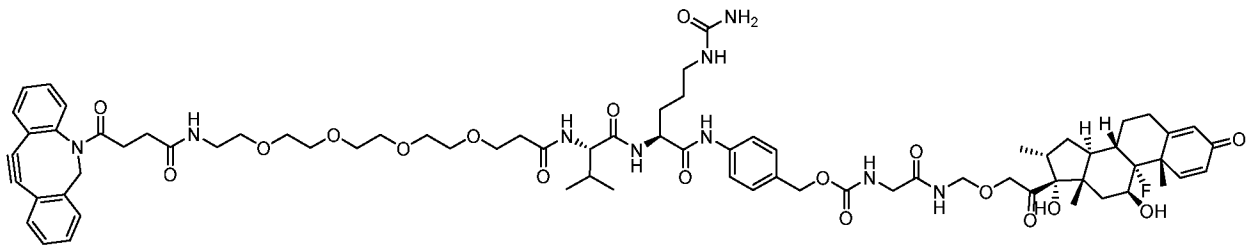
; и



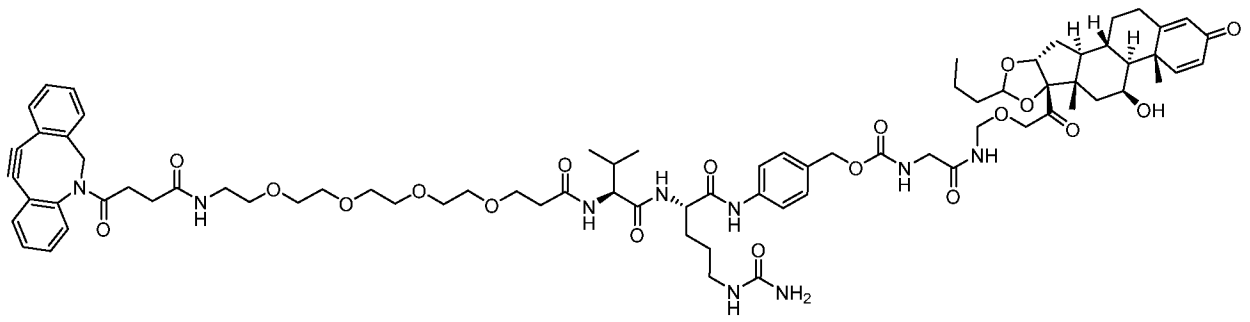
; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-. В любом из вариантов осуществления в данном пункте **p** равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В любом из вариантов осуществления в данном пункте **n** равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

[00275] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, метил или $–CH_2Ph$; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород или алкил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка

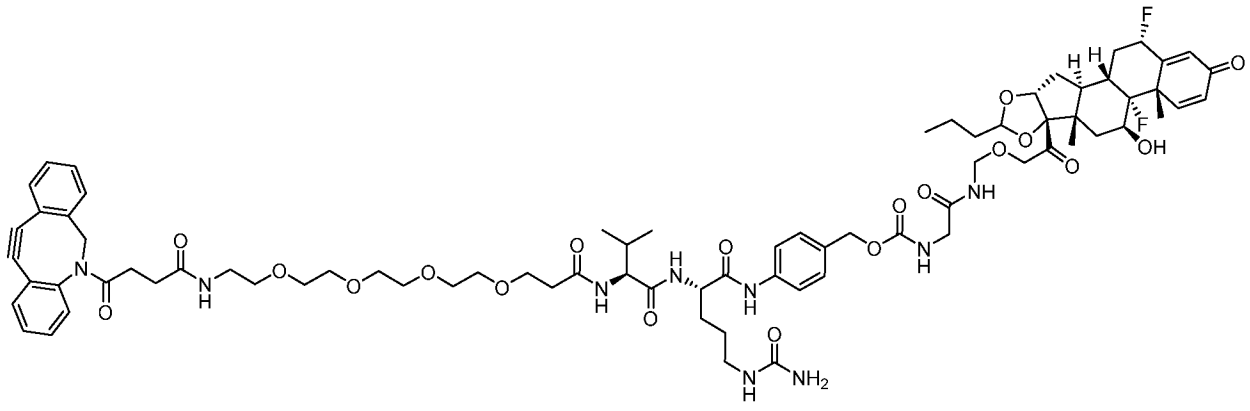
выбирается из группы, состоящей из



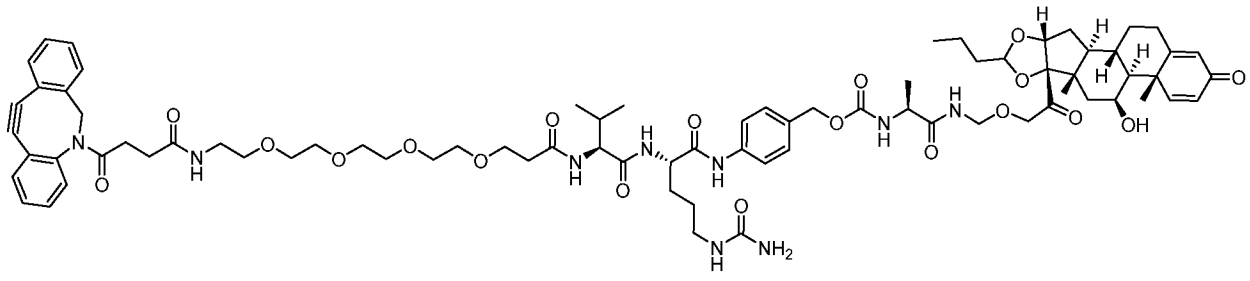
;



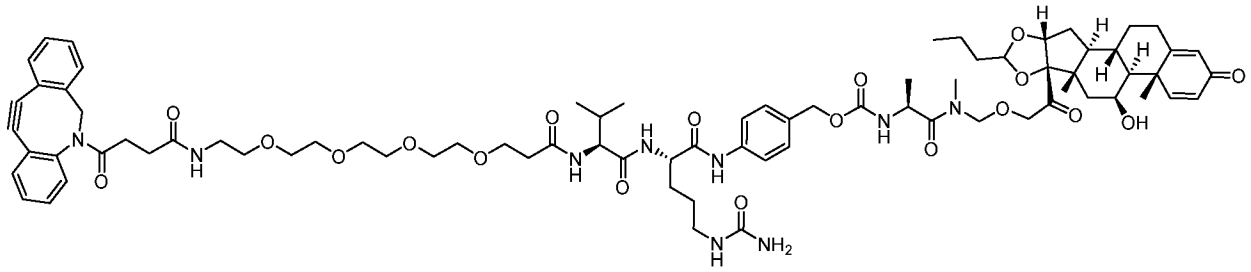
;



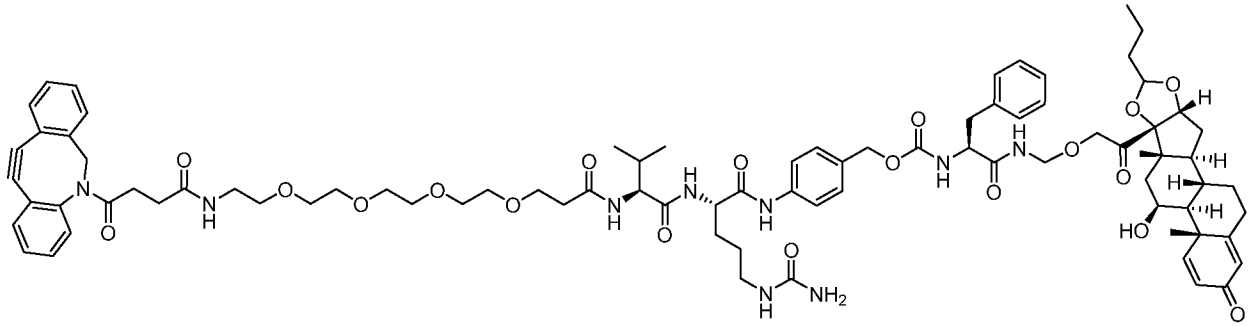
;



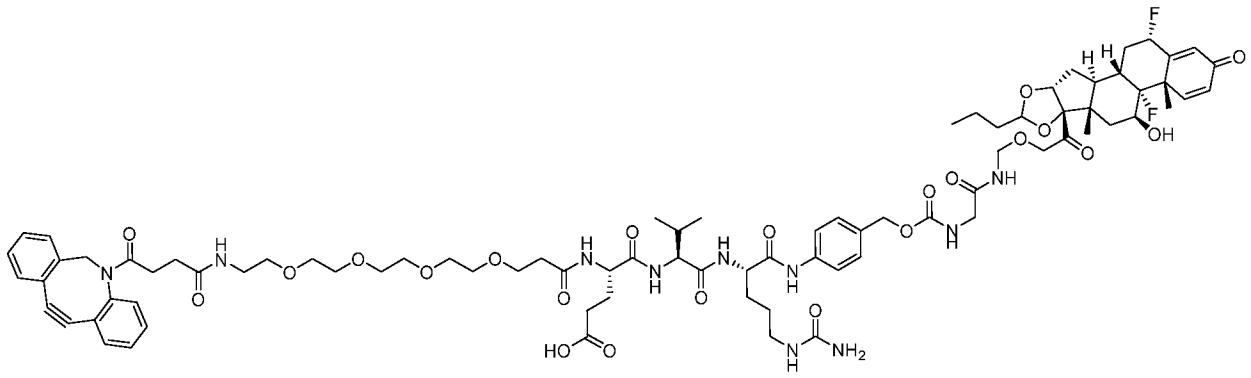
;



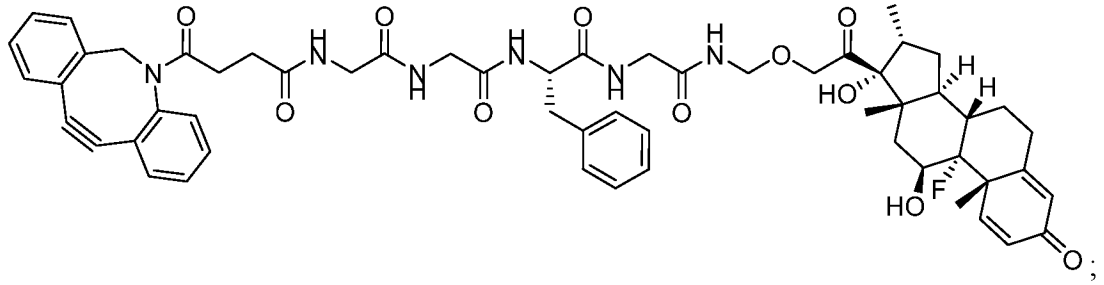
;



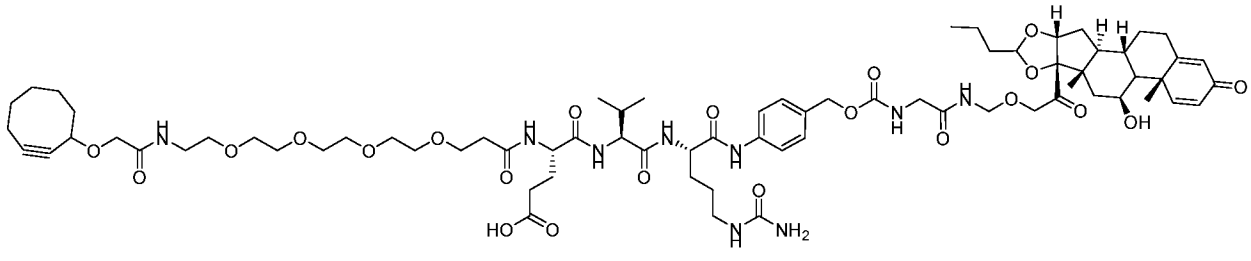
;



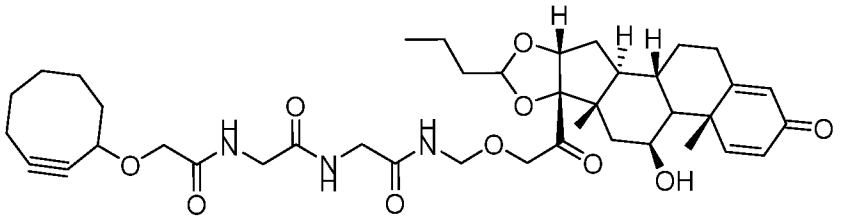
;

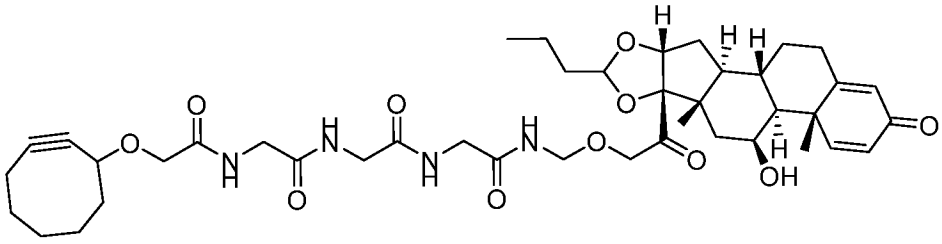


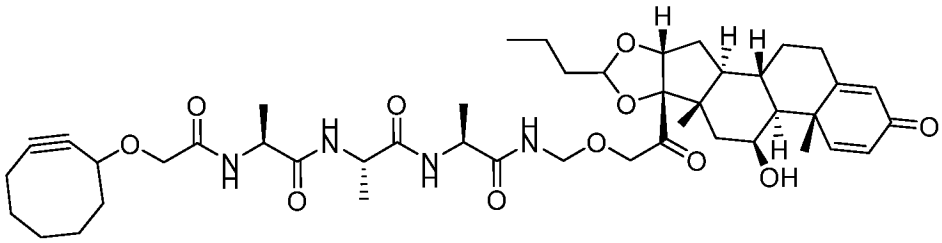
;

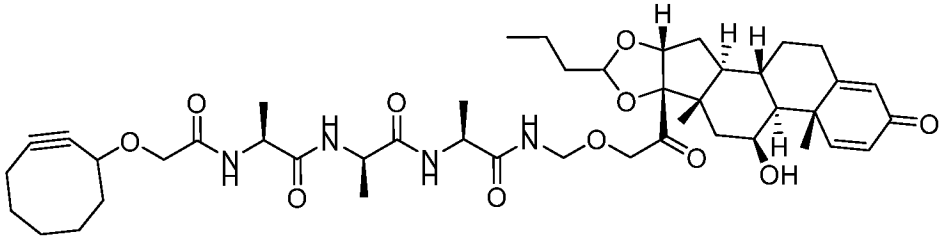


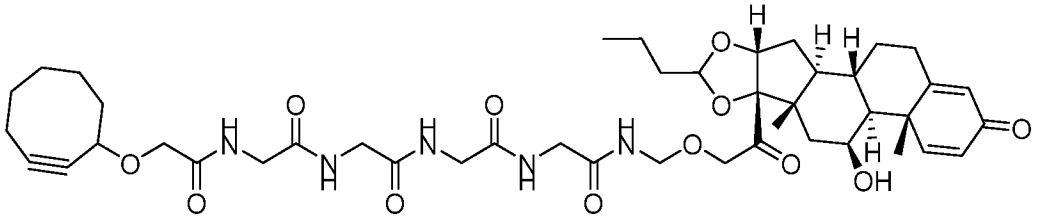
;

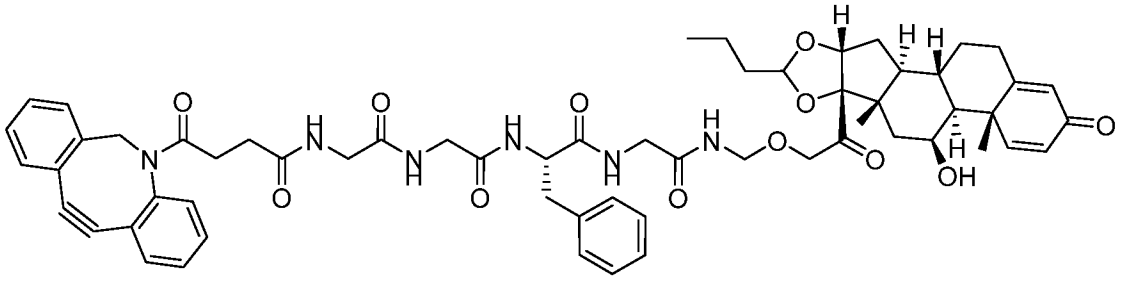

;

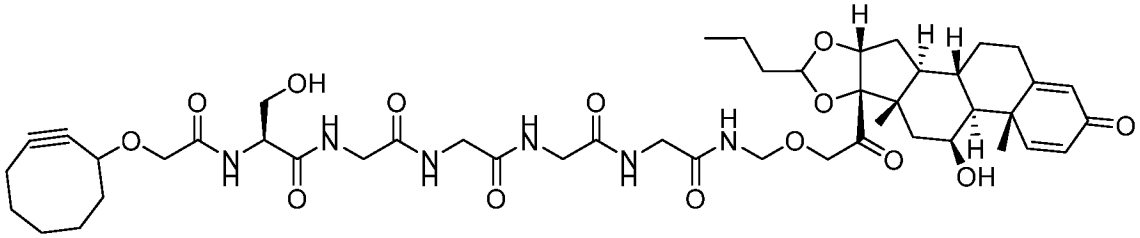

;

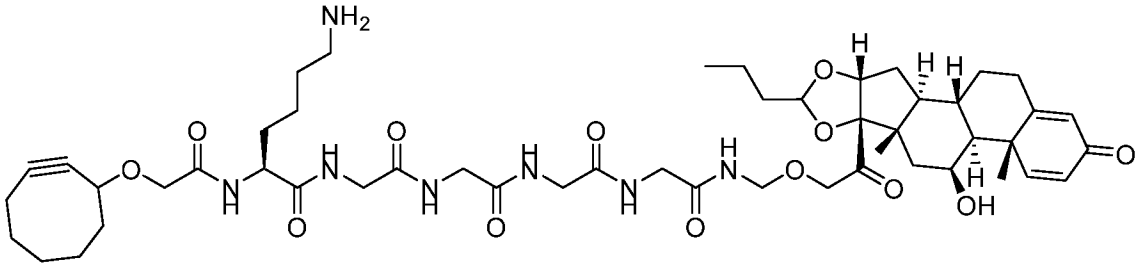

;


;

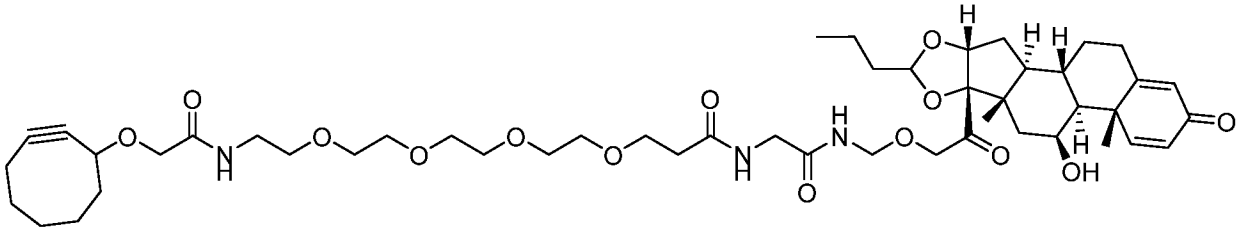

;


;

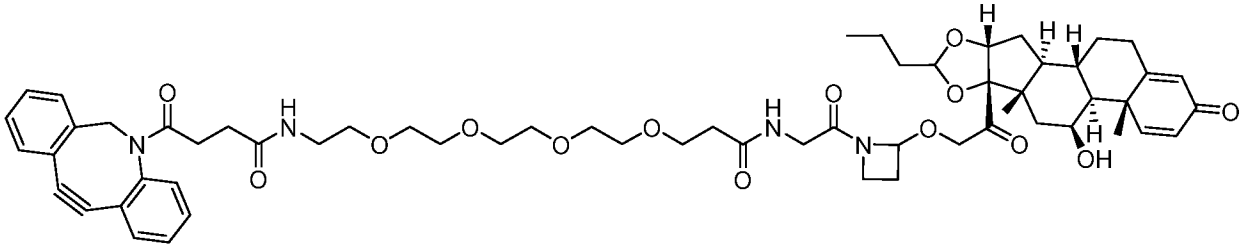

;



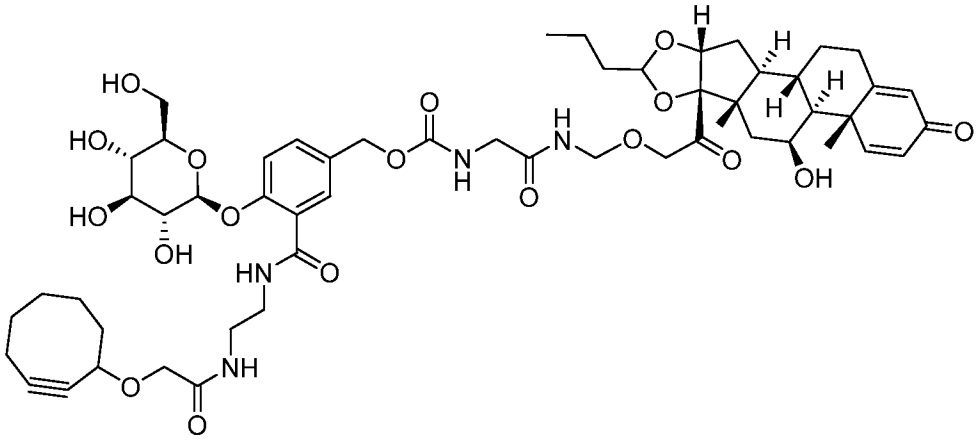
;



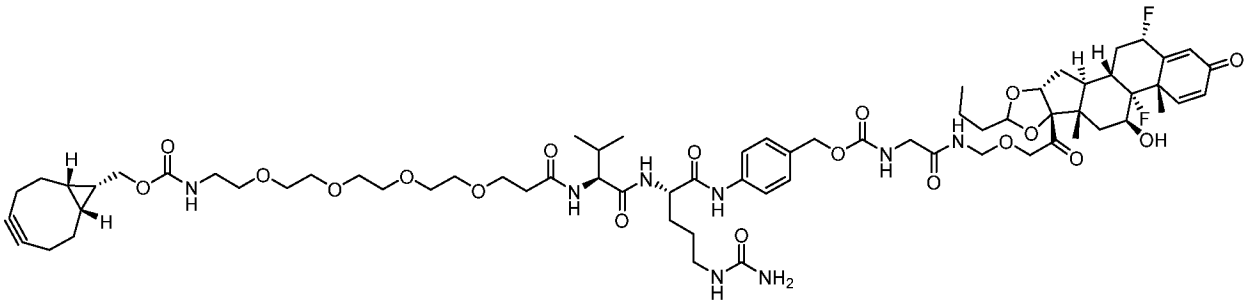
;



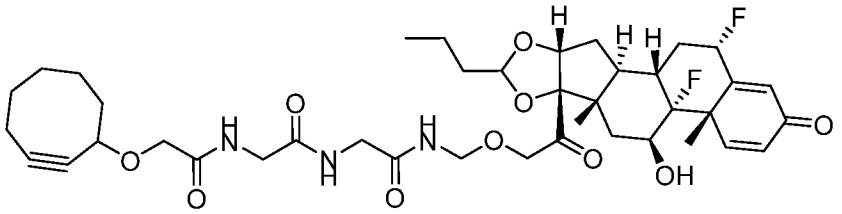
;



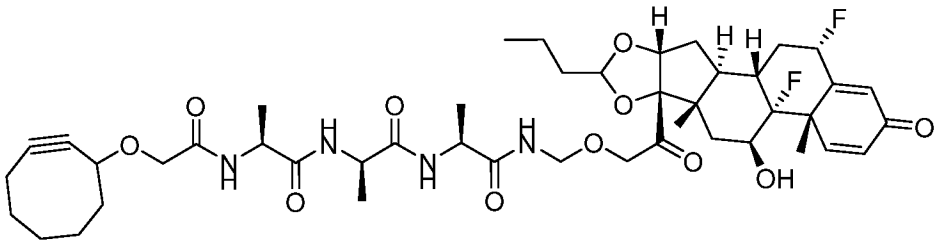
;



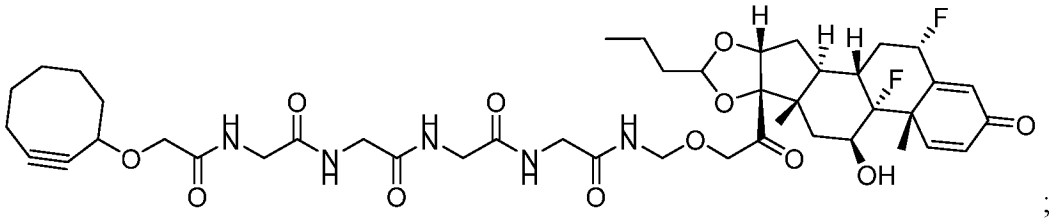
;



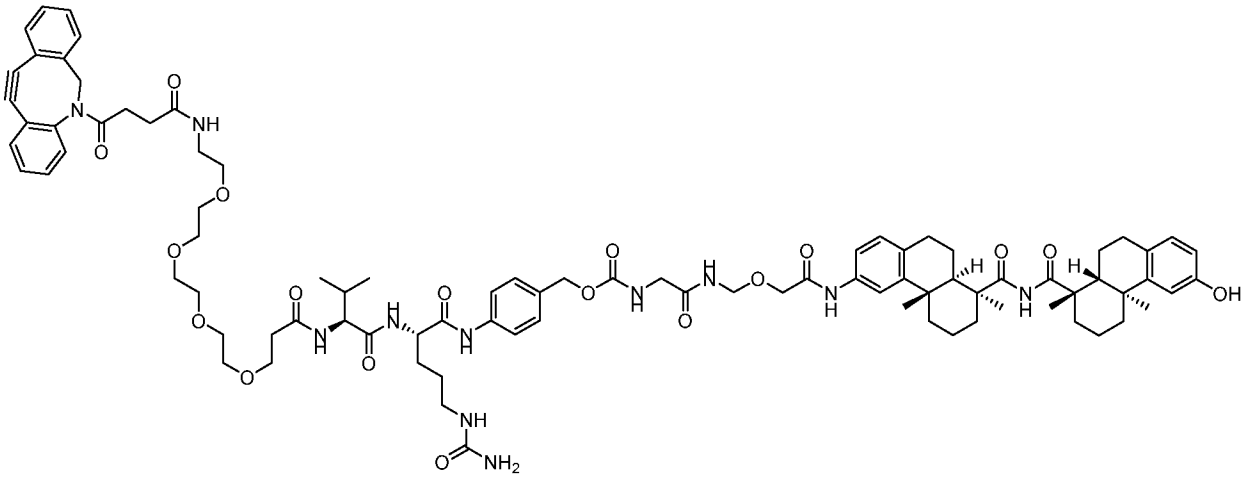
;



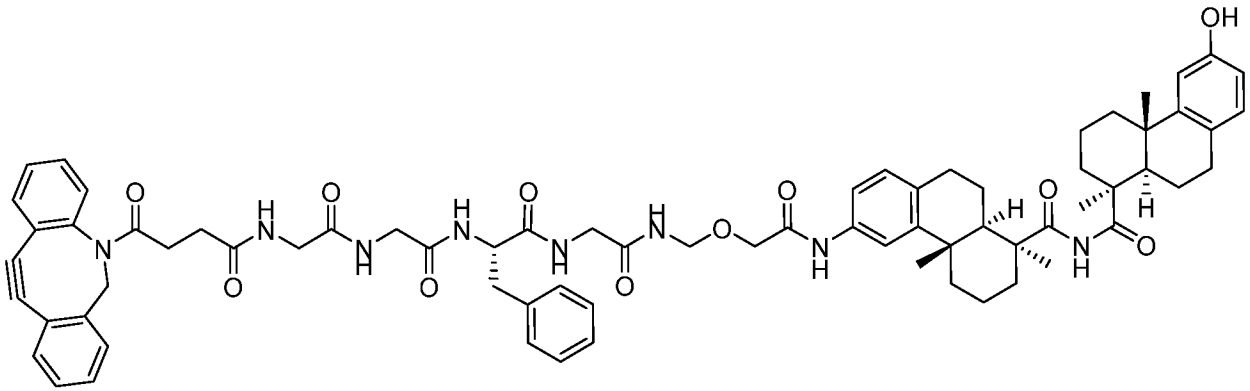
;



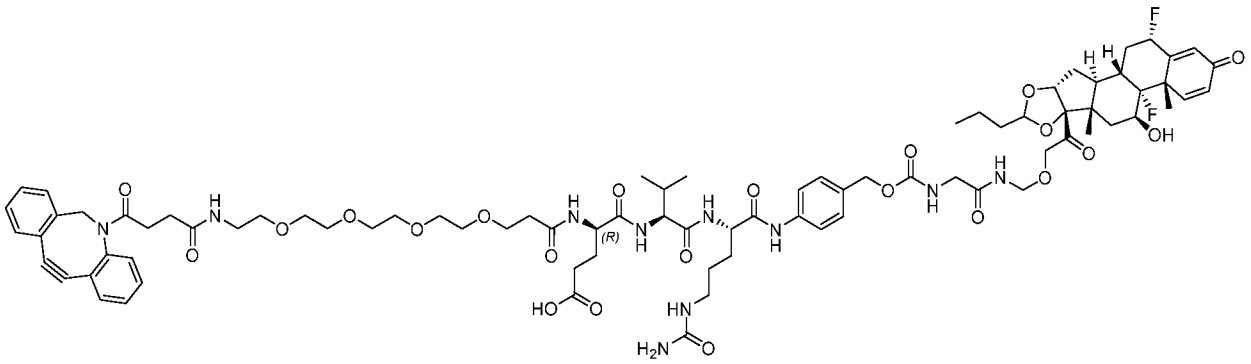
;



;

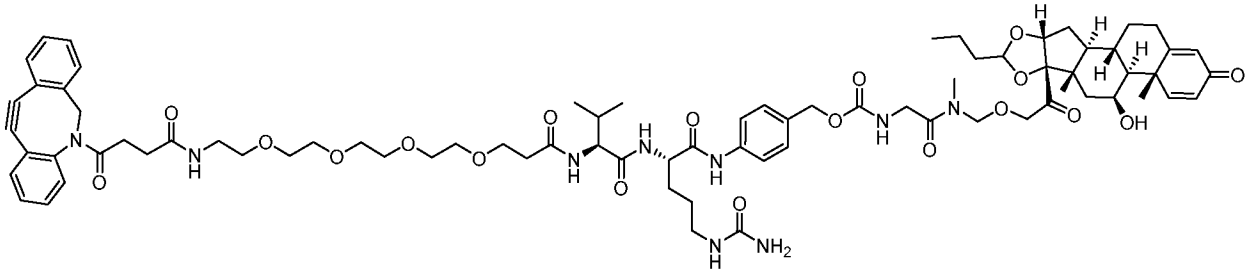


; и



; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

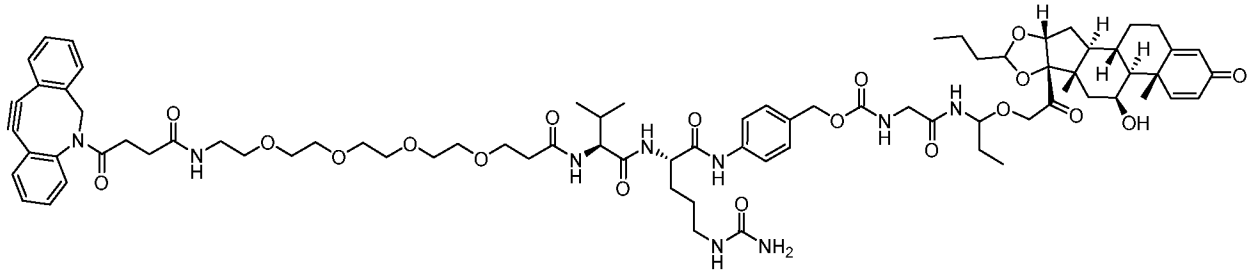
[00276] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка имеет структуру



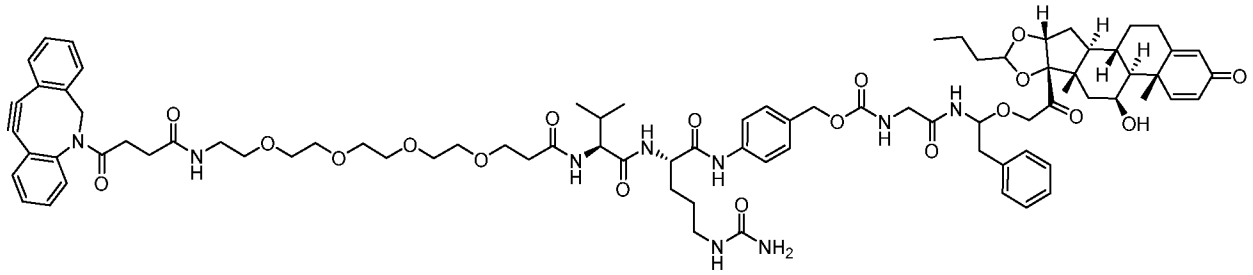
; или является фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего

примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00277] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкил или арилалкил; $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^{2}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^{3}}$ представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка выбирается из группы, состоящей из



; и

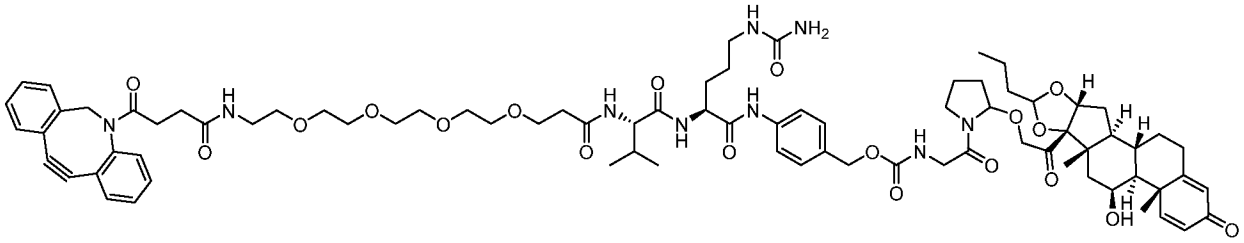


; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном

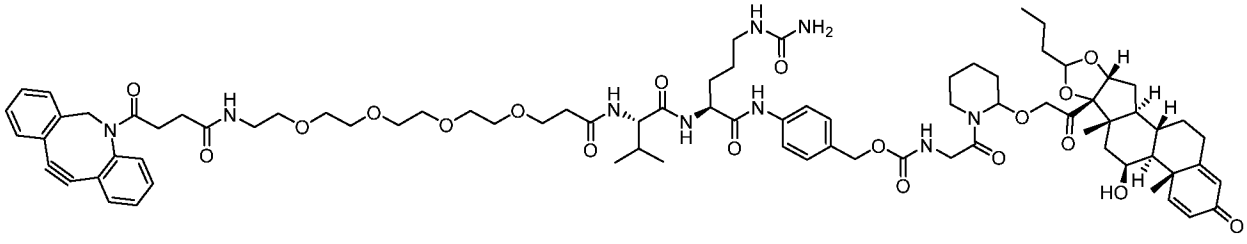
эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-

.

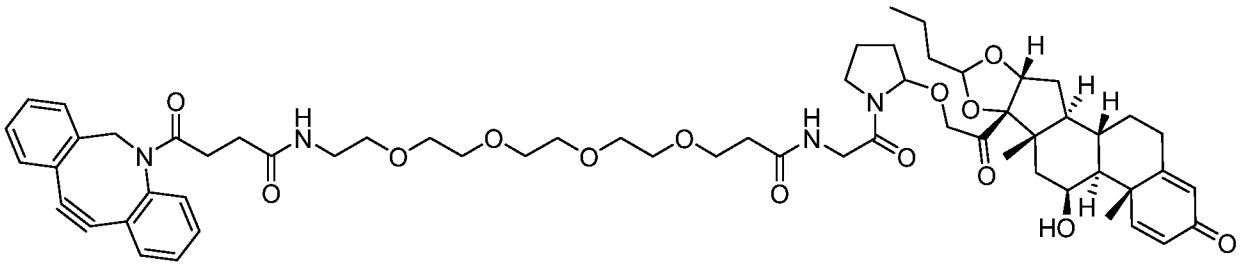
[00278] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, когда алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка выбирается из группы, состоящей из



; и



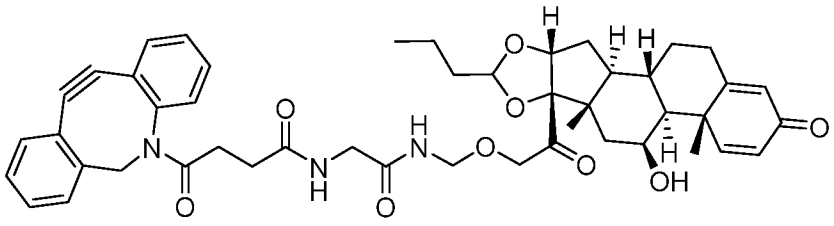
; или является их фармацевтически приемлемой солью. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-

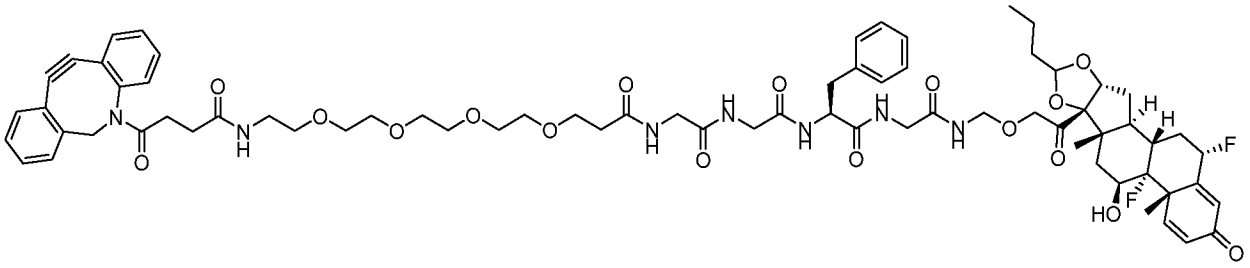
.

[00279] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка имеет структуру

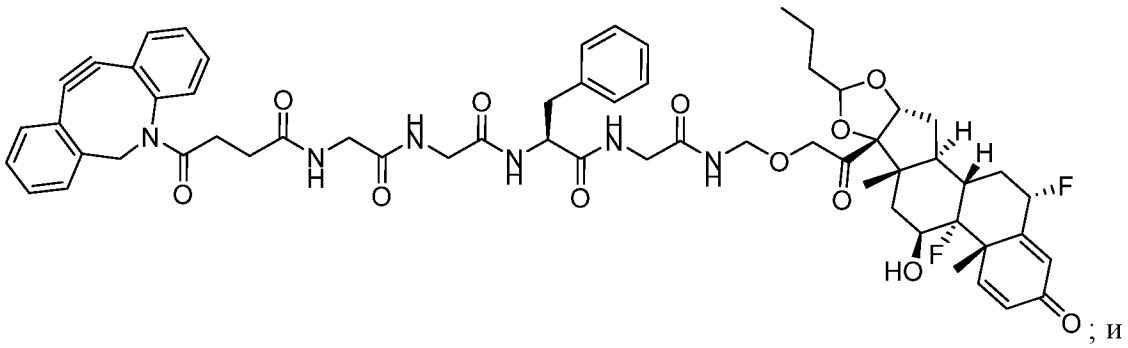


или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры.

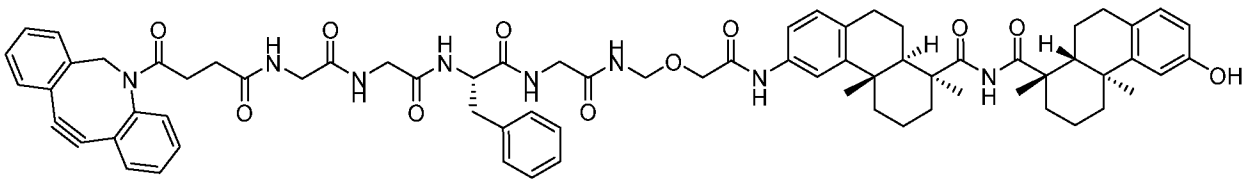
[00280] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или $-CH_2Ph$; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; и **n** равен четырем. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка выбирается из группы, состоящей из



;



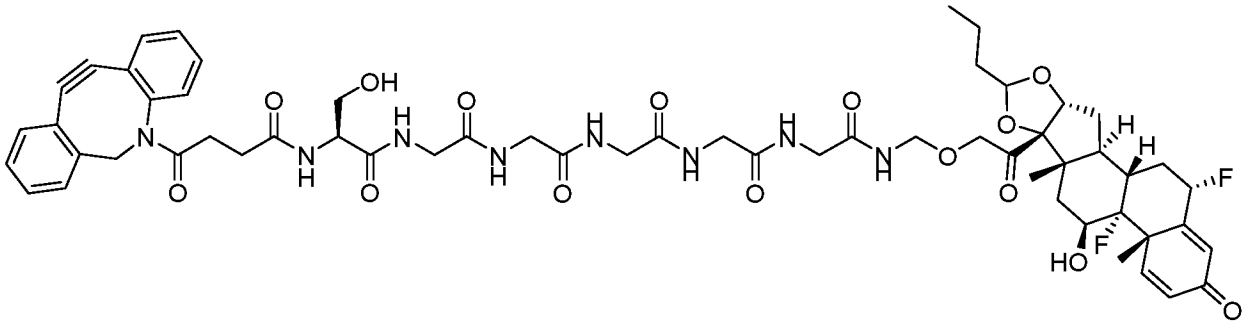
; и



; или является их фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном

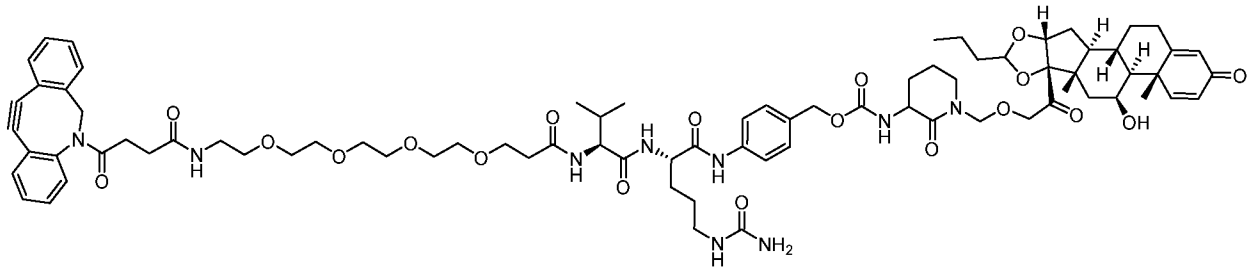
варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

[00281] В определенных вариантах осуществления линкер-Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или $-CH_2OH$; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; и **n** равен шести. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка имеет структуру



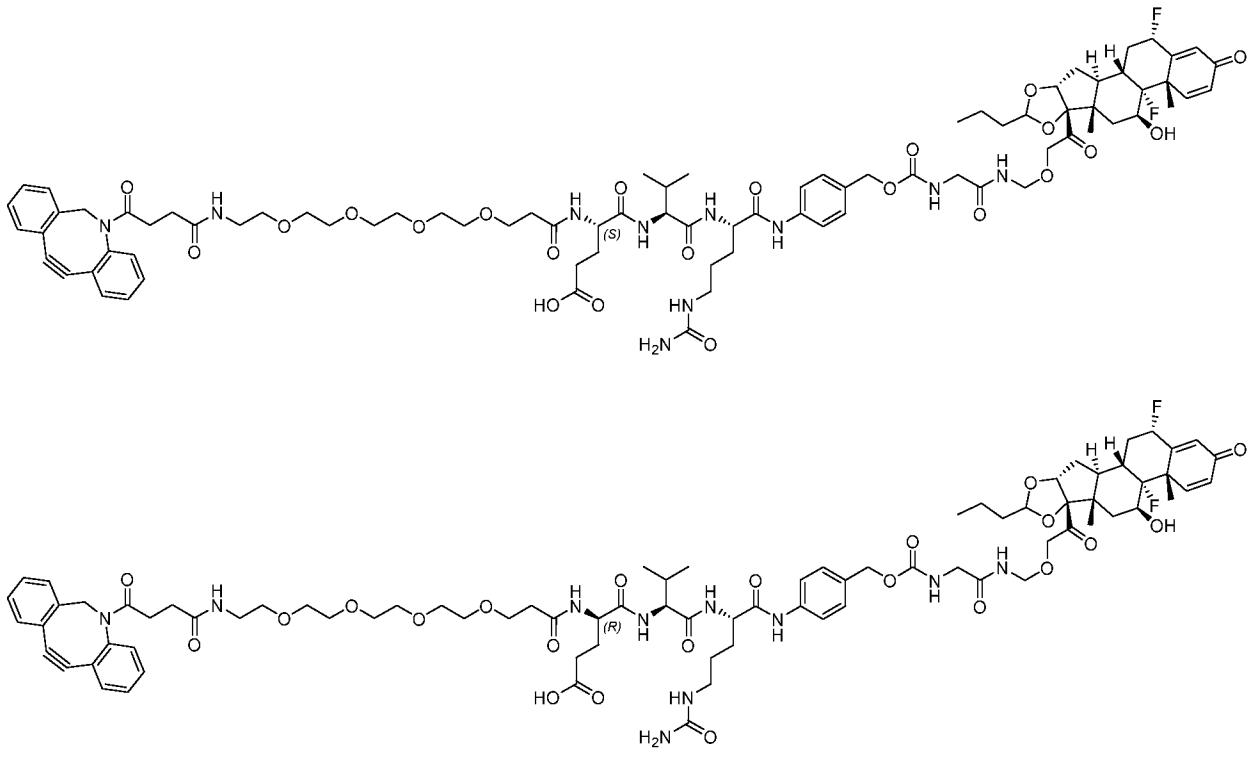
или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры.

[00282] В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa линкер-нагрузка имеет структуру

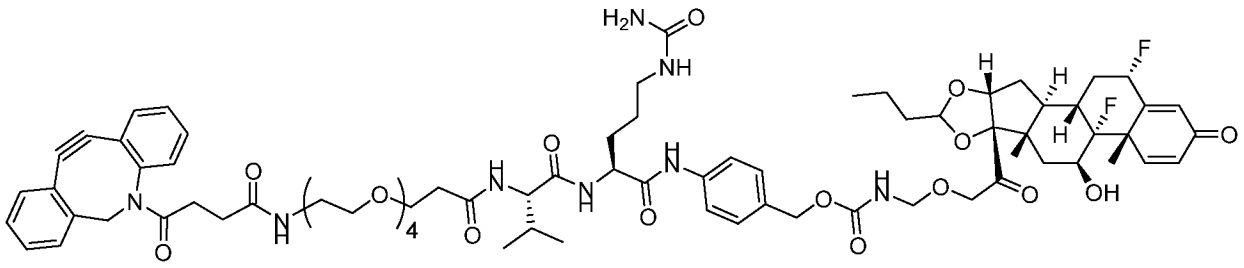


; или является фармацевтически приемлемой солью.

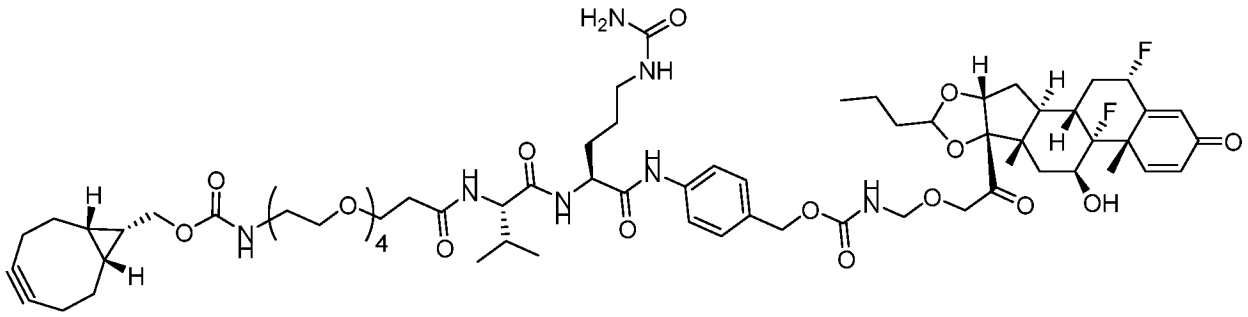
[00283] В определенных вариантах осуществления рассматриваются другие линкер-нагрузки. В определенных вариантах осуществления Формулы IIb $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; и **n** равен нулю. В другом варианте осуществления Формулы IIb **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IIb **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. В определенных вариантах осуществления Формулы IV или Формулы IVa $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкил; $\mathbf{R^4}$ представляет собой алкил; и **n** равен одному. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой водород. В другом варианте осуществления Формулы IV или Формулы IVa **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил. Примеры рассматриваемых линкер-нагрузок включают, без ограничений,



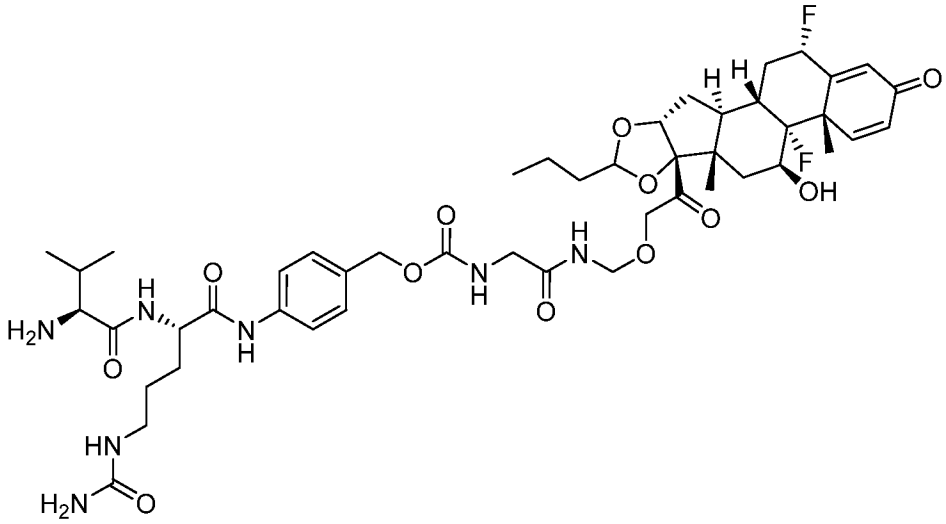
,



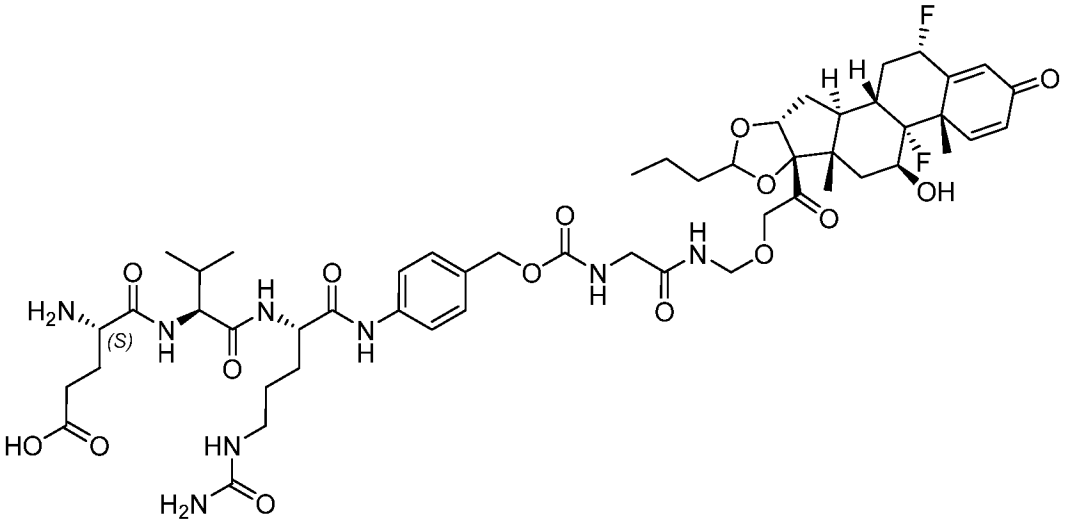
,



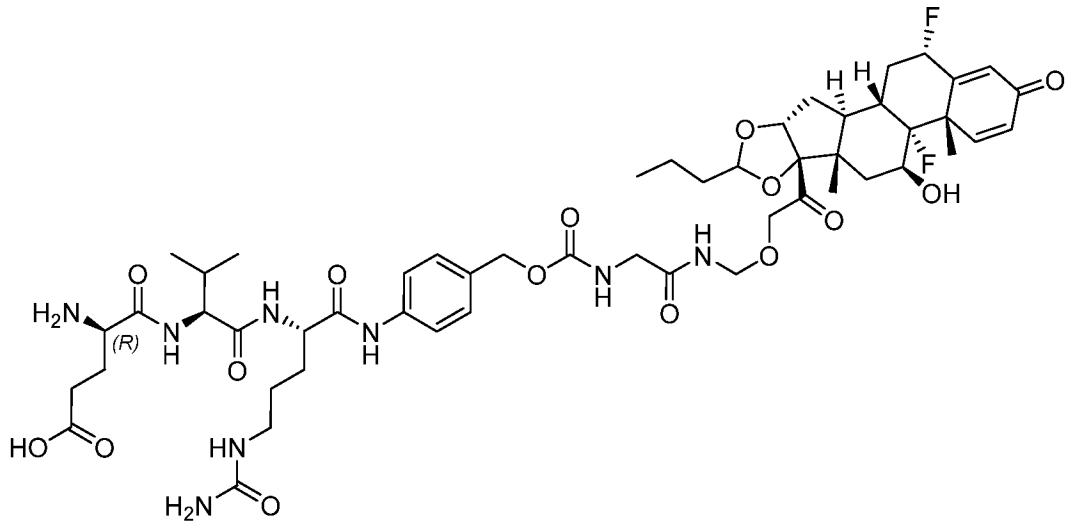
,



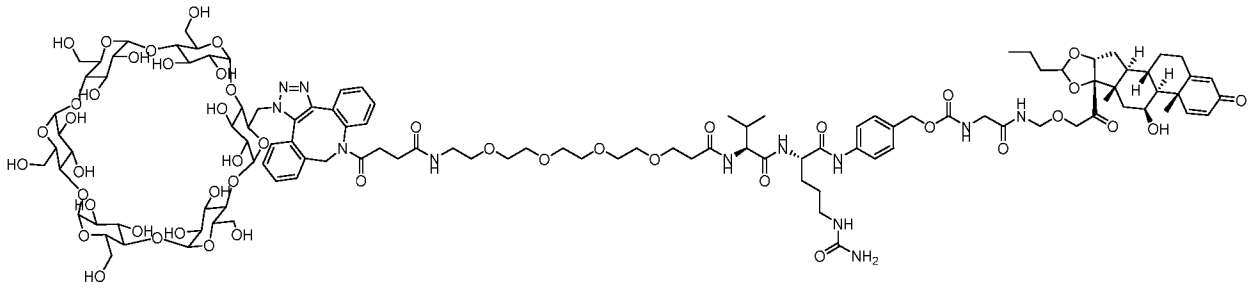
,



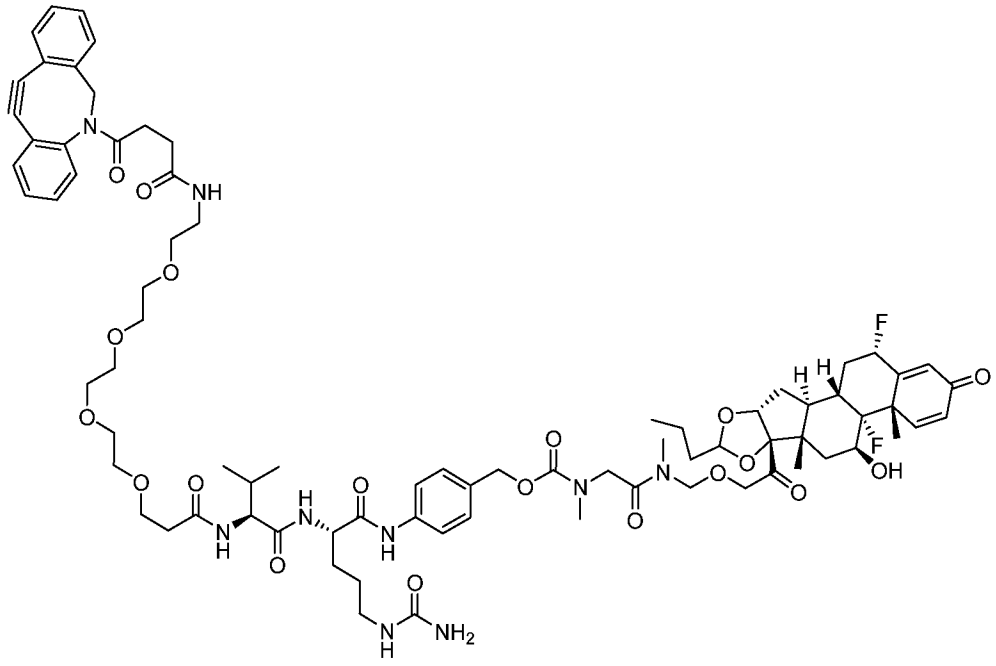
,



,



и



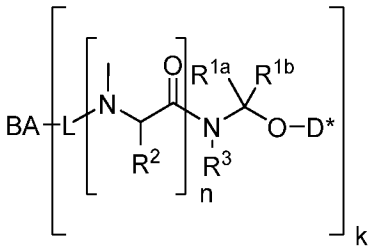
.

Конъюгаты/конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC)

[00284] Здесь представлены антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, при этом указанное антитело конъюгировано с одним или более соединениями Формулы I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, Iaa, Iaaa, IIb, IIbb, IIbbb и/или IV, которые здесь описаны. В одном варианте осуществления Формулы III **D*** представляет собой остаток

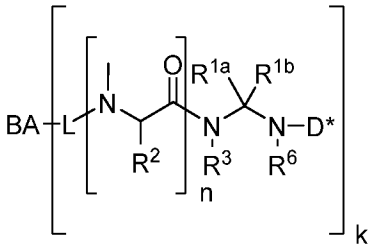
противовоспалительного биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол. В другом варианте осуществления Формулы III противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой стероид или его остаток. В другом варианте осуществления Формулы III противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой LXR агонист или его остаток.

[00285] Здесь представлены конъюгаты Формулы IIIa:



(IIIa)

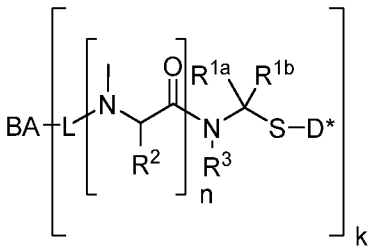
где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. В другом варианте осуществления здесь представлен конъюгат Формулы IIIaa:



(IIIaa)

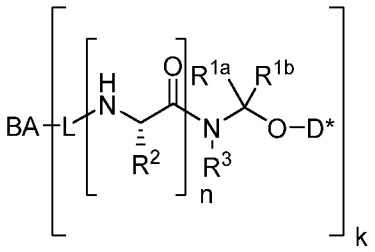
где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой

водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. В другом варианте осуществления здесь представлен конъюгат Формулы IIIaaa:



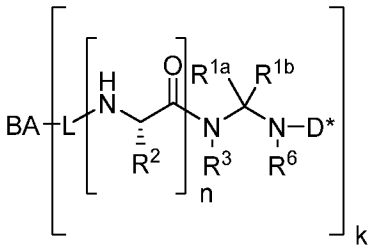
(IIIaaa)

где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. Также здесь представлены конъюгаты Формулы IIIb:



(IIIb)

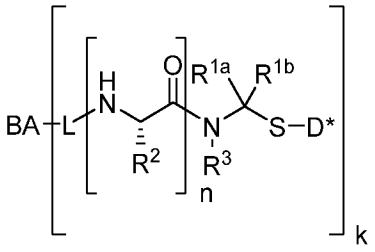
где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. В другом варианте осуществления здесь представлен конъюгат Формулы IIIbb:



(IIIbb)

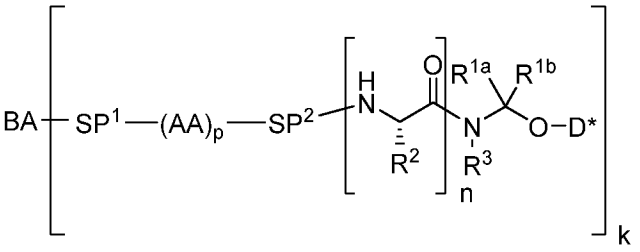
где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^6}$ представляет

собой водород или алкил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. В другом варианте осуществления здесь представлен конъюгат Формулы IIIbbb:



(IIIbbb)

где **L** представляет собой линкер; **BA** представляет собой связующий агент; $\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо, водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; **n** равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти; и **k** представляет собой целое число от одного до тридцати. Также здесь представлены конъюгаты Формулы V:



(V)

где **BA**, $\mathbf{R^{1a}}$, $\mathbf{R^{1b}}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, **D***, **n** и **k** соответствуют описаниям в любом из описанных выше вариантов осуществления и где $\mathbf{SP^1}$ и $\mathbf{SP^2}$, если они присутствуют представляет собой спейсерные группы, где $\mathbf{SP^1}$ также содержит группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом; каждая **AA** представляет собой аминокислота;

и **p** представляет собой целое число от 1 до 10. В определенных вариантах осуществления Формулы V связующий агент представляет собой антитело, модифицированное первичным аминным соединением Формулы H_2N-**LL**-**X**, где **LL** представляет собой двухвалентный линкер, который выбирается из группы, состоящей из

двухвалентной полиэтиленгликольной (PEG) группы;

$–(CH_2)_n–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$; и

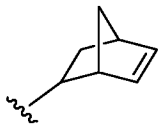
$–(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m–$,

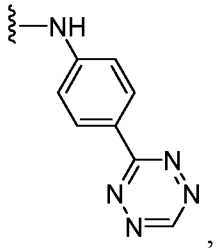
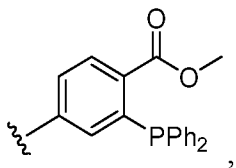
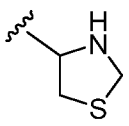
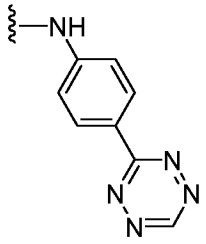
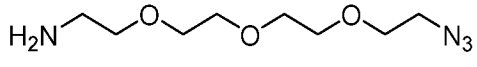
где

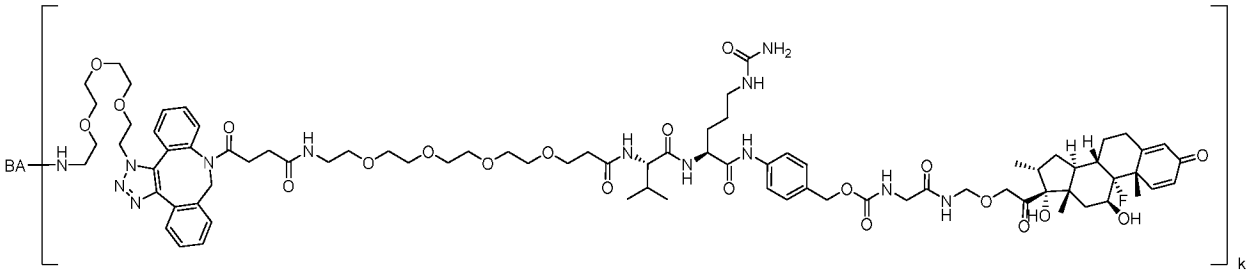
n представляет собой целое число, выбираемое от 1 до 12;

m представляет собой целое число, выбираемое от 0 до 12;

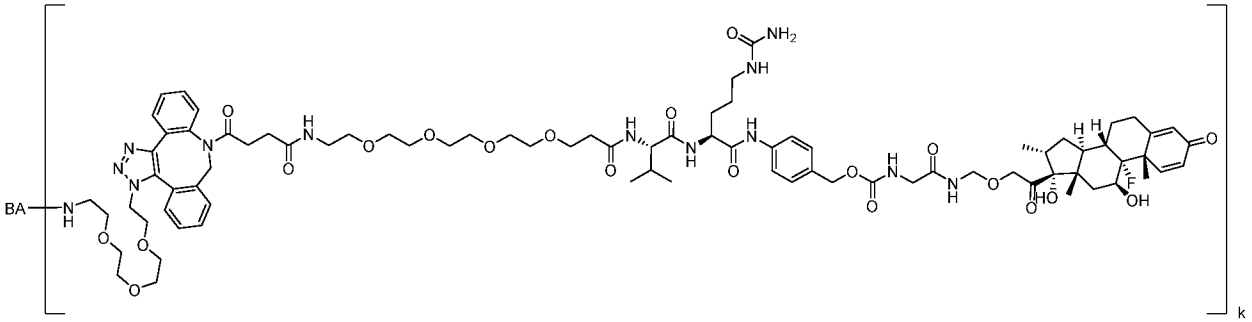
p представляет собой целое число, выбираемое от 0 до 2; и

X выбирается из группы, состоящей из –SH, $–N_3$, –C≡CH, –C(O)H, тетразола,  ,

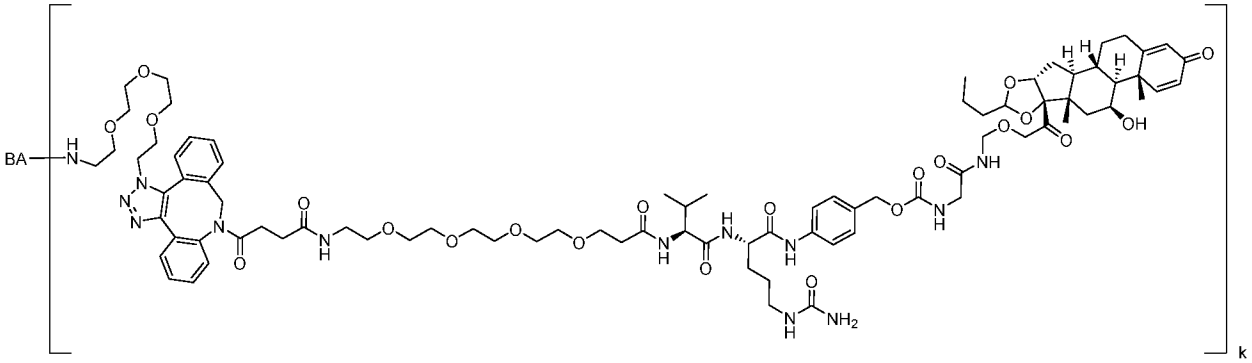
 ,  ,  и  . В другом варианте осуществления Формулы V связующий агент представляет собой антитело, модифицированное первичным амином, имеющее следующую структуру  . В другом варианте осуществления Формулы V соединение выбирается из группы, состоящей из



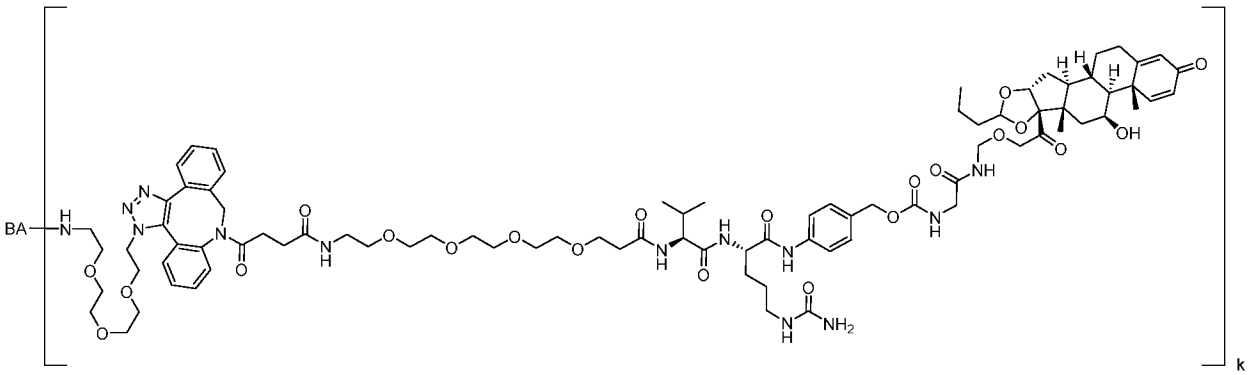
;



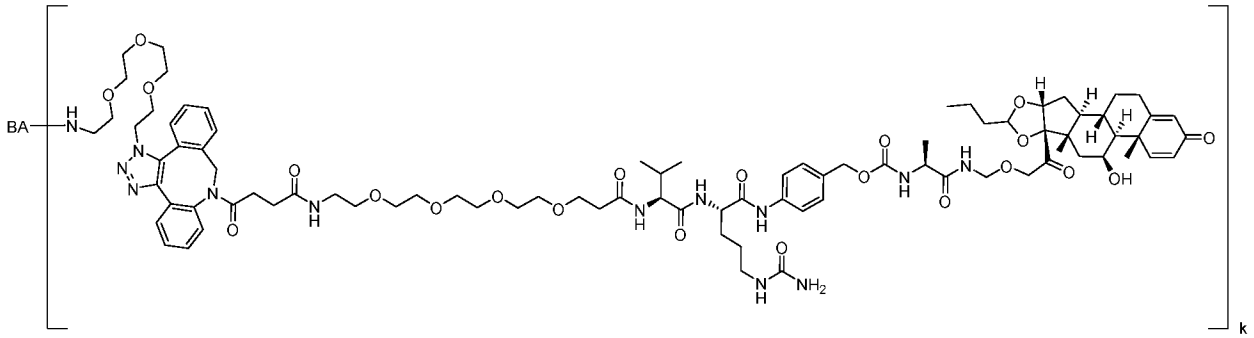
;



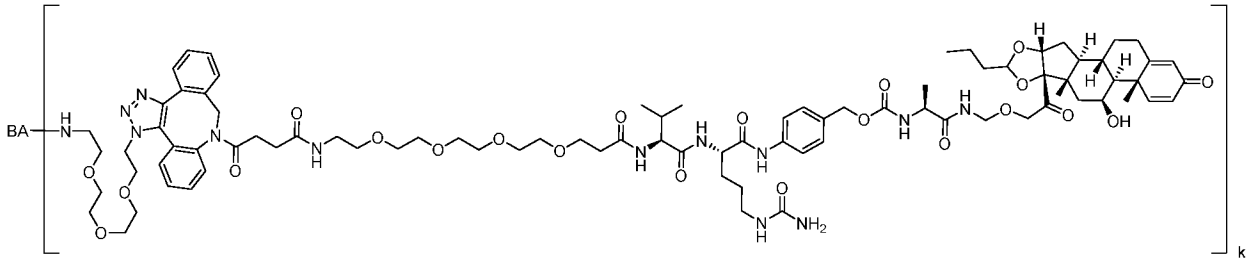
;



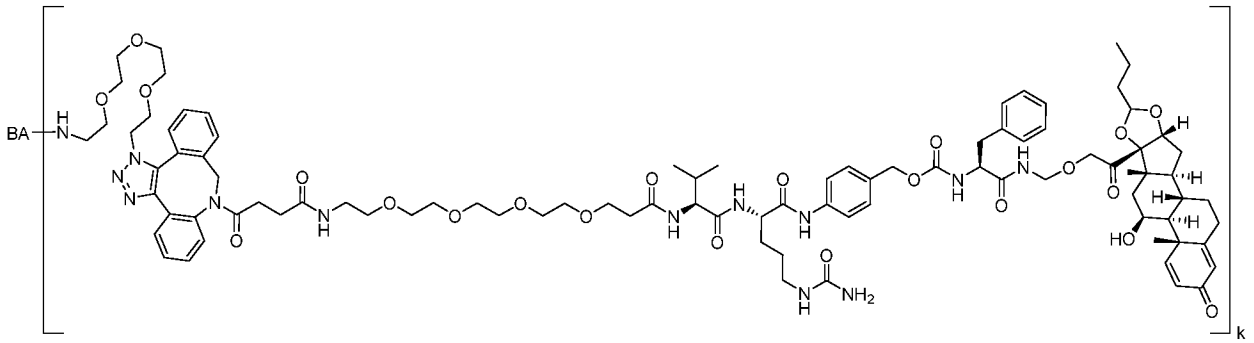
;



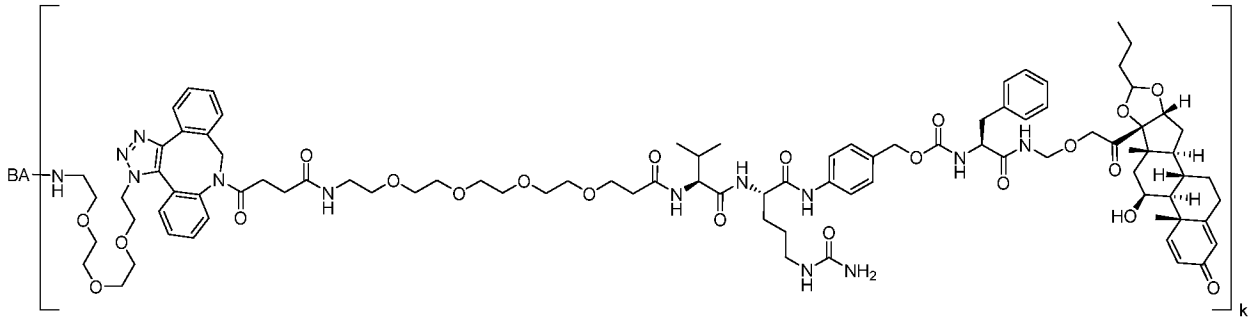
;



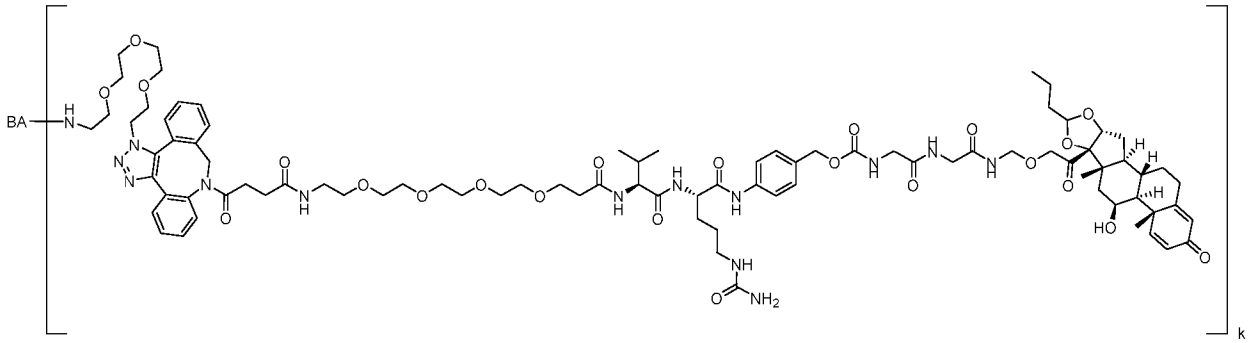
;



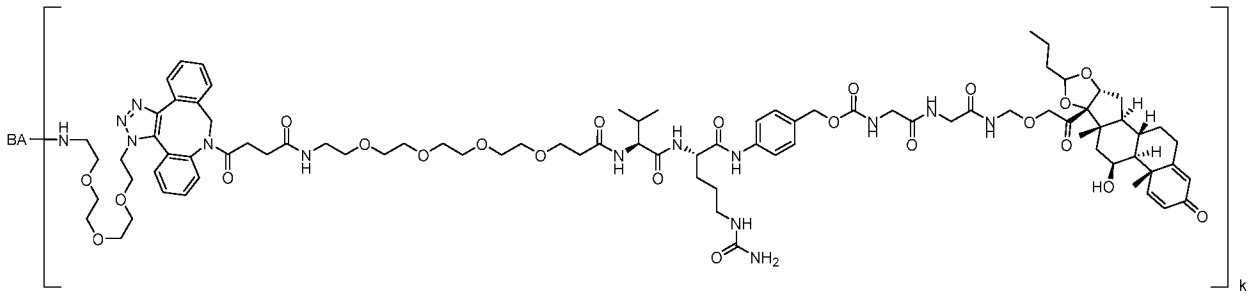
;



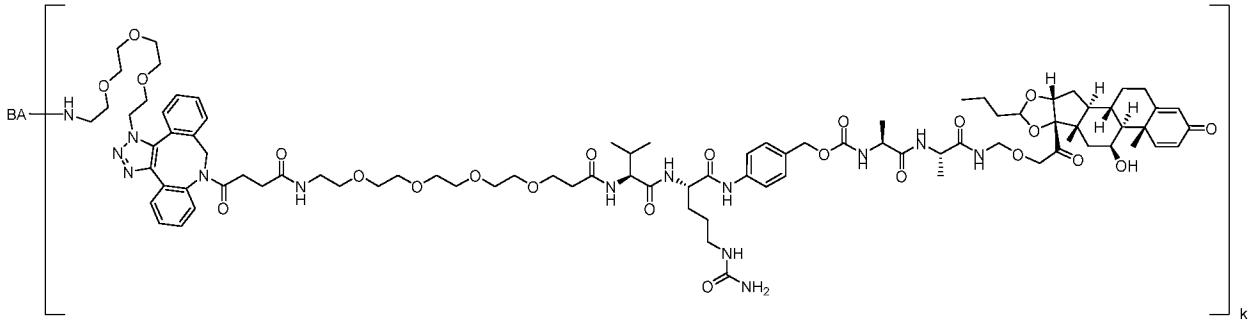
;



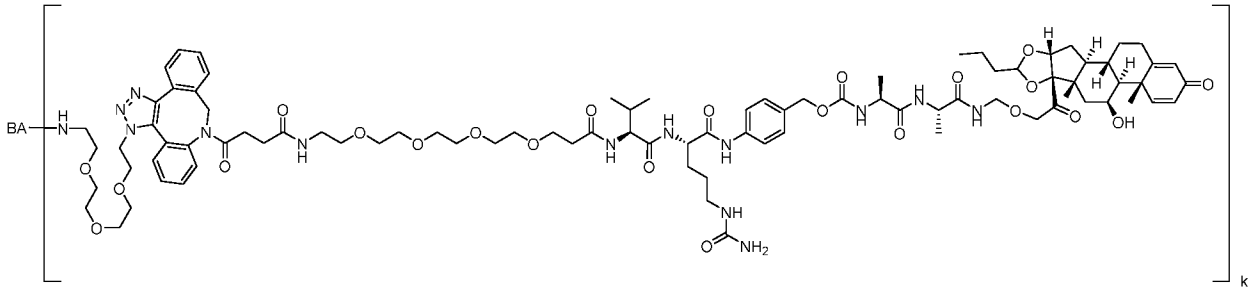
;



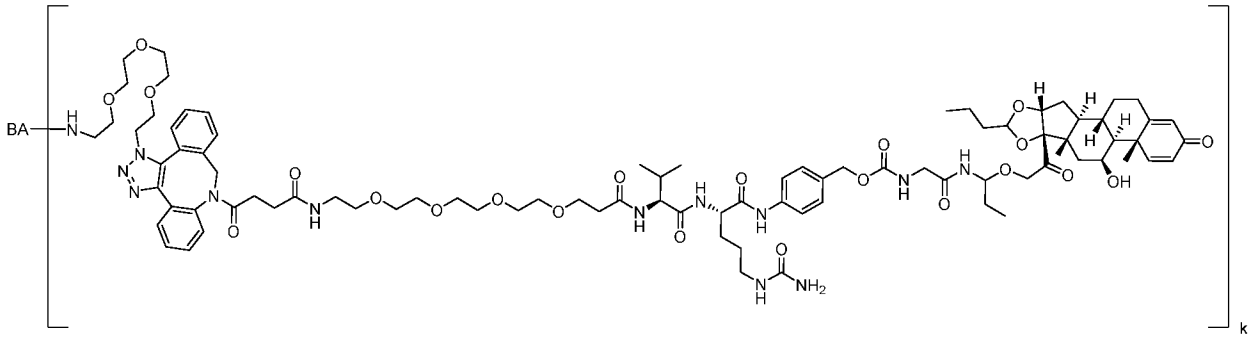
;



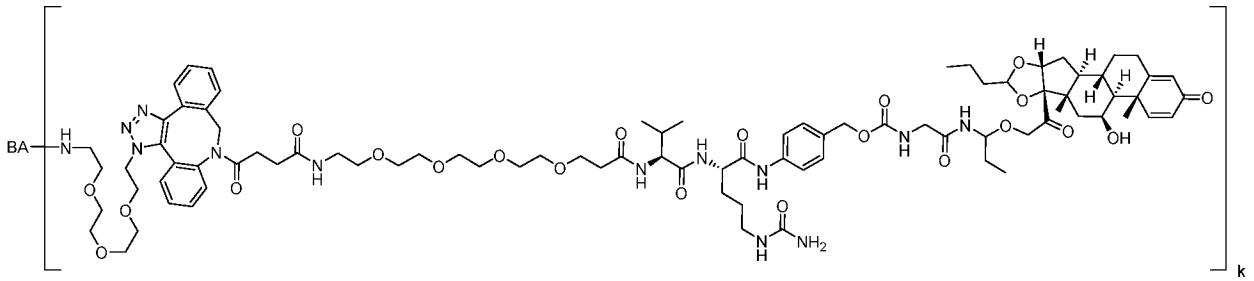
;



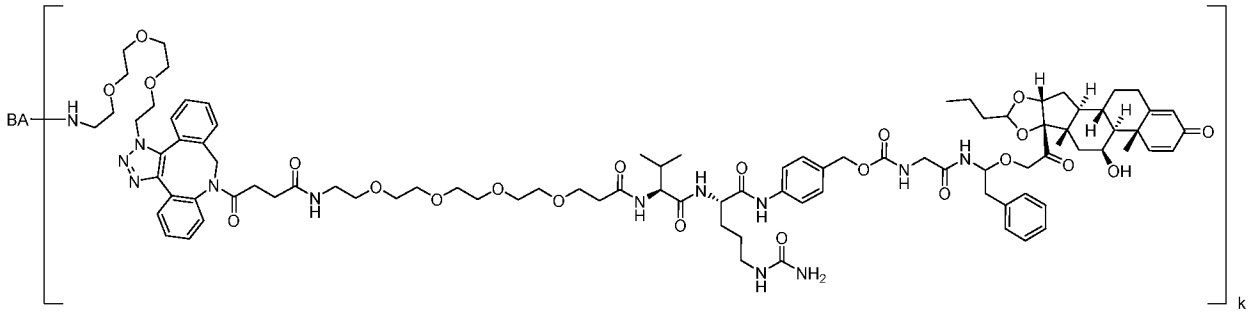
;



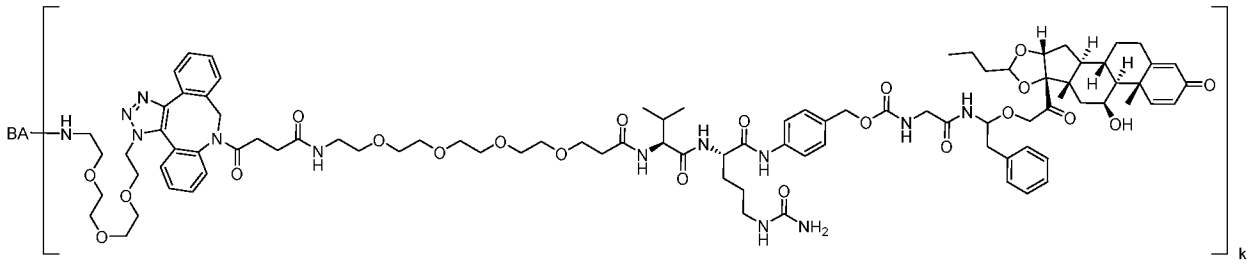
;



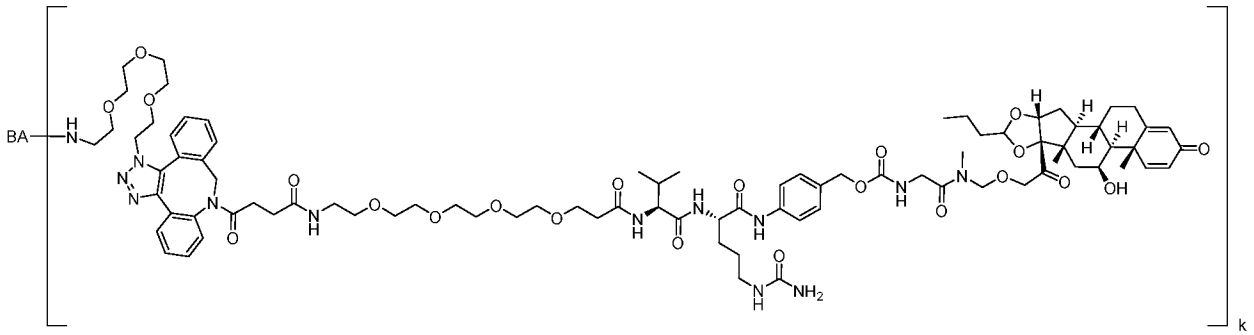
;



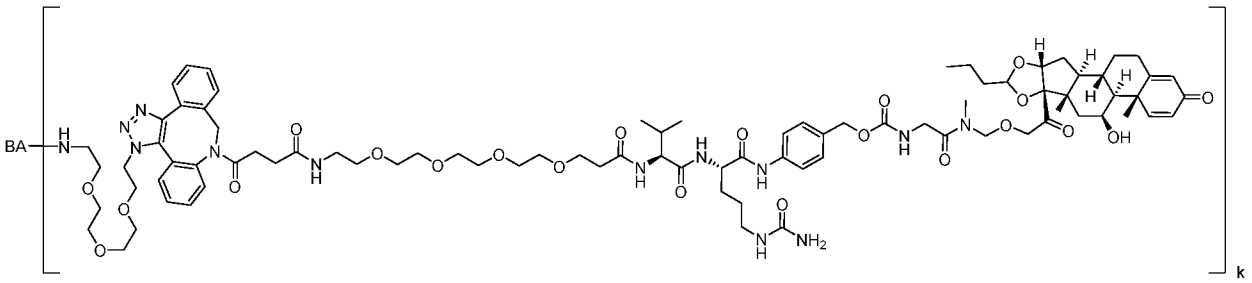
;



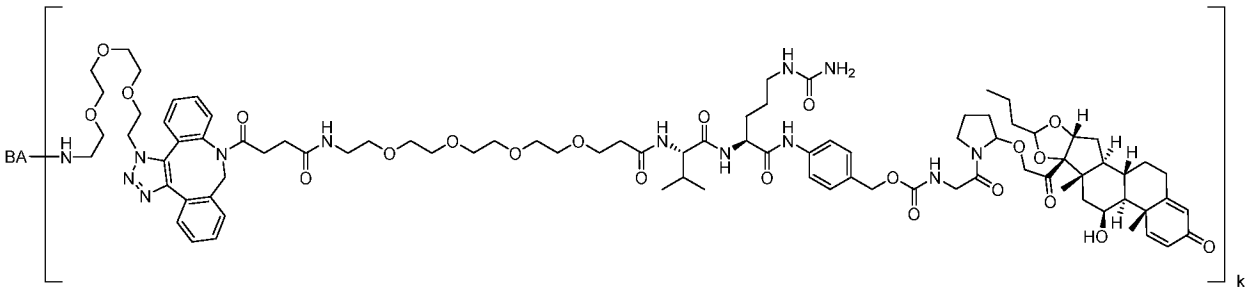
;



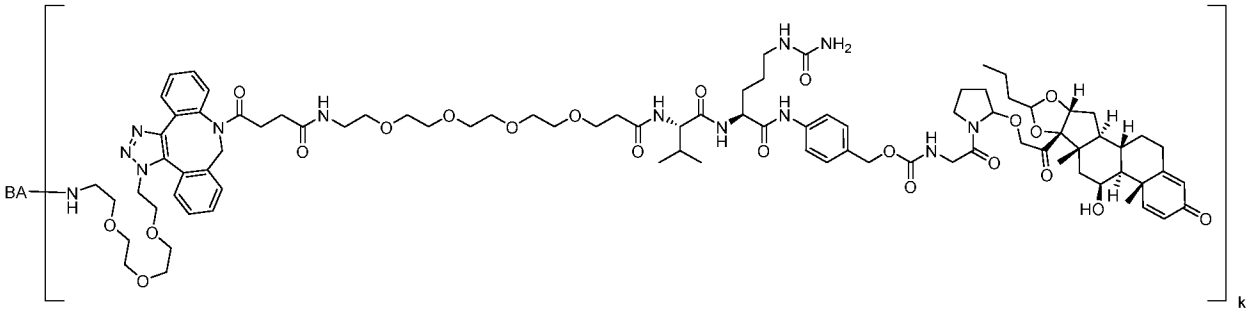
;



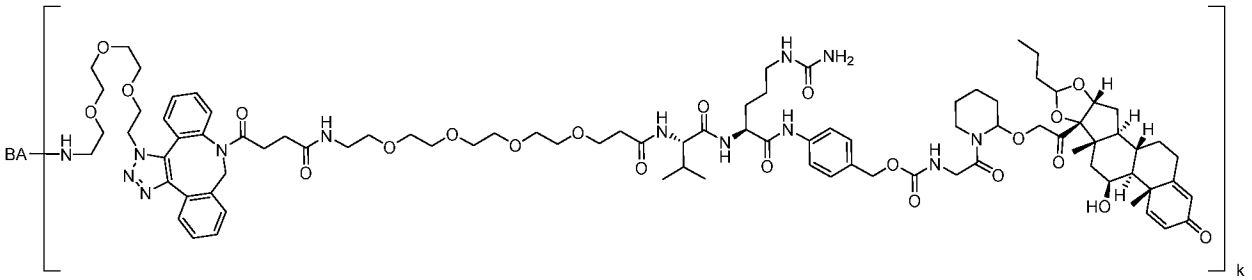
;



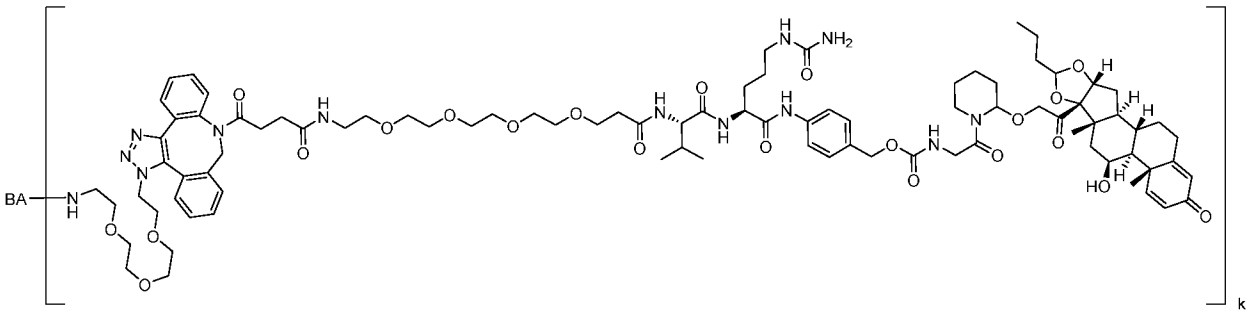
;



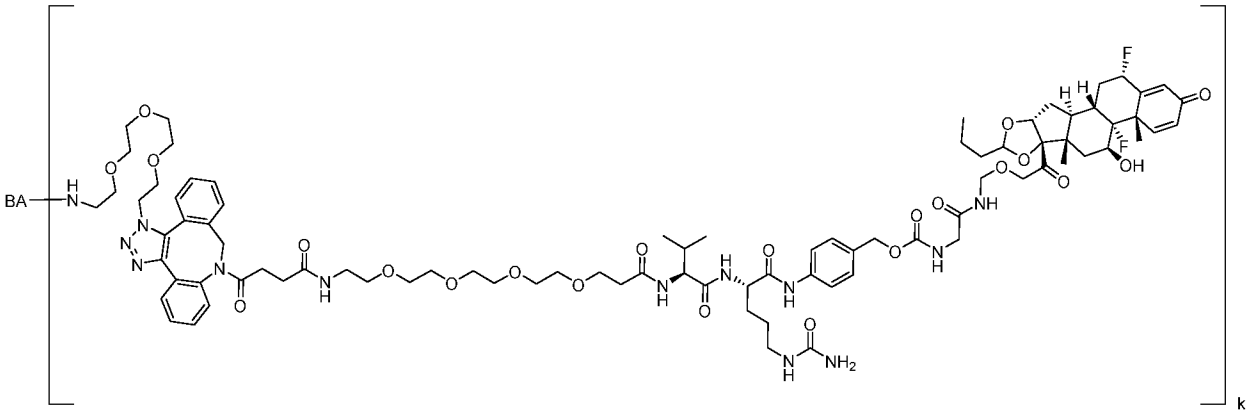
;



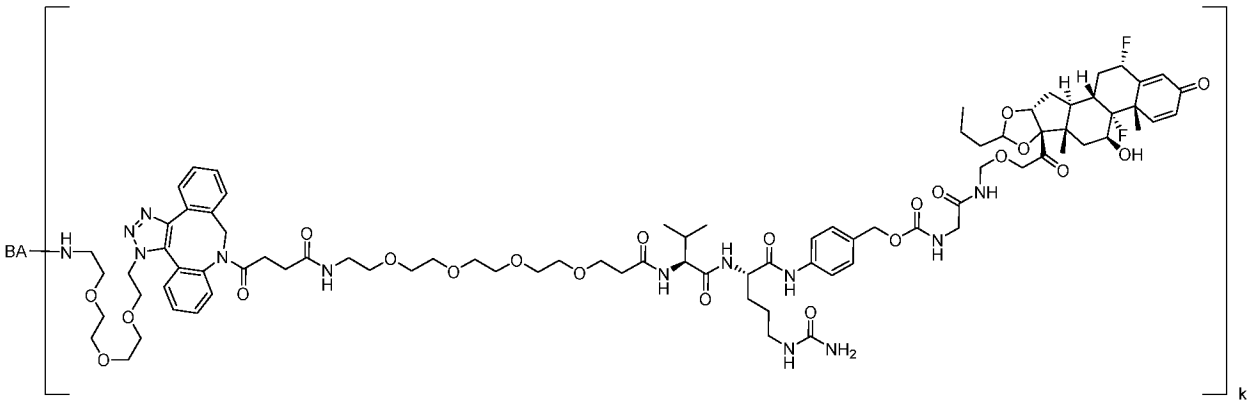
;



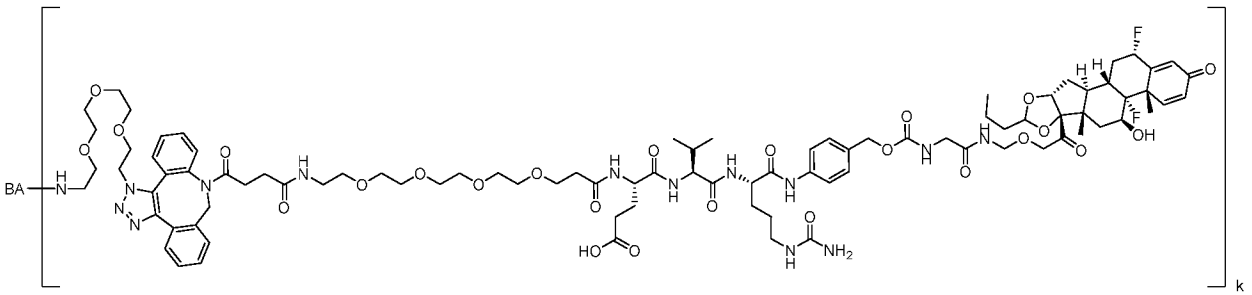
;



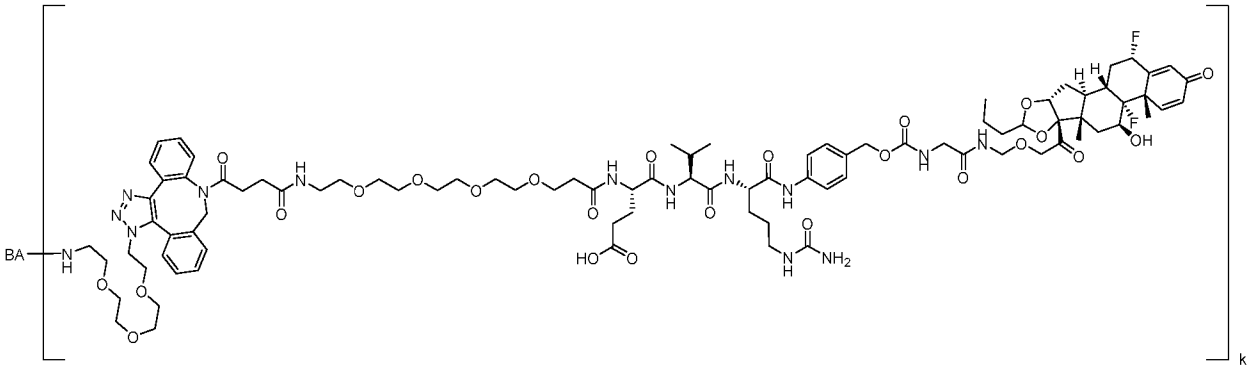
;



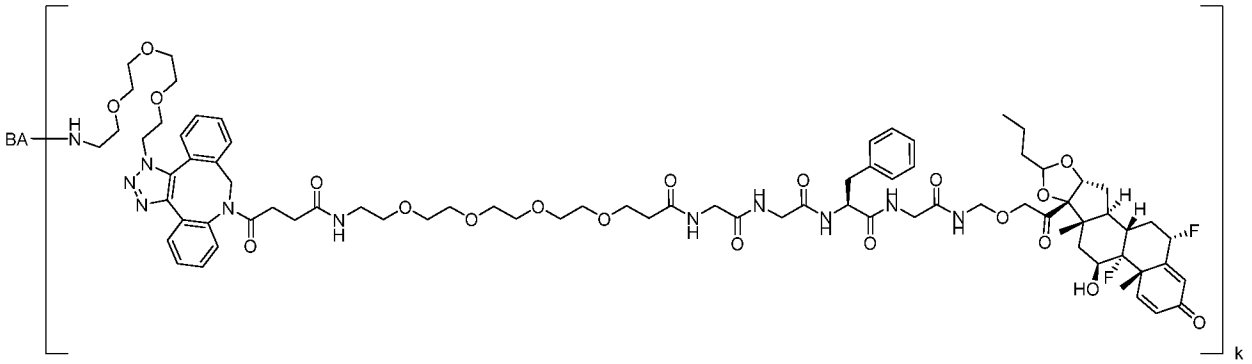
;



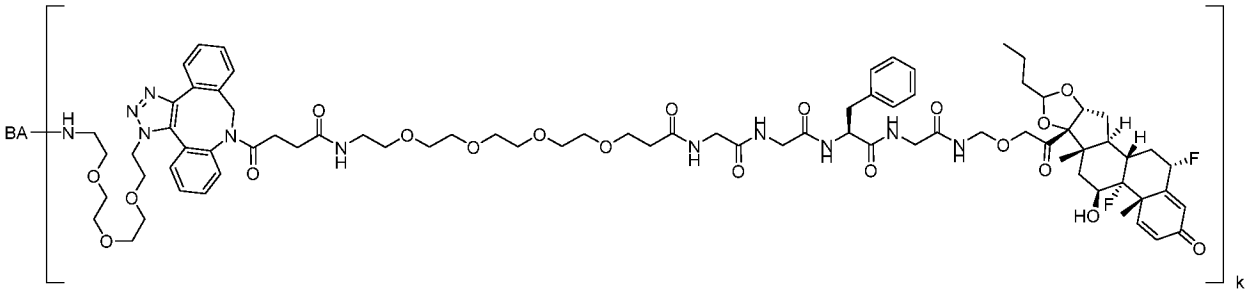
;



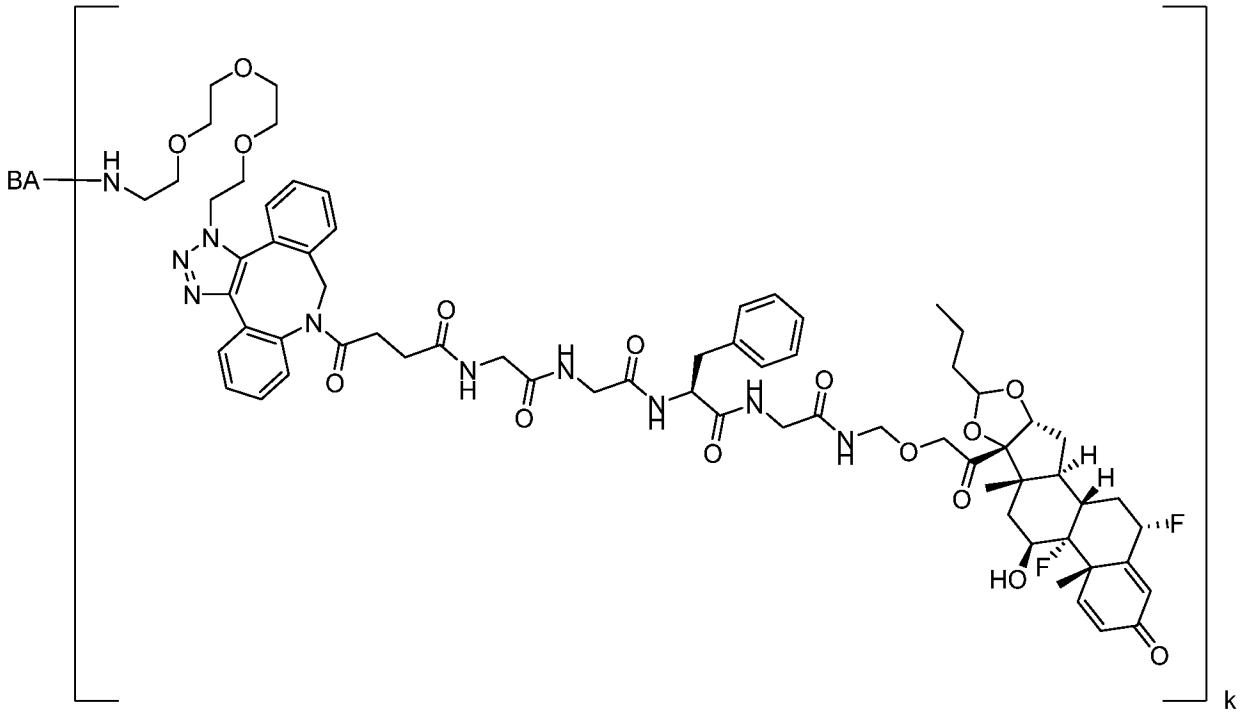
;



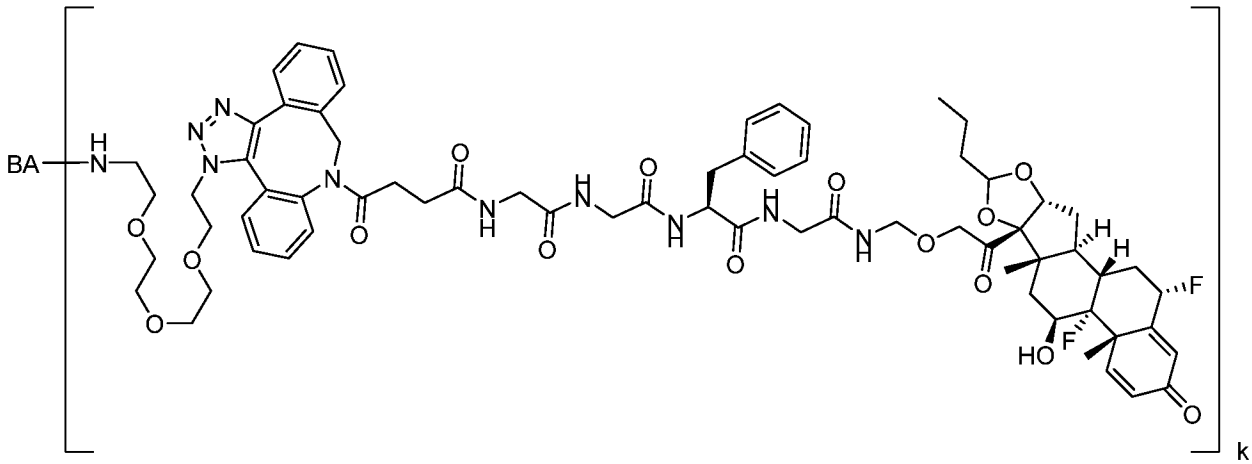
;



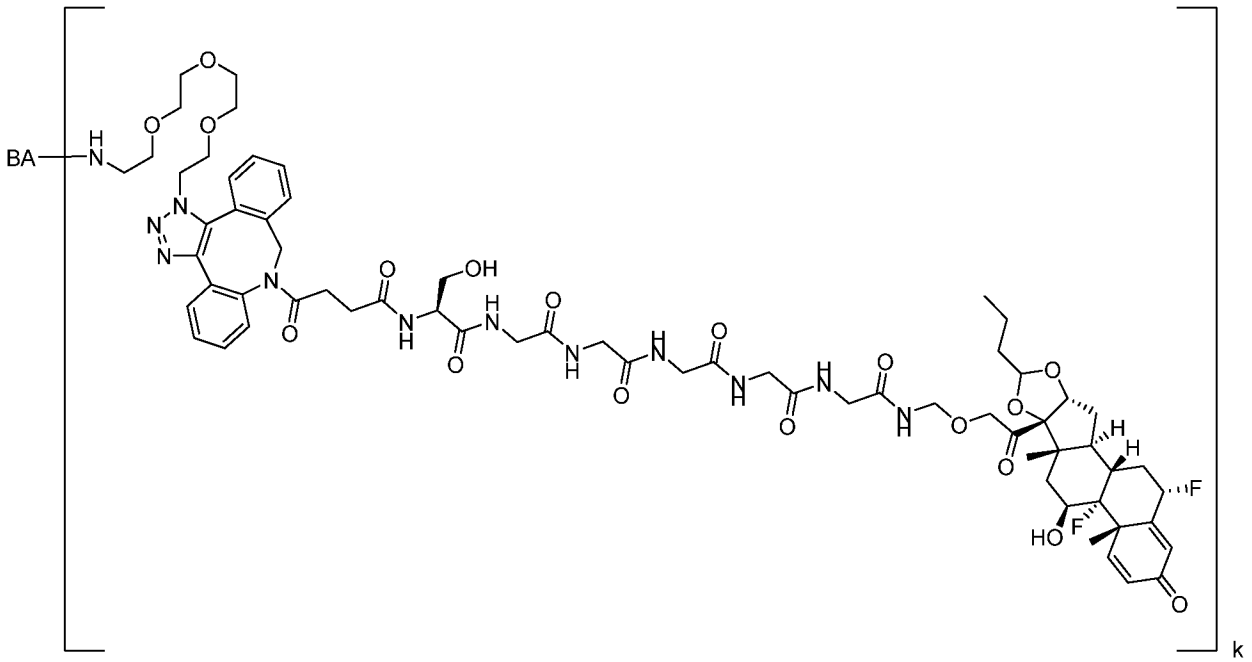
;



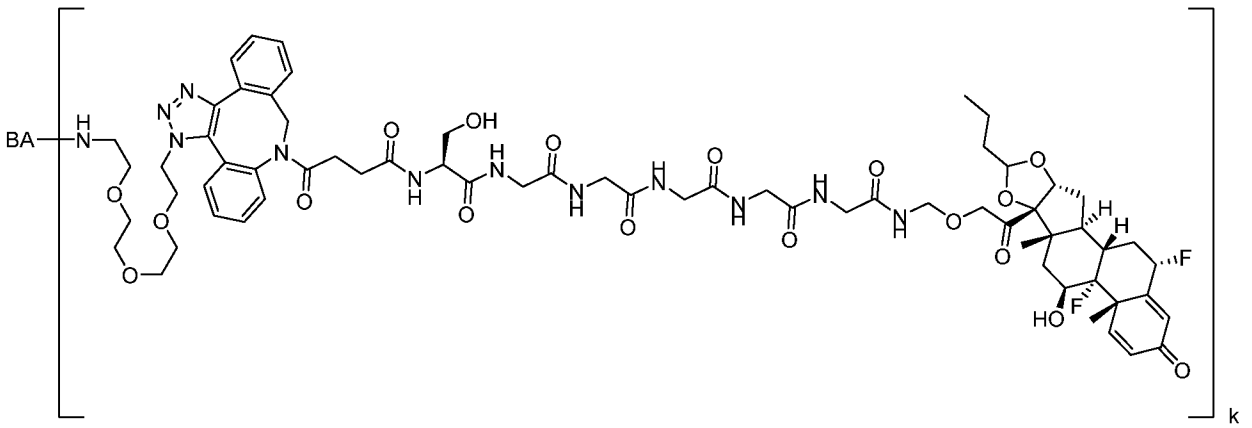
;



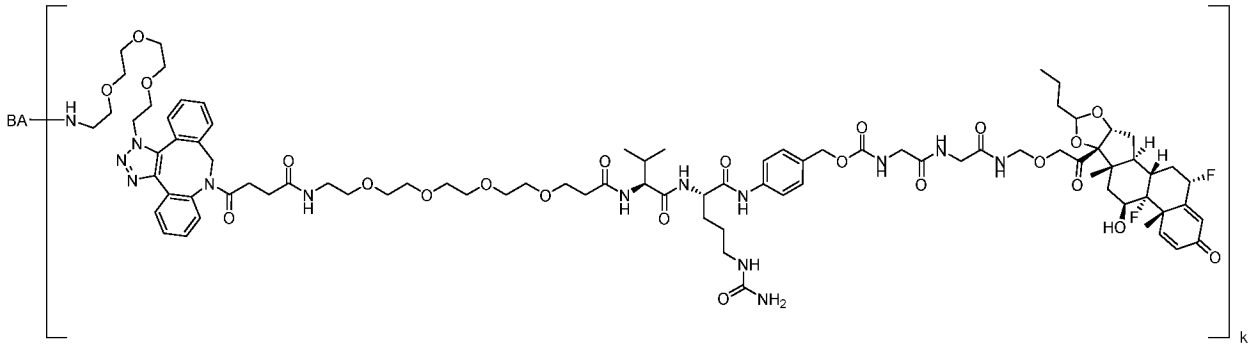
;



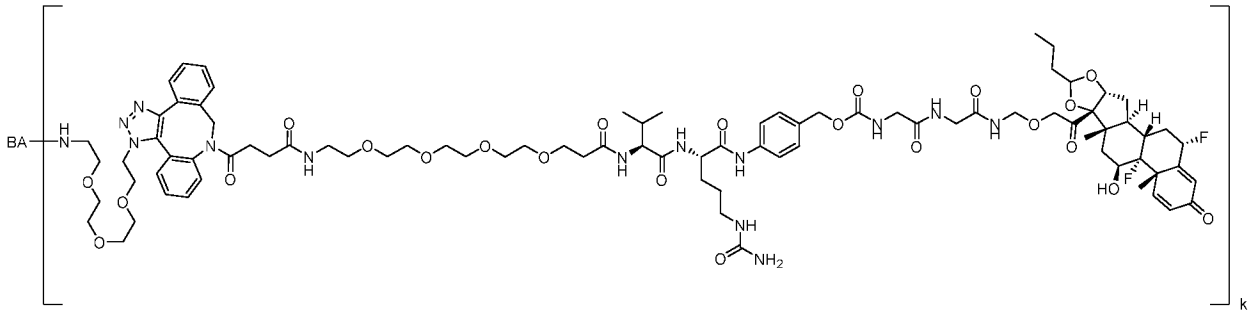
;



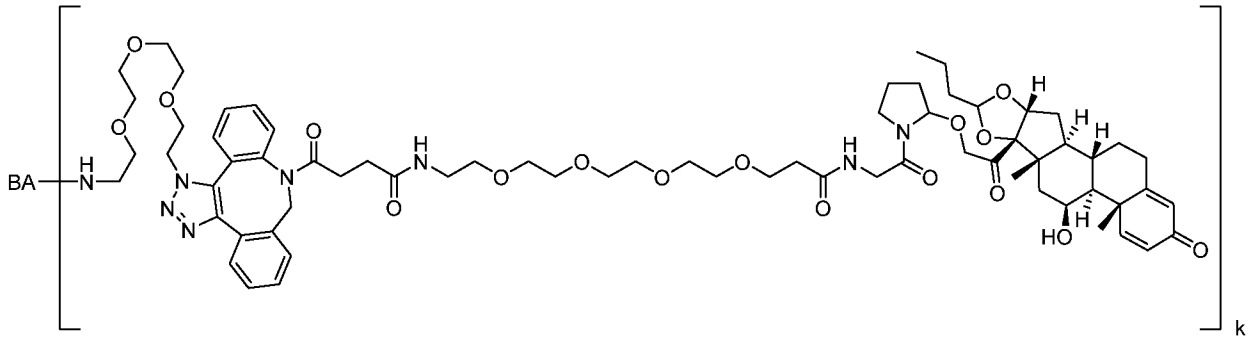
;



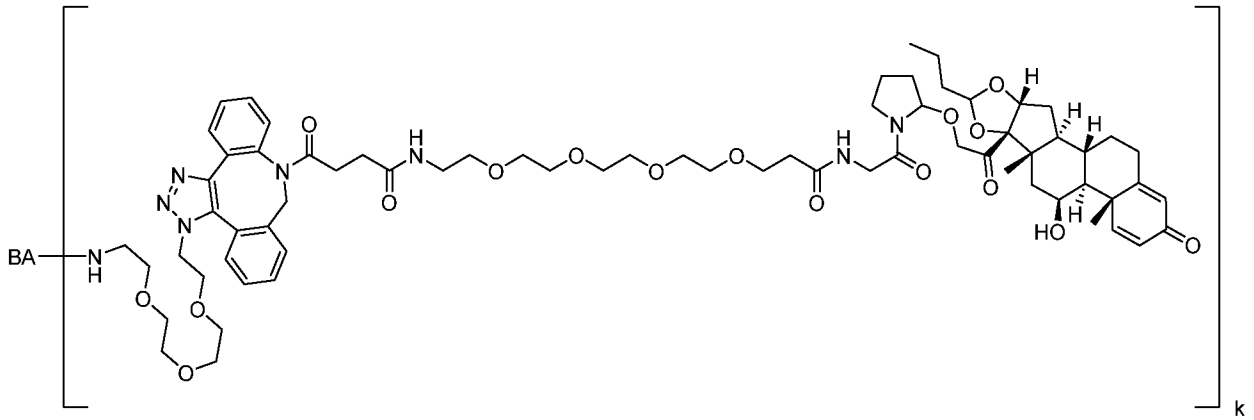
;



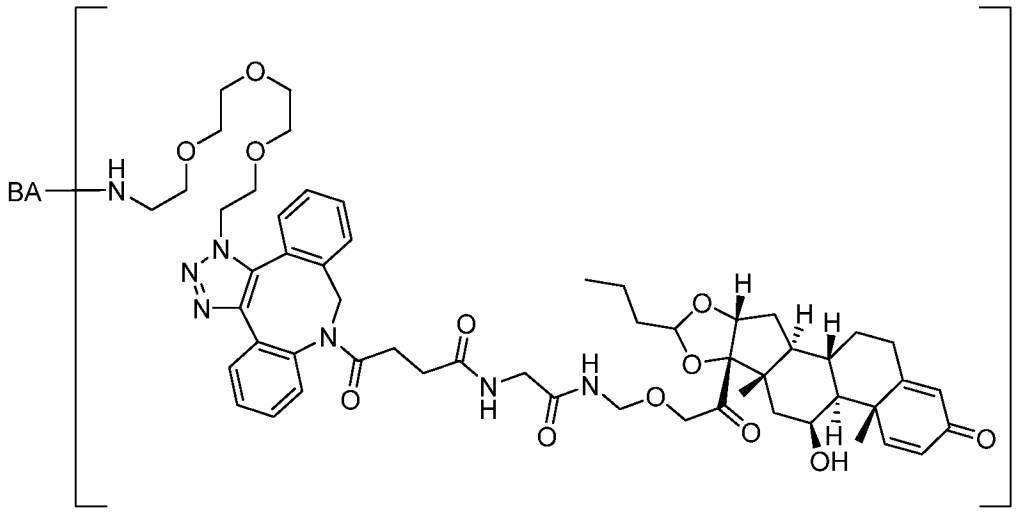
;



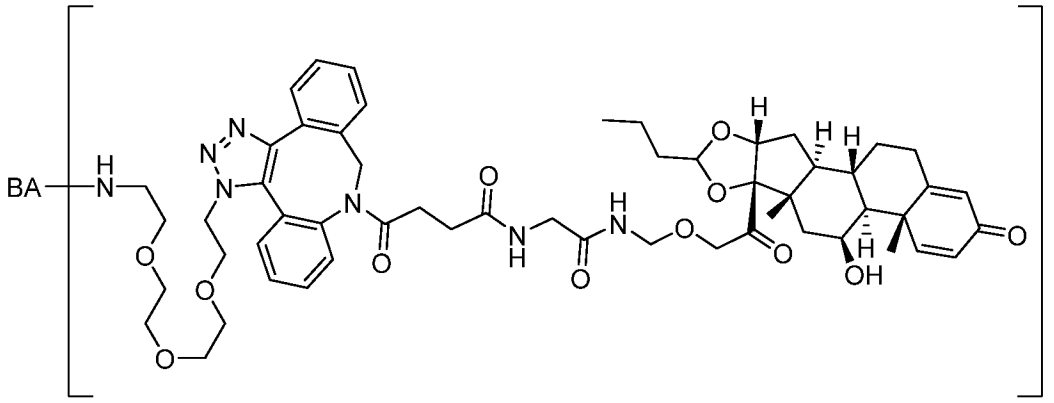
;



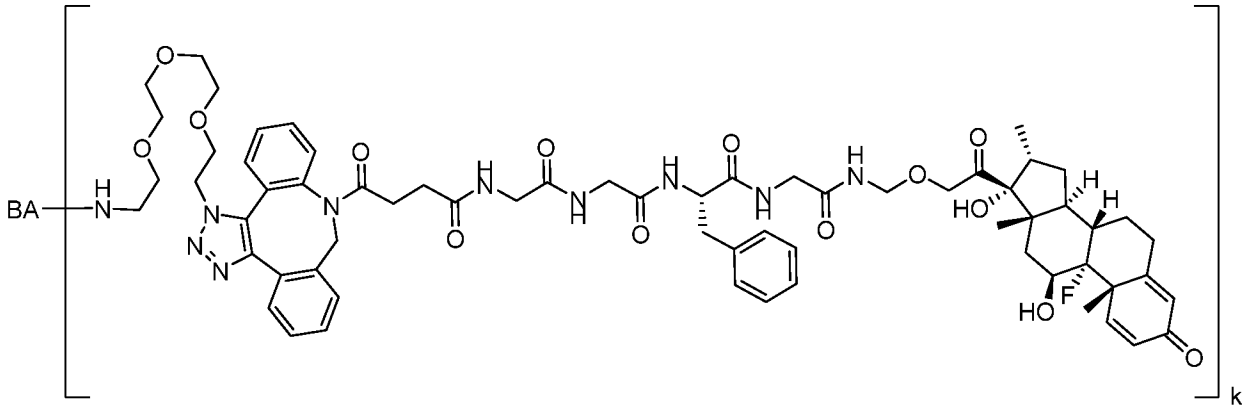
;


BA
k

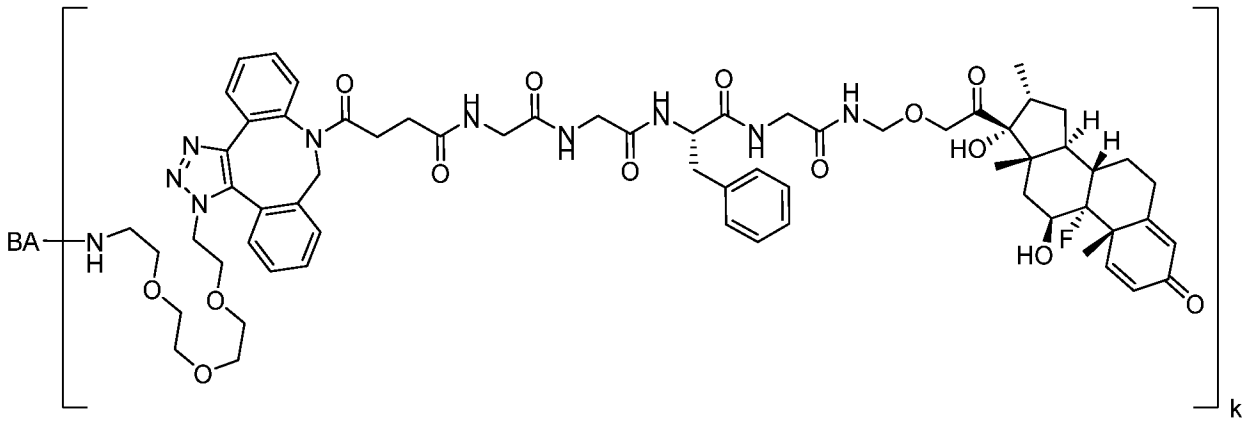
;


BA
k

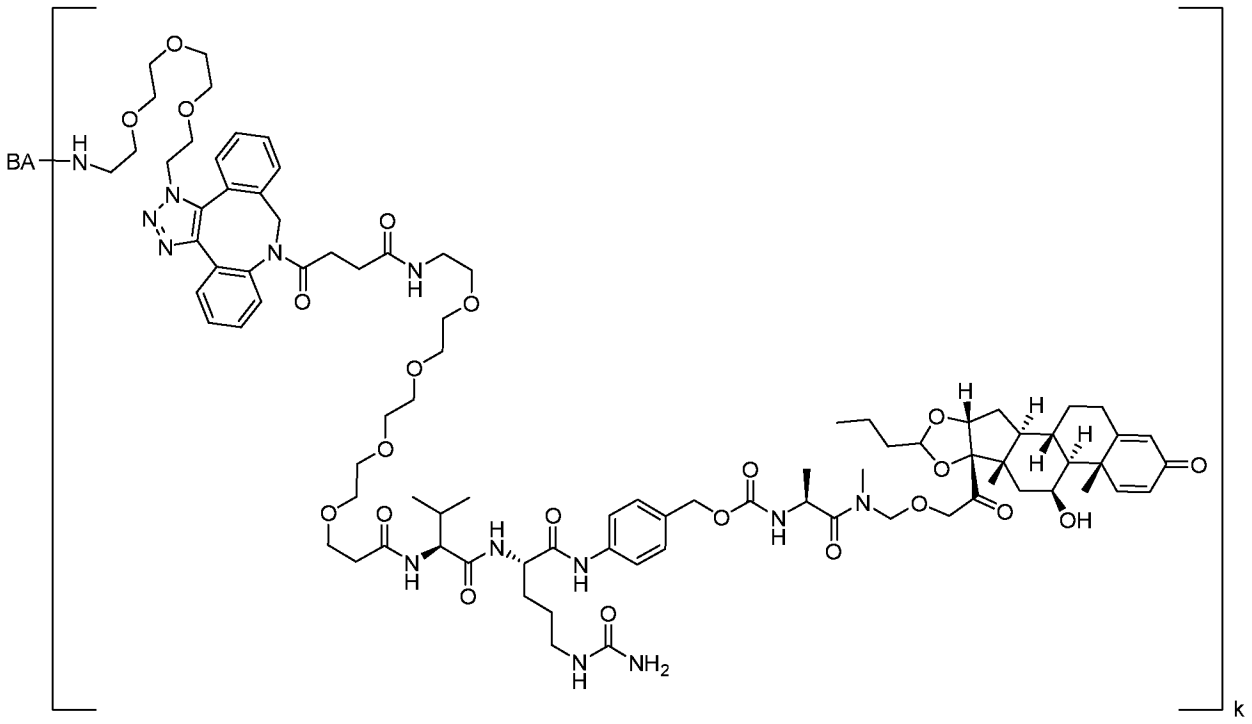
;


BA
k

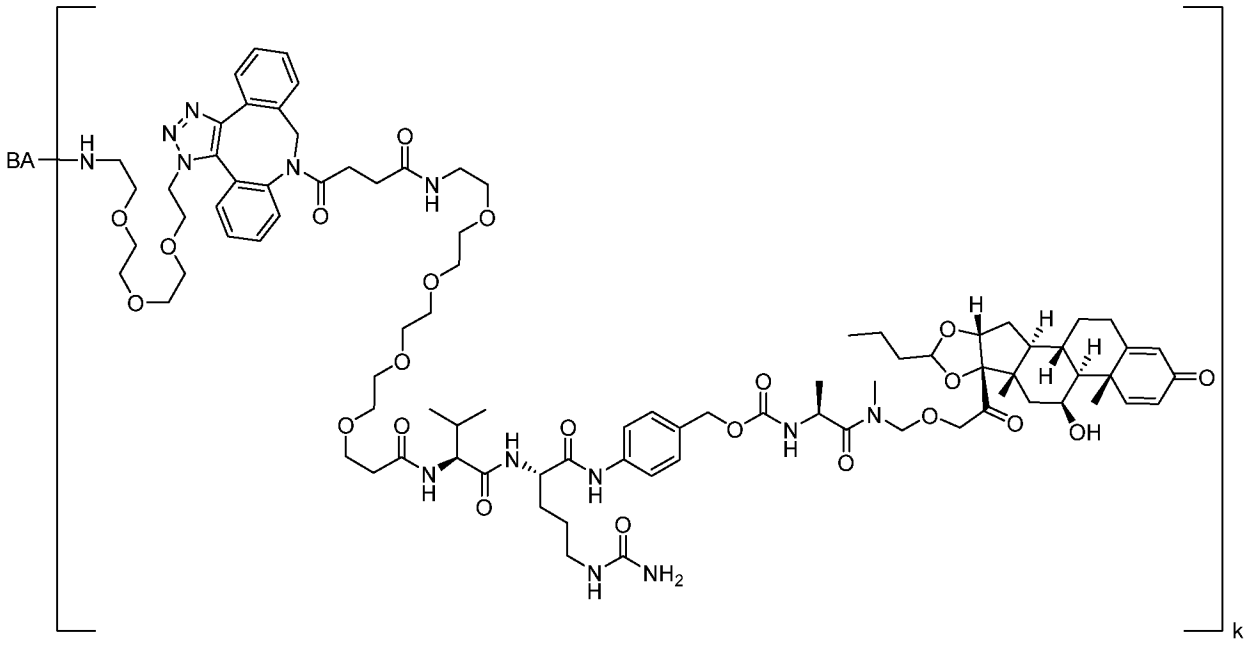
;


BA
k

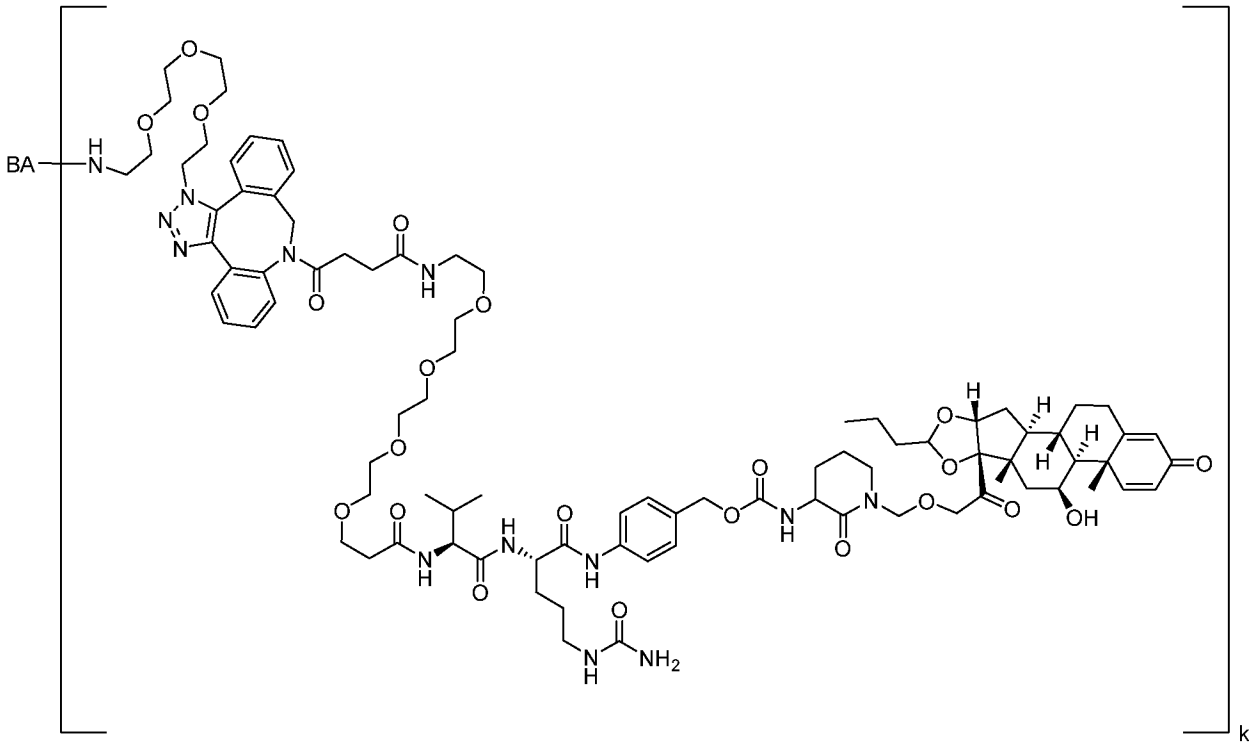
;

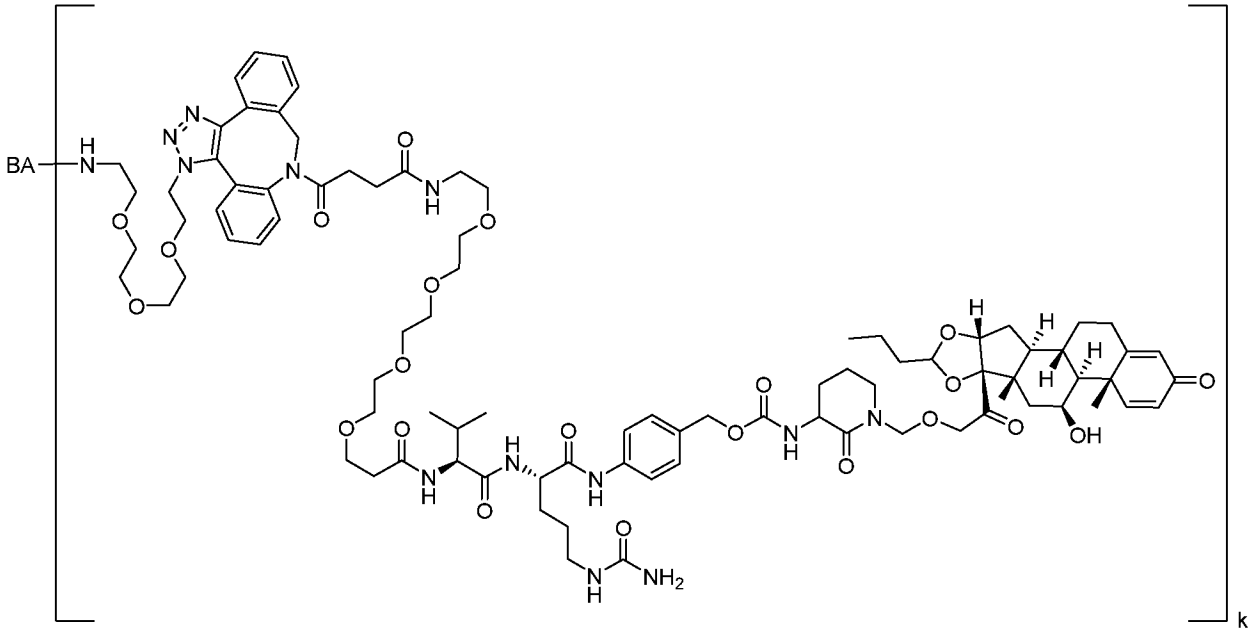


;

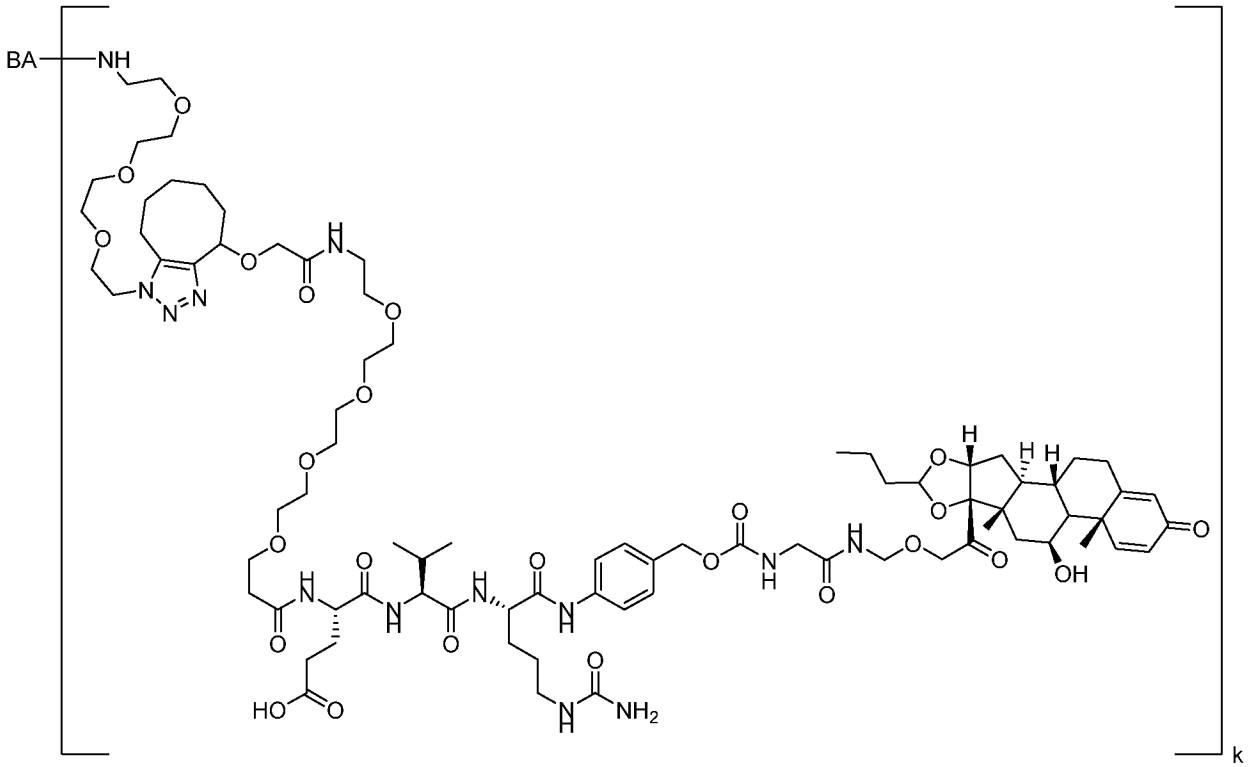


;

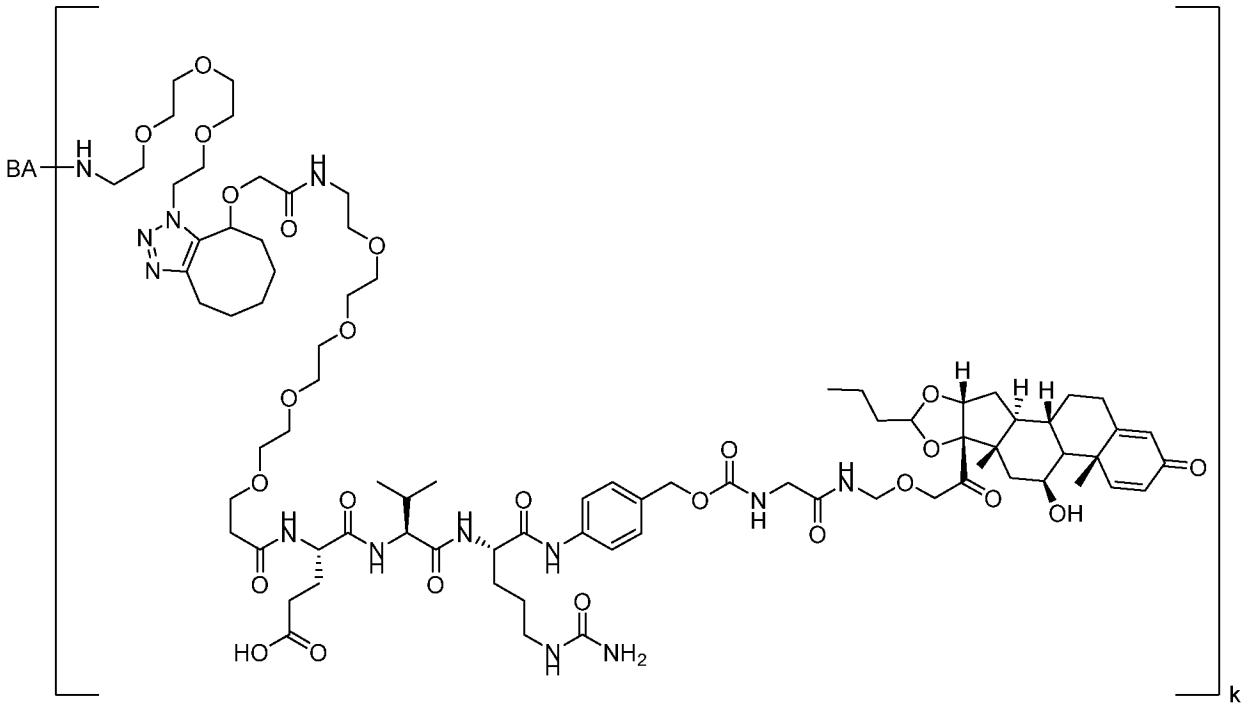




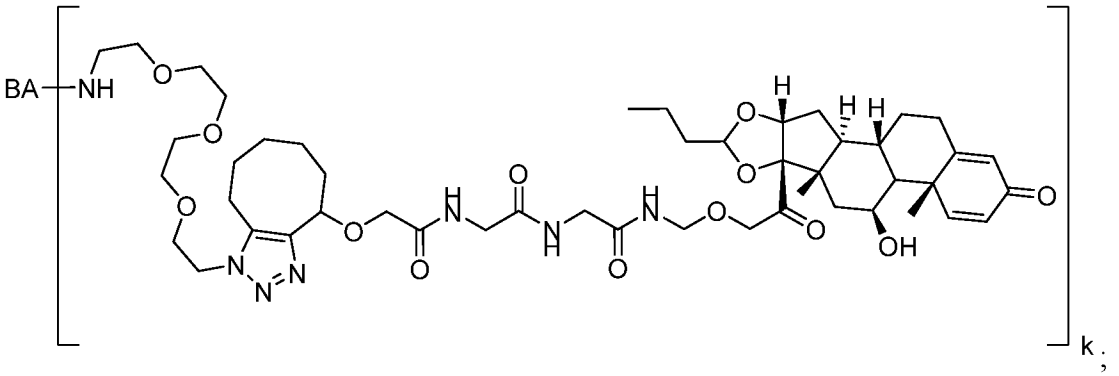
;

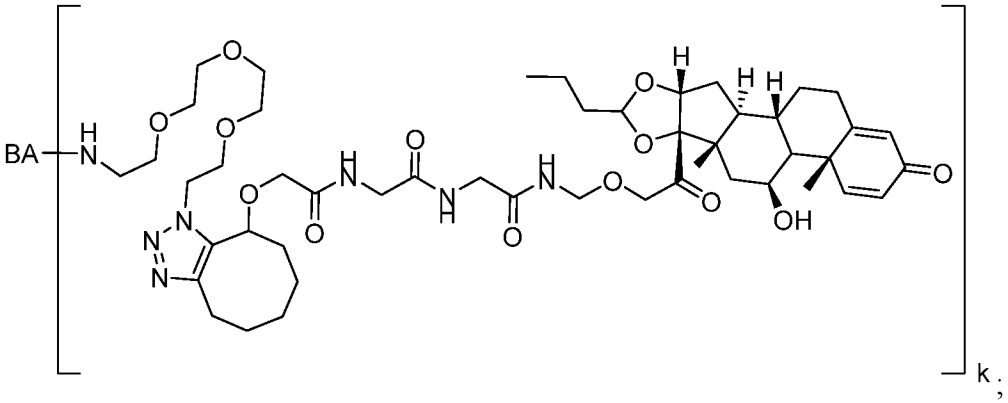


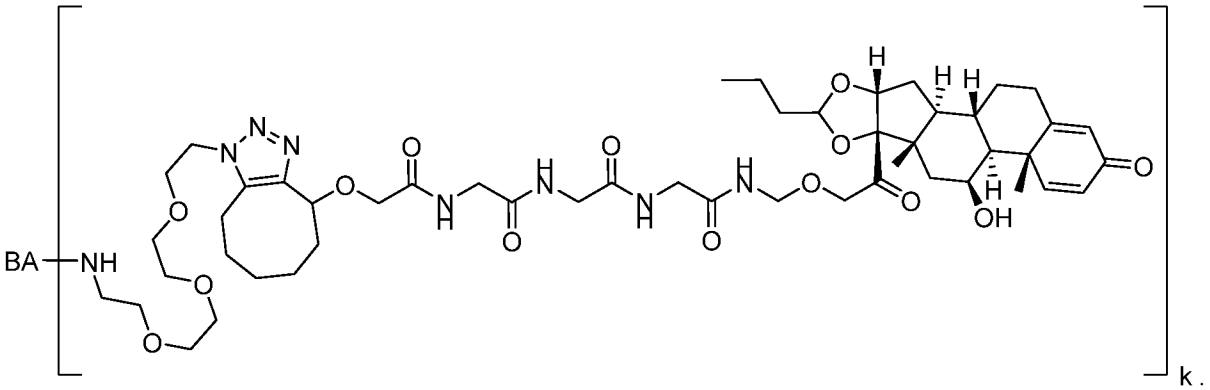
;

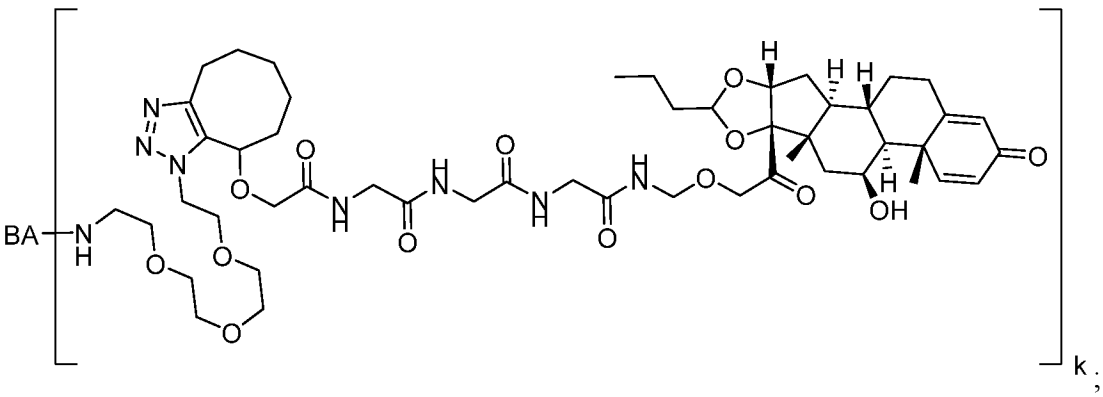


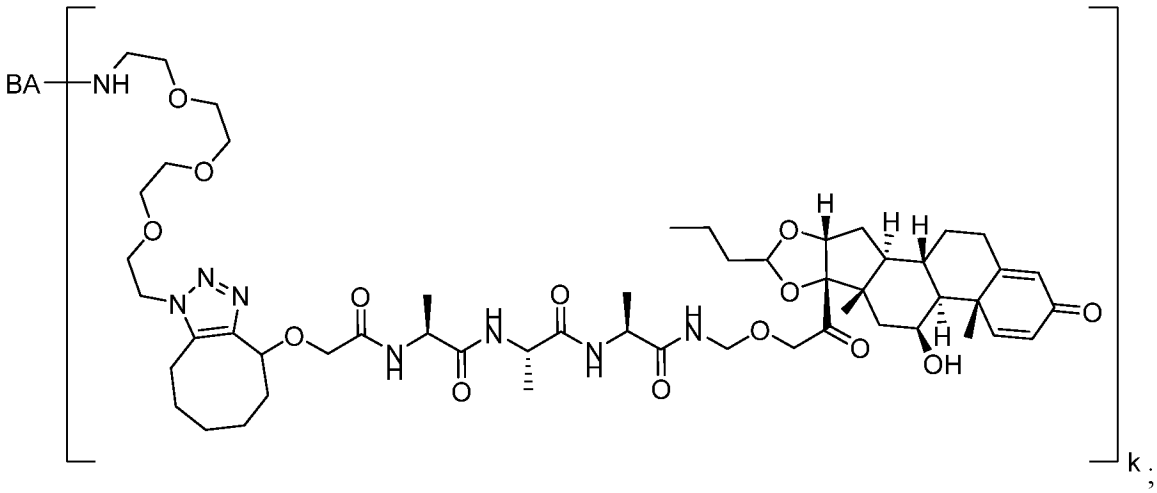
;

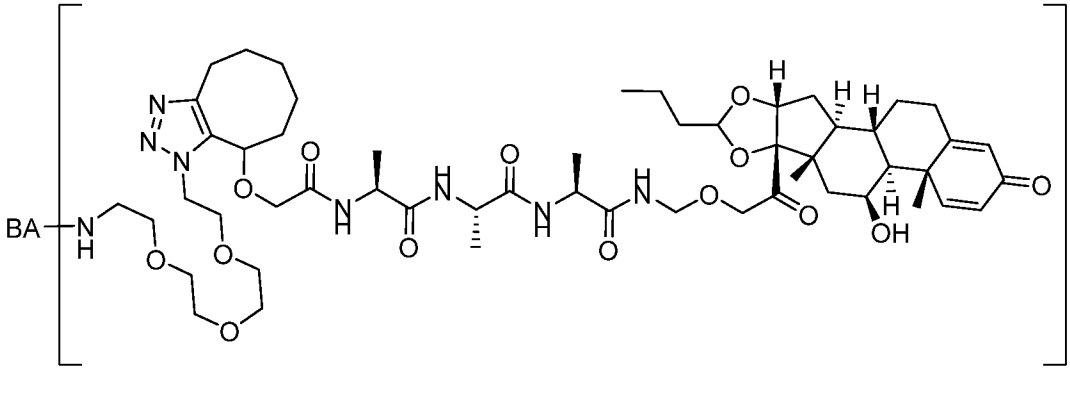


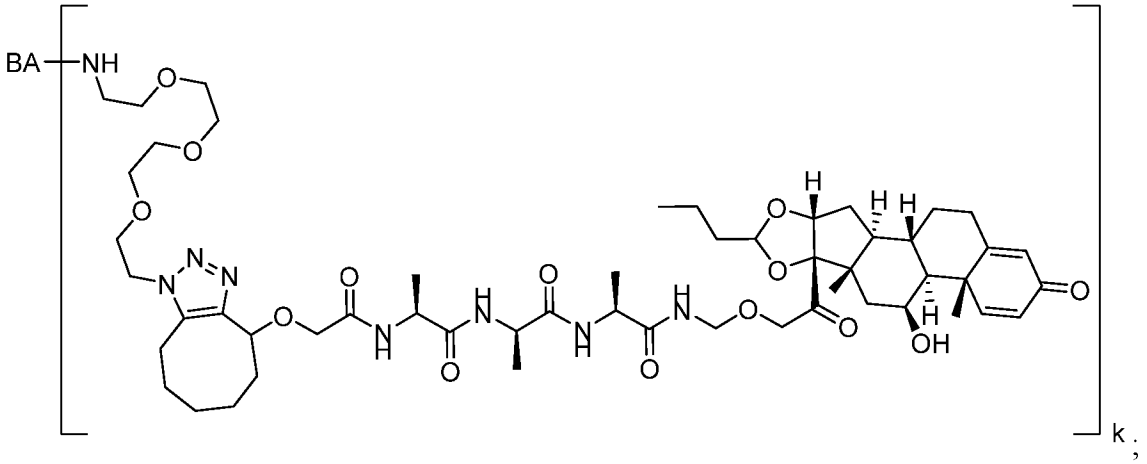


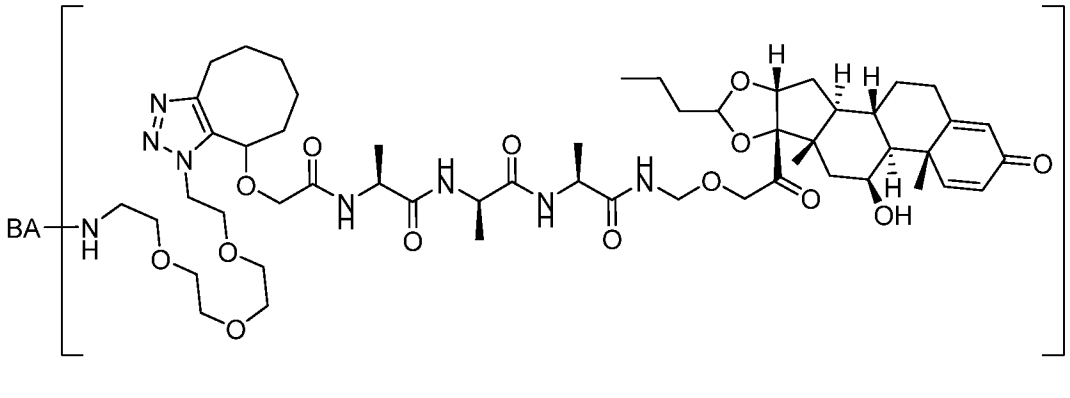


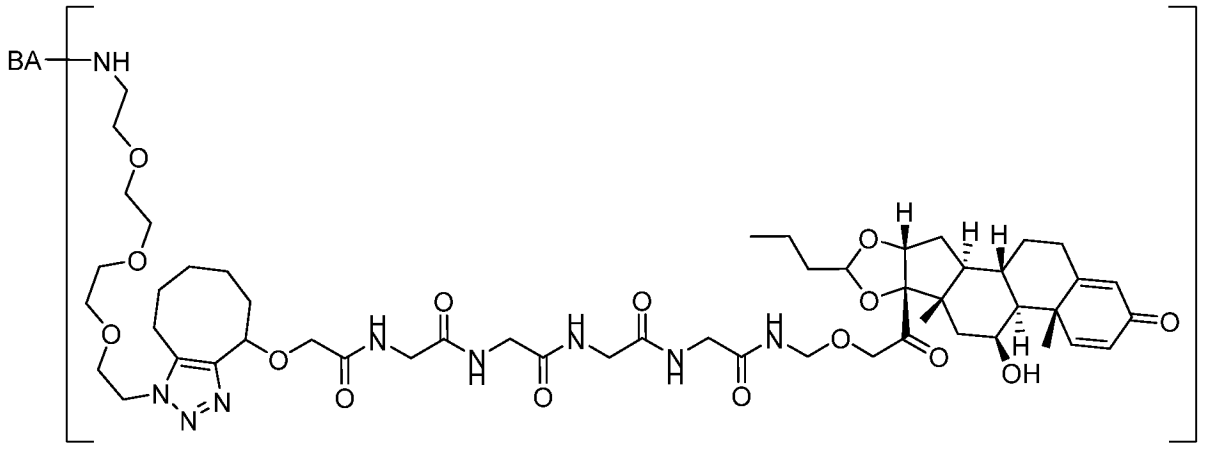


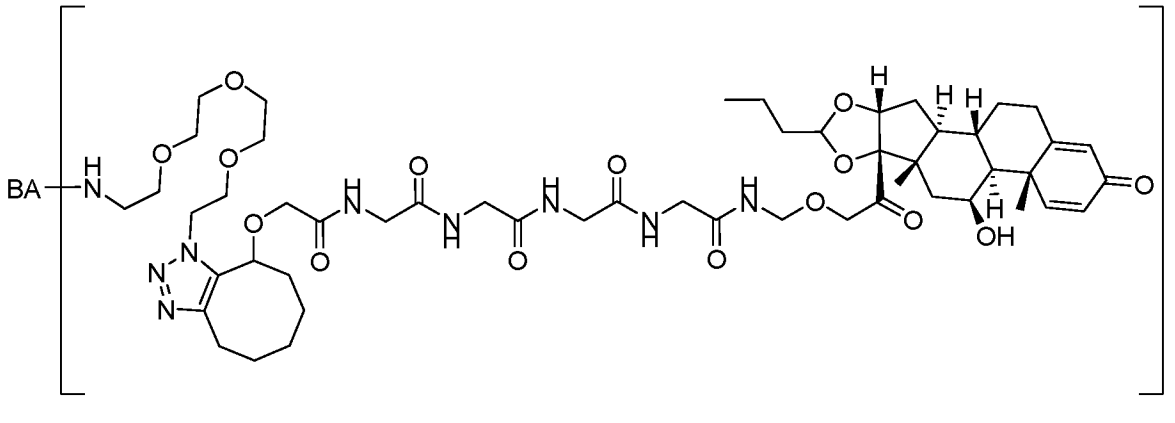


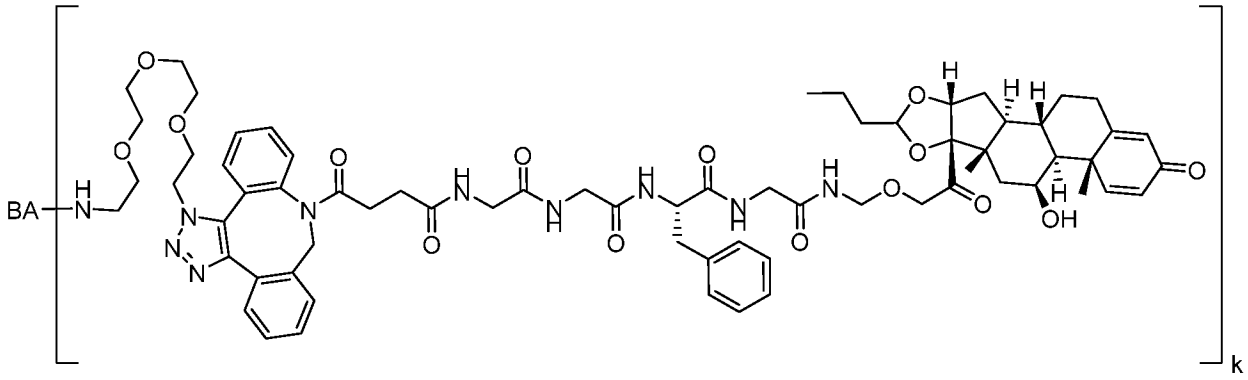




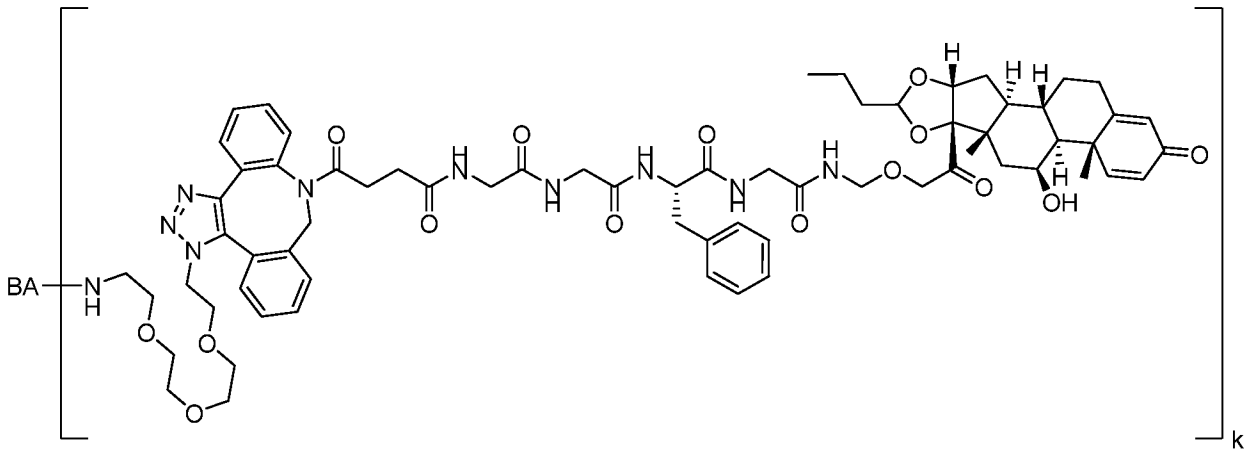




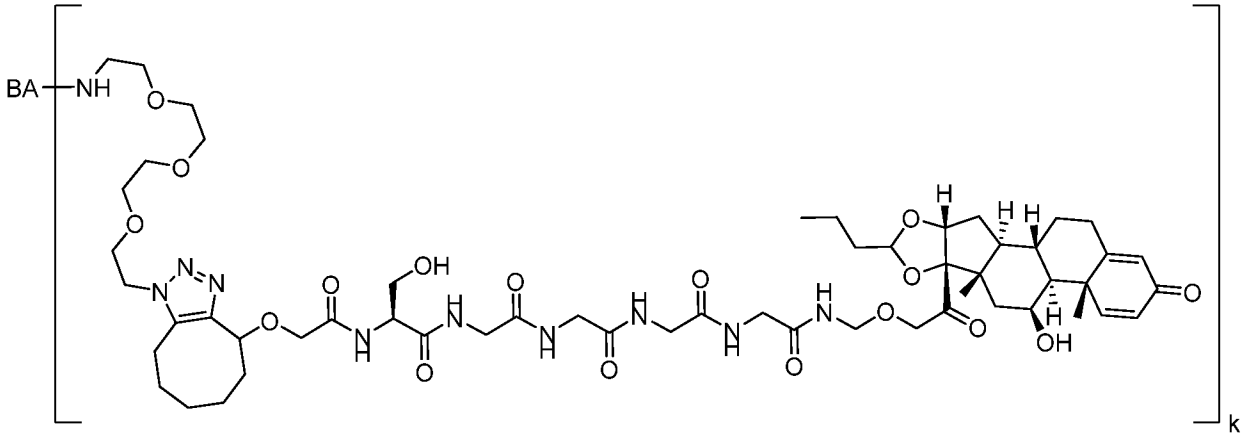




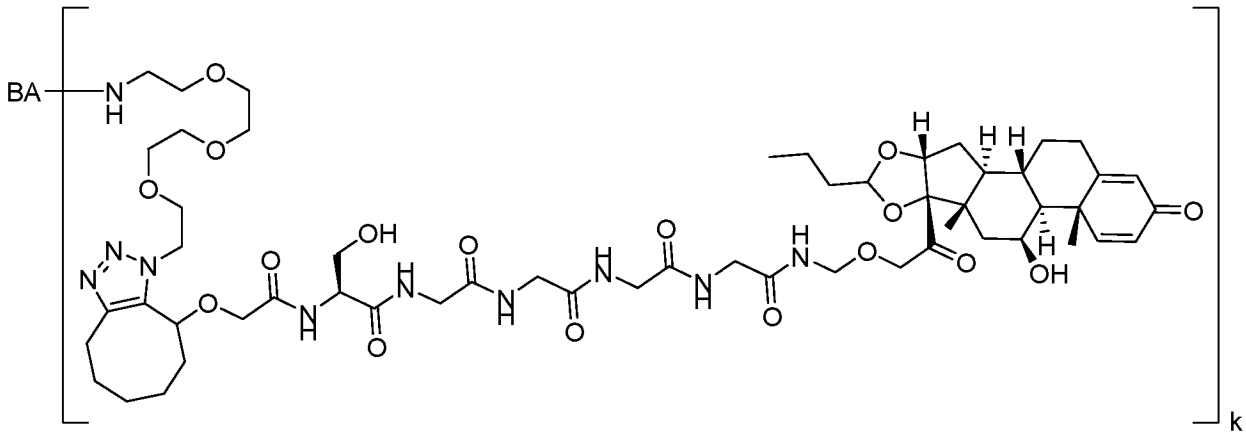
;



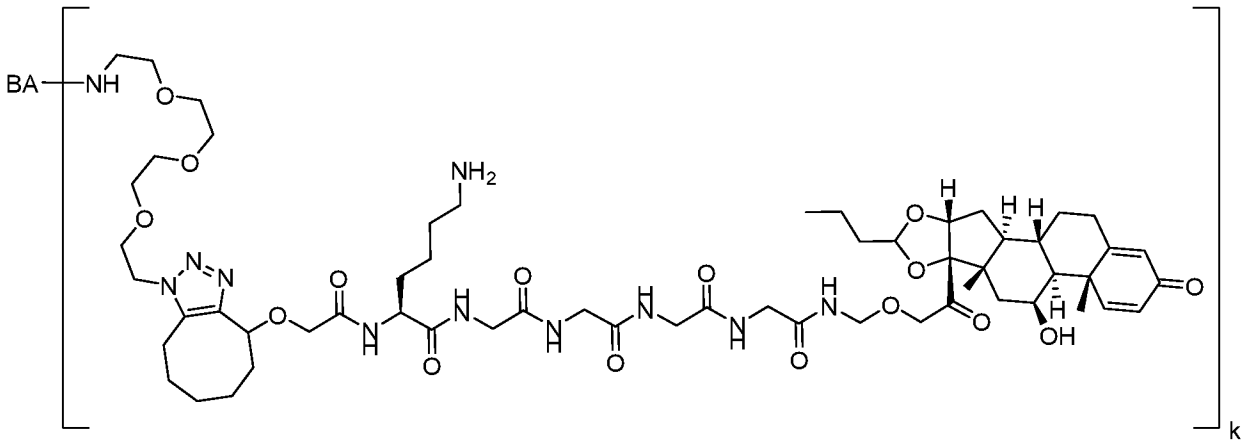
;



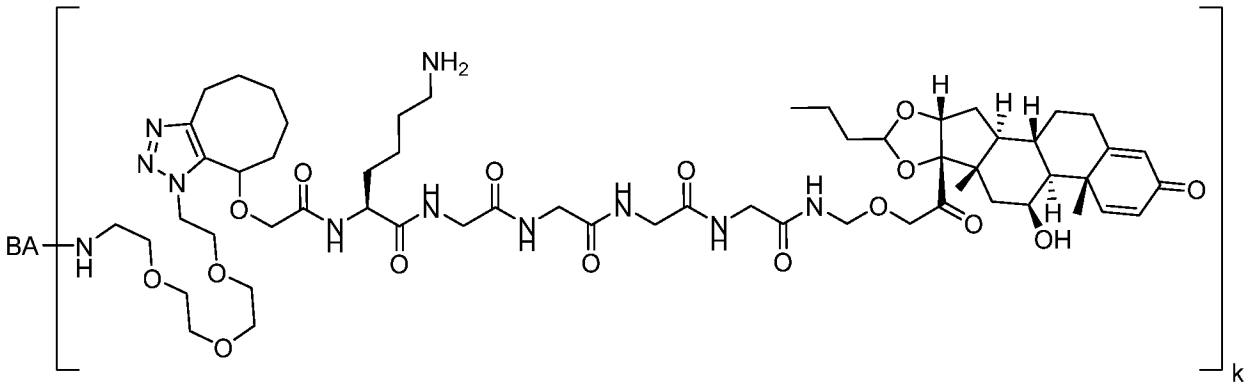
;



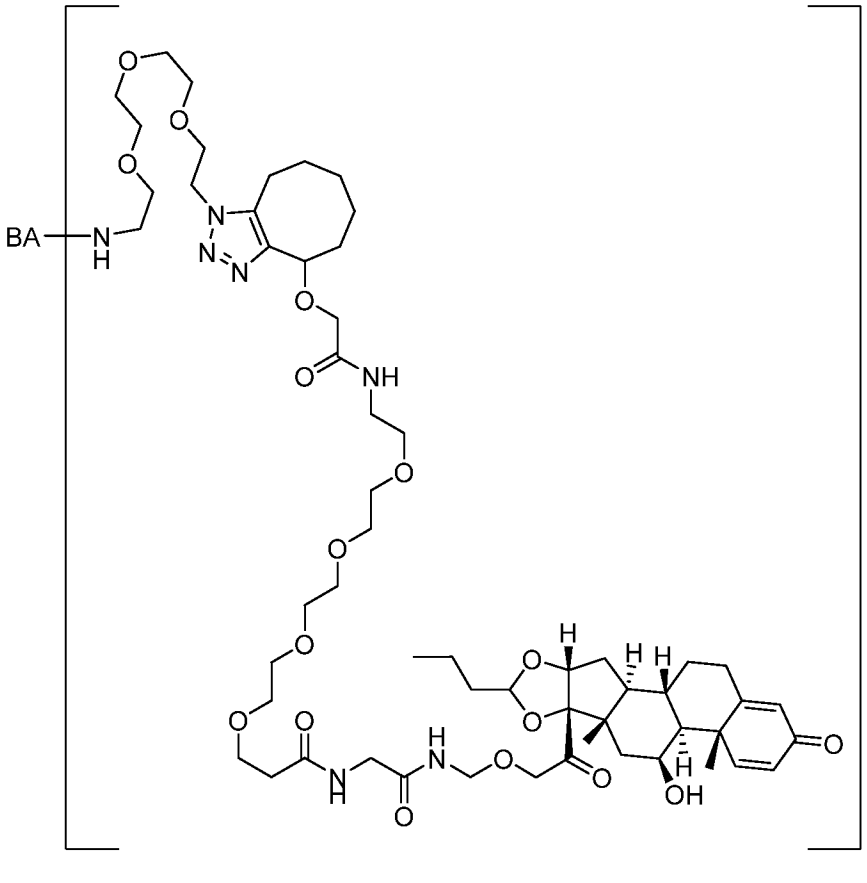
;



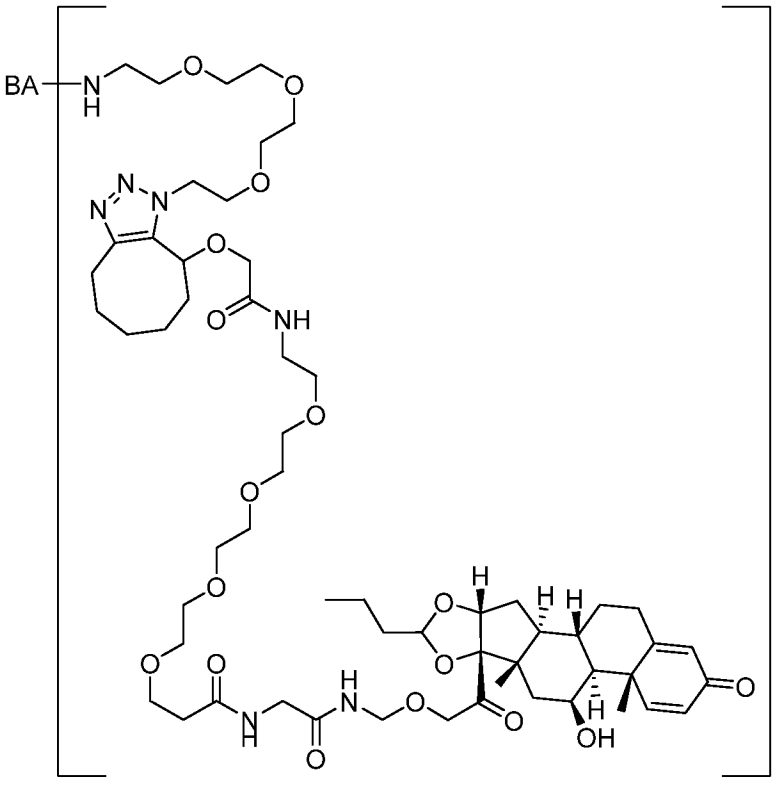
;

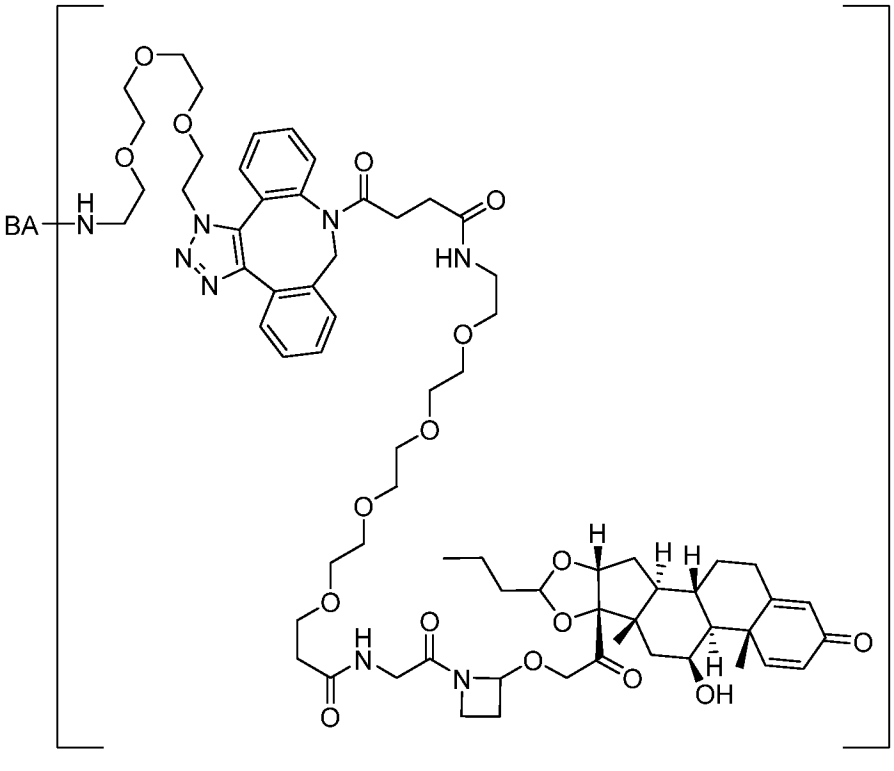

BA
NH2
k

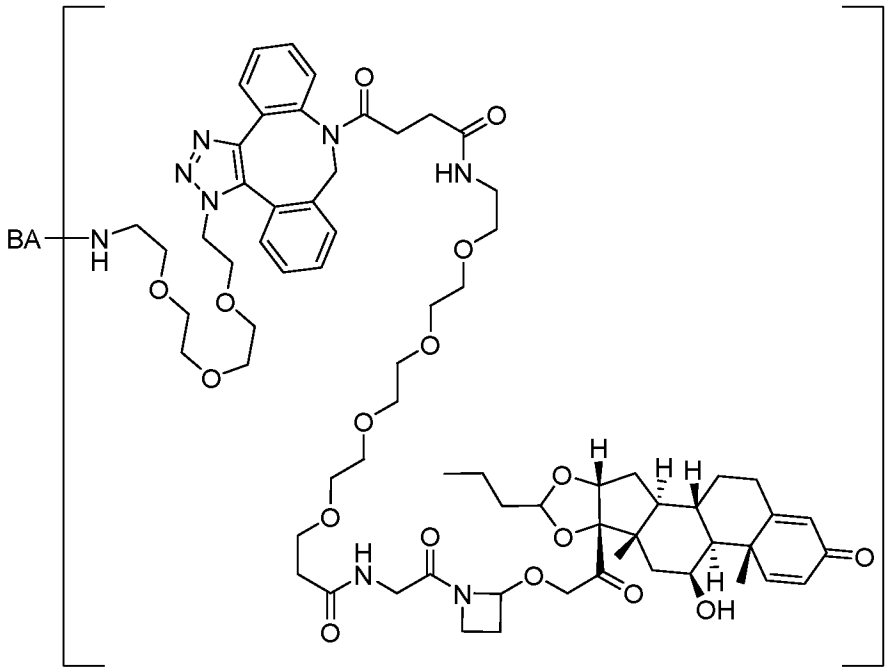
;

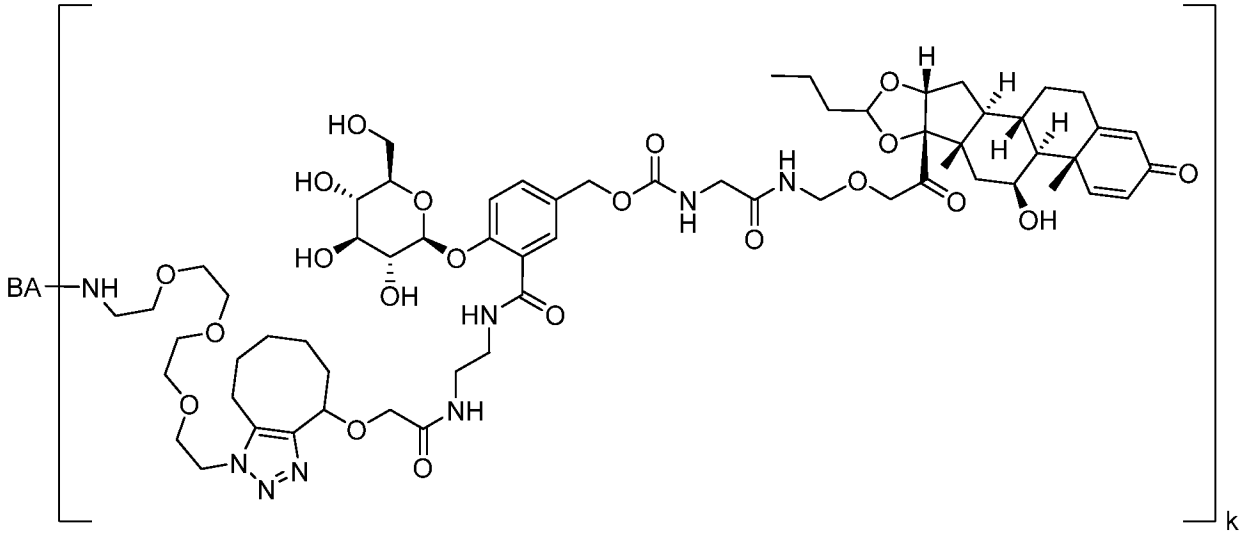

BA
k

;

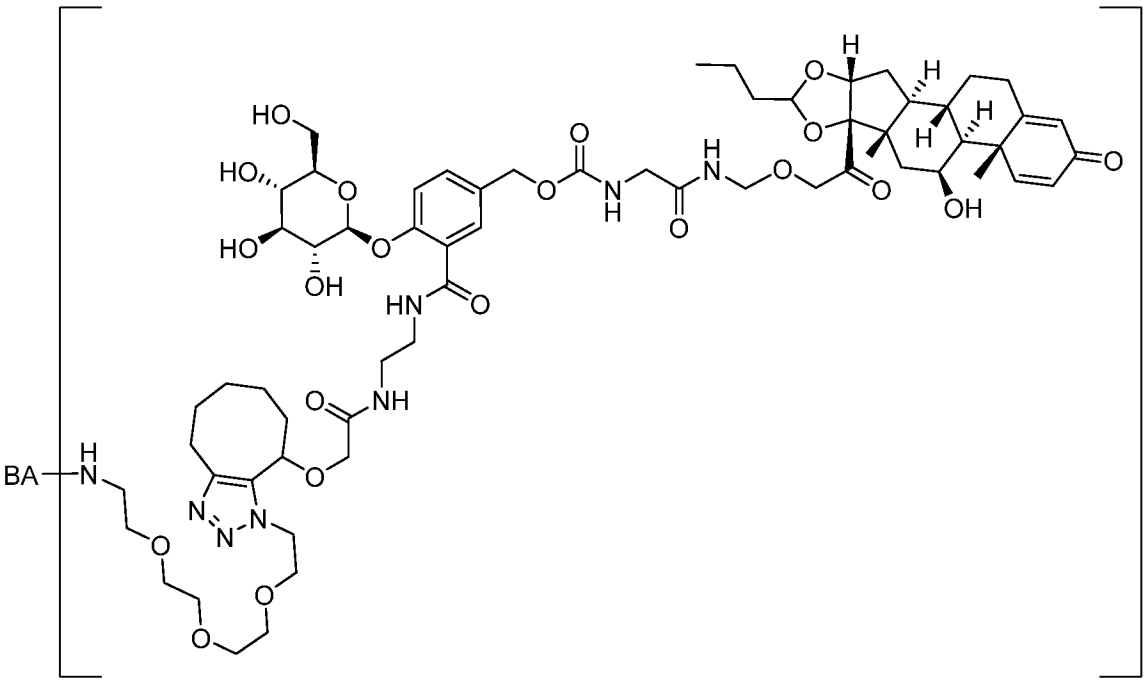


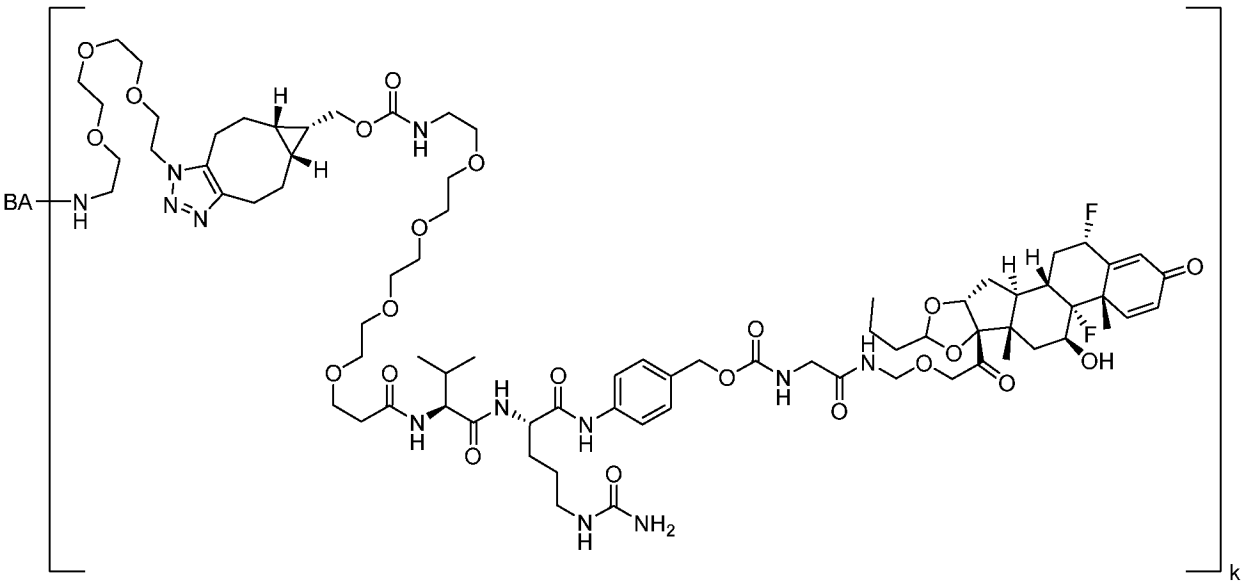




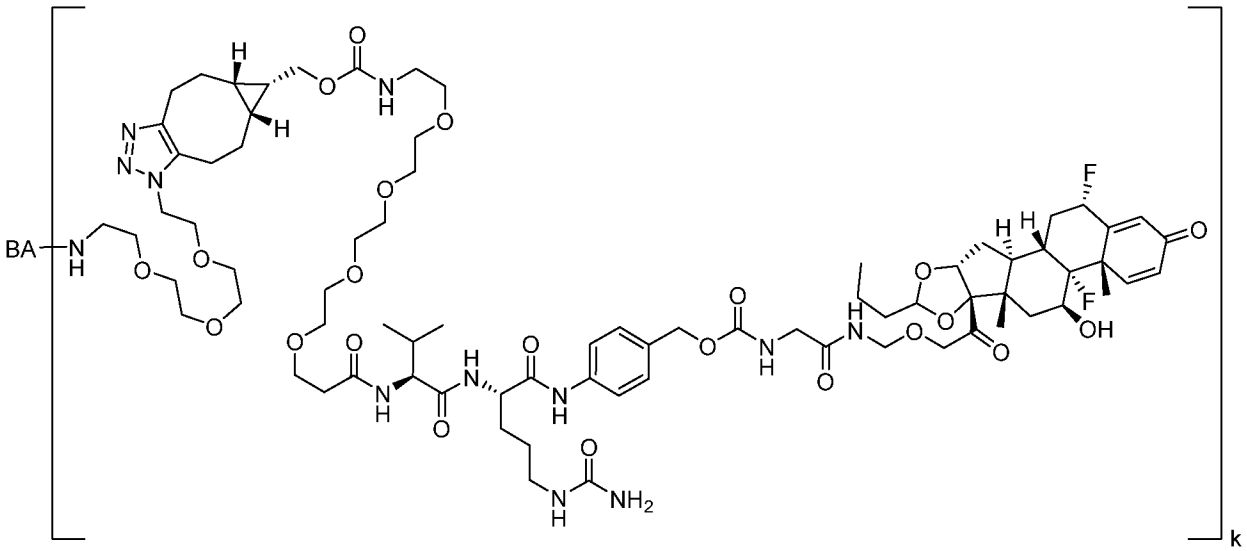


;

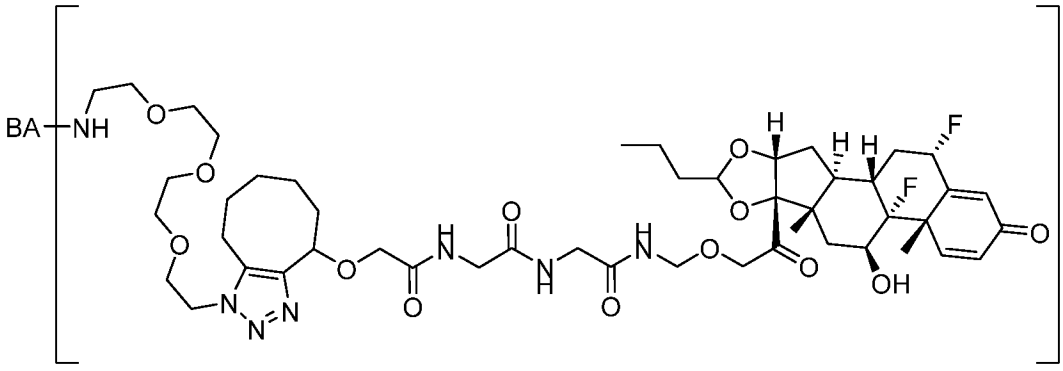




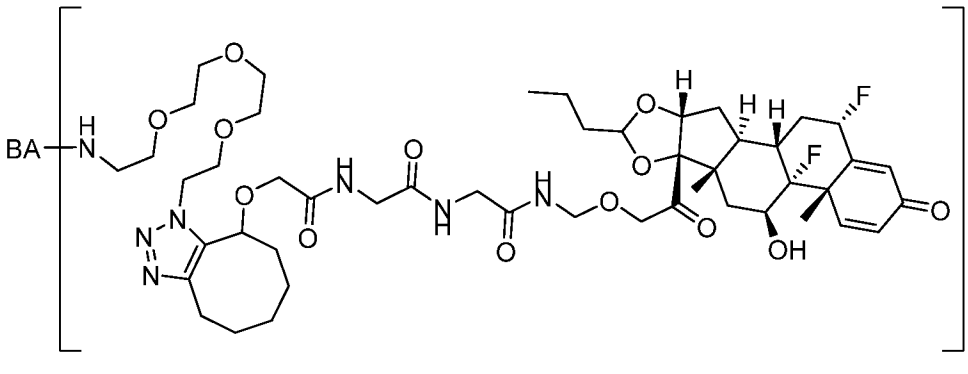
;



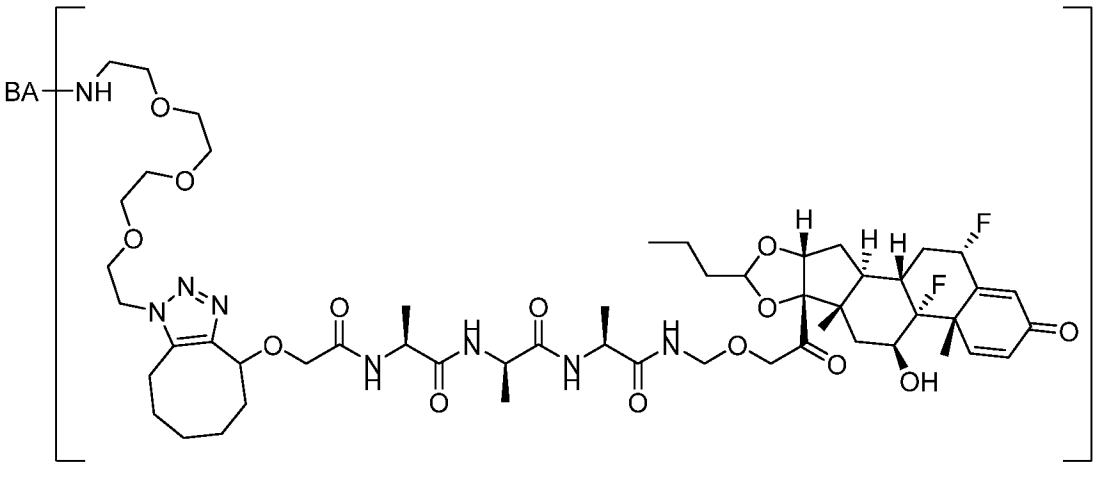
;



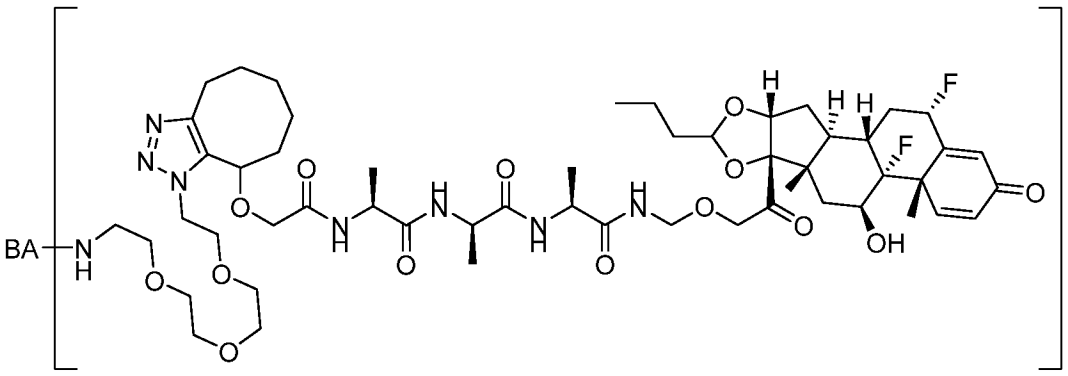
;



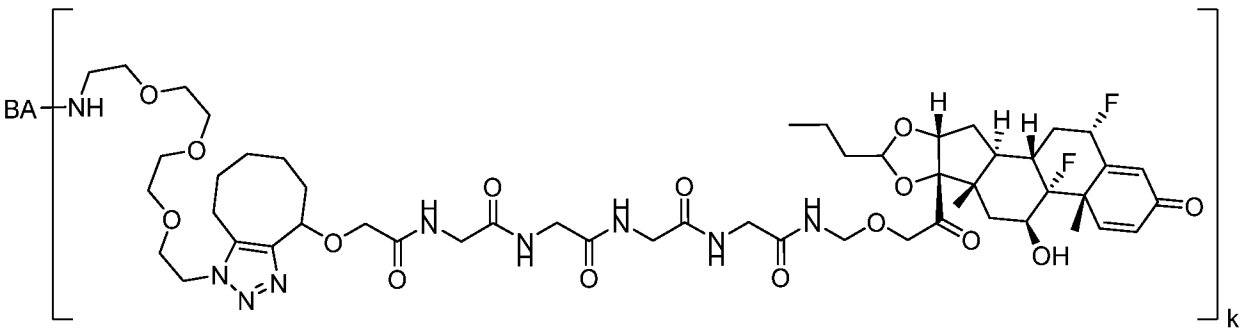
;


BA
NH
O
N
H
F
OH
k

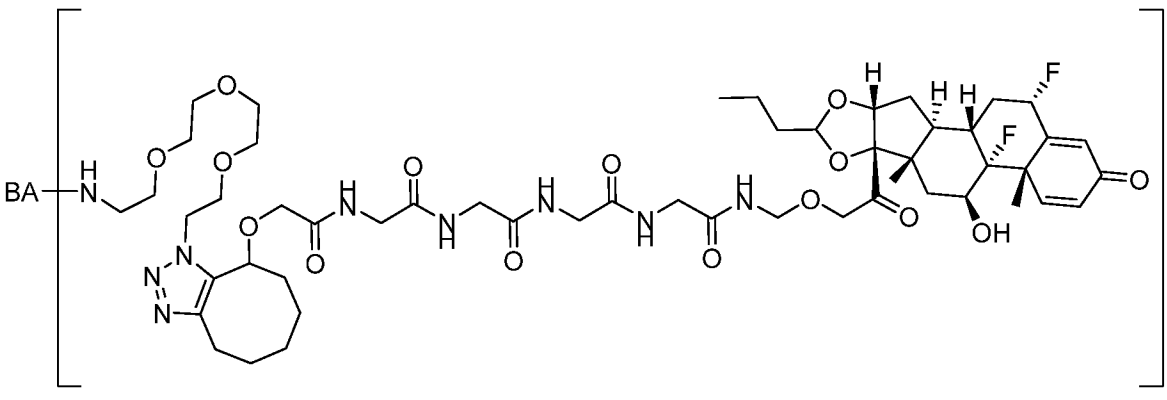
;


BA
N
H
O
N
H
F
OH
k

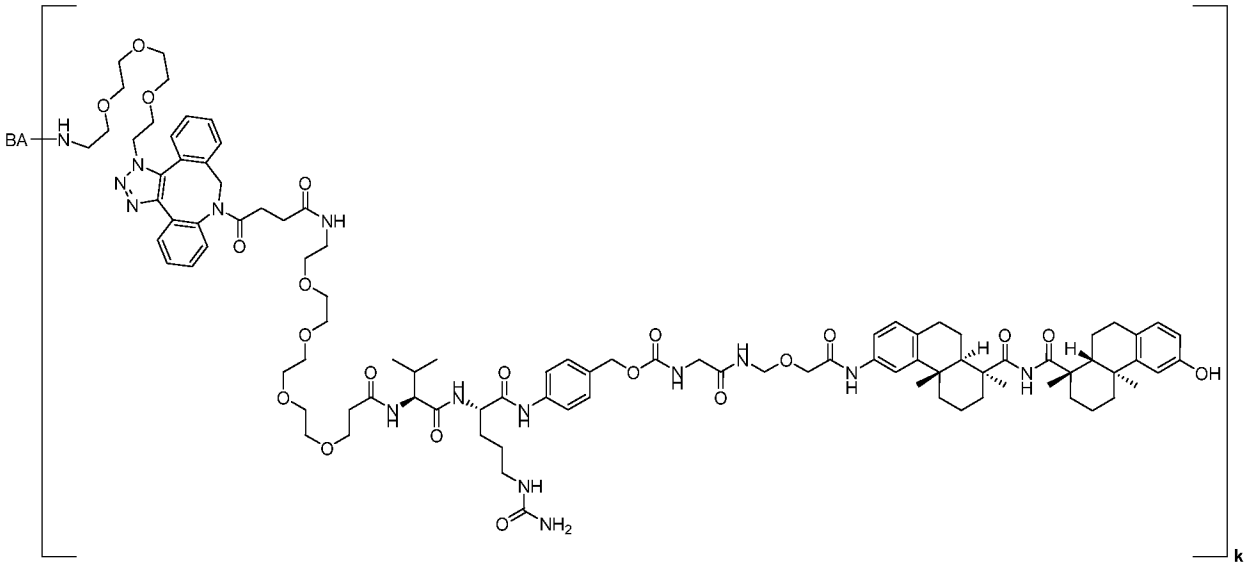
;


BA
NH
O
N
H
F
OH
k

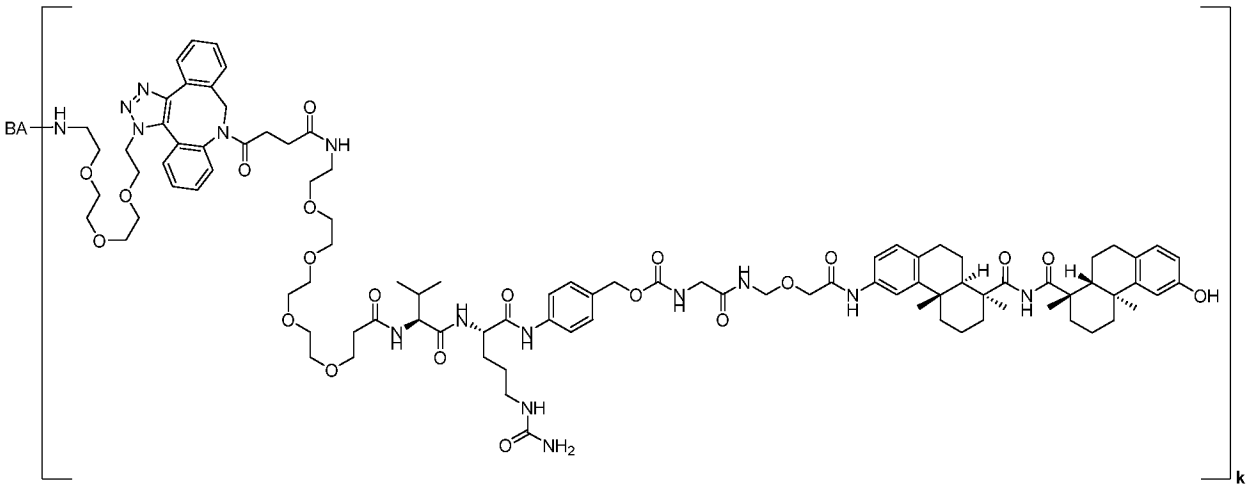
;


BA
H
N
O
N
H
F
OH
k

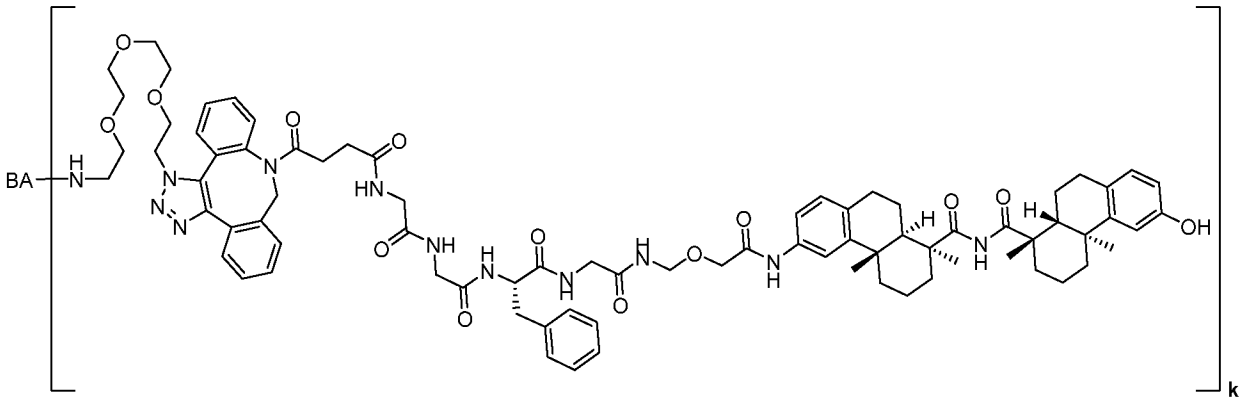
;



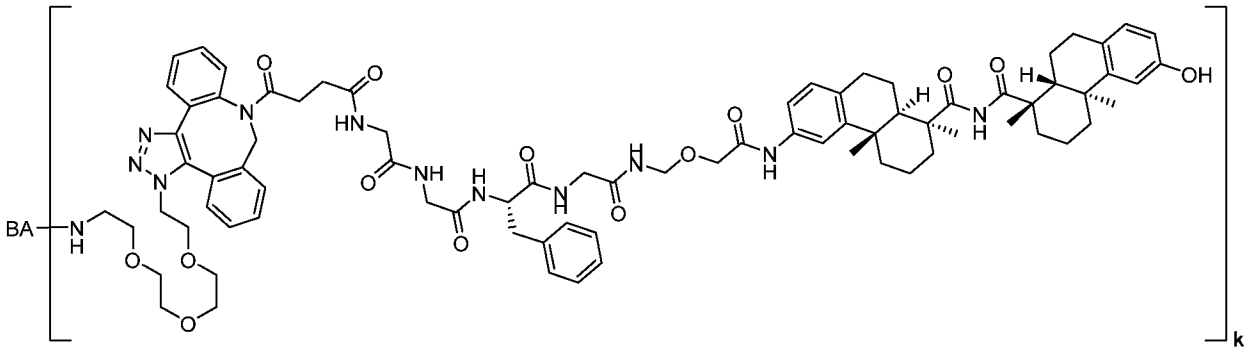
;



;

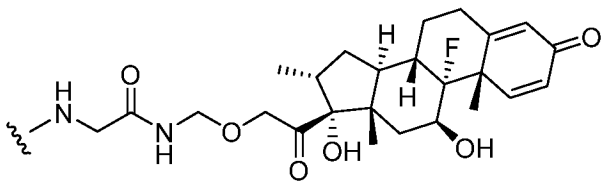


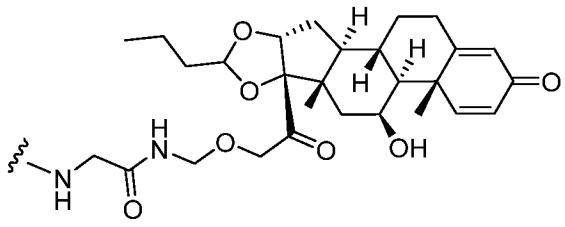
; и

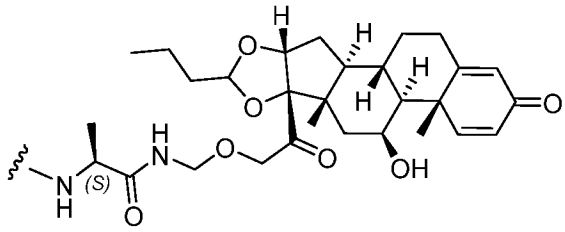


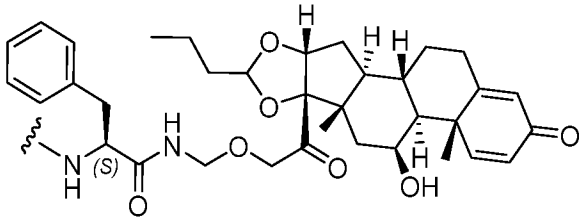
где **k** равен 1, 2, 3 или 4. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-. В любом из вариантов осуществления в данном пункте **p** равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

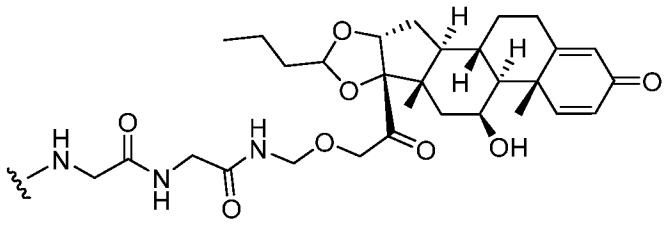
[00286] В определенных вариантах осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb и/или V представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, включающий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с соединением Формулы I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb и/или IIbbb. В другом варианте осуществления Формул III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb и/или V конъюгат антитело-лекарственное средство выбирается из группы, состоящей из

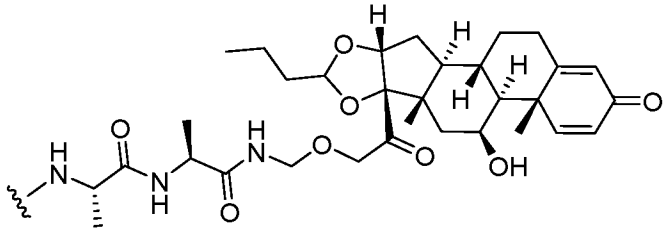

;

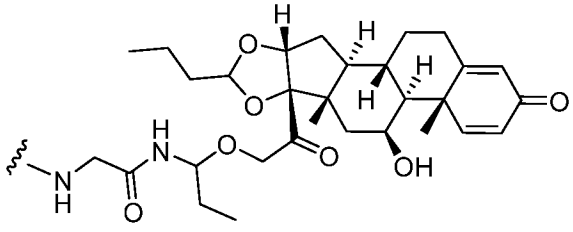

;

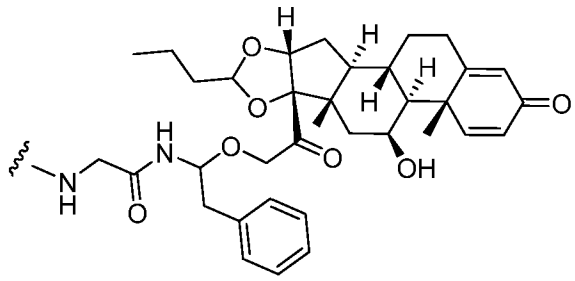

;

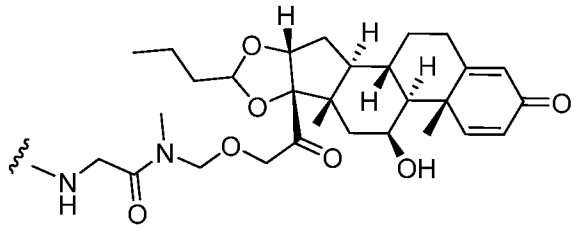

;

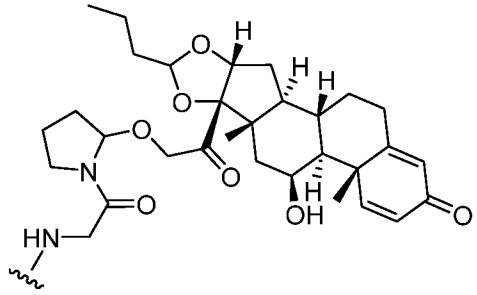

;

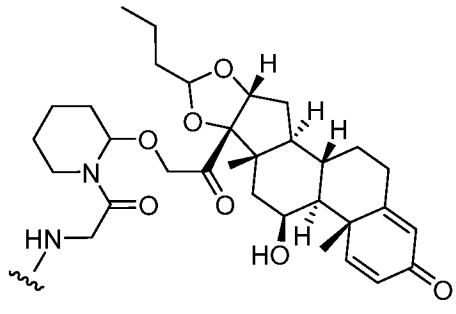

;

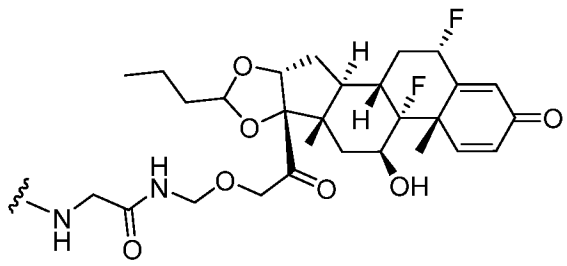

;

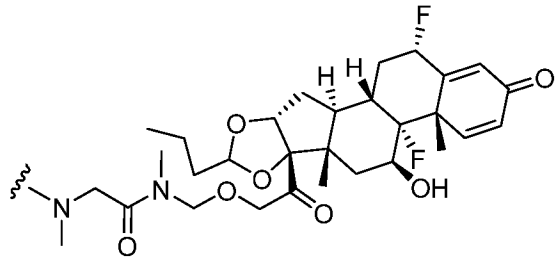

;

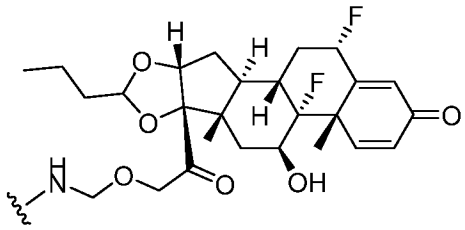

;

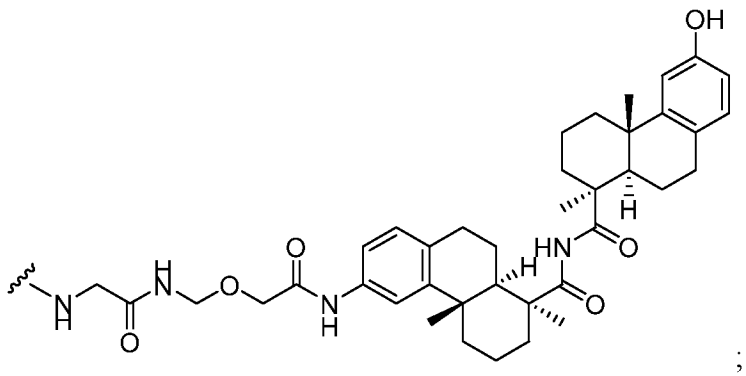

;


;

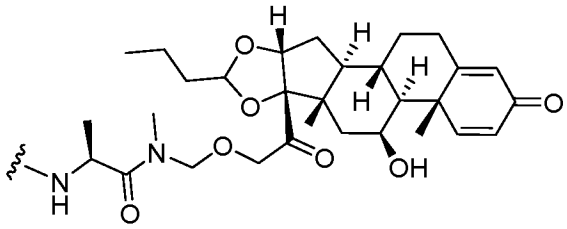

;


;

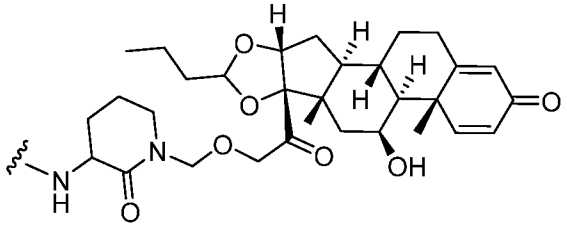




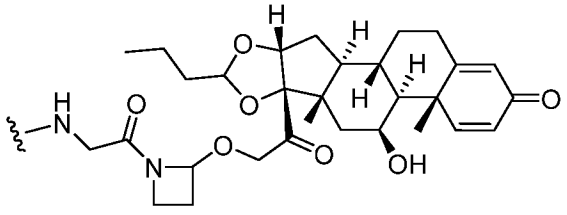
;



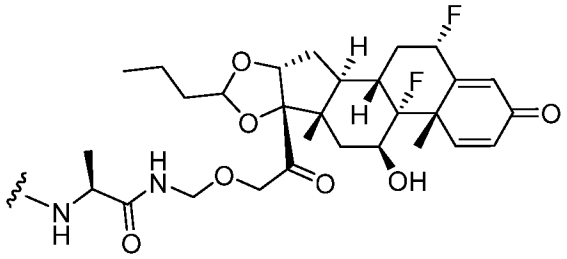
;



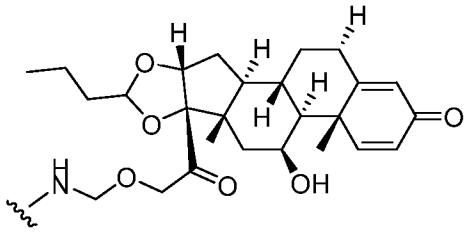
;



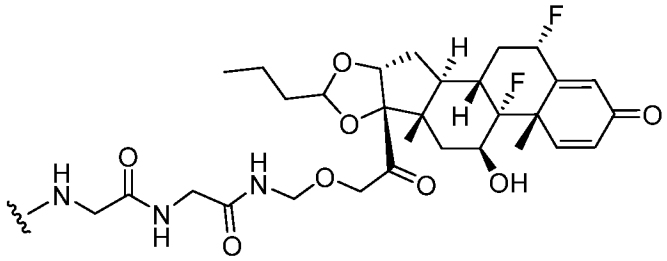
;



;



и

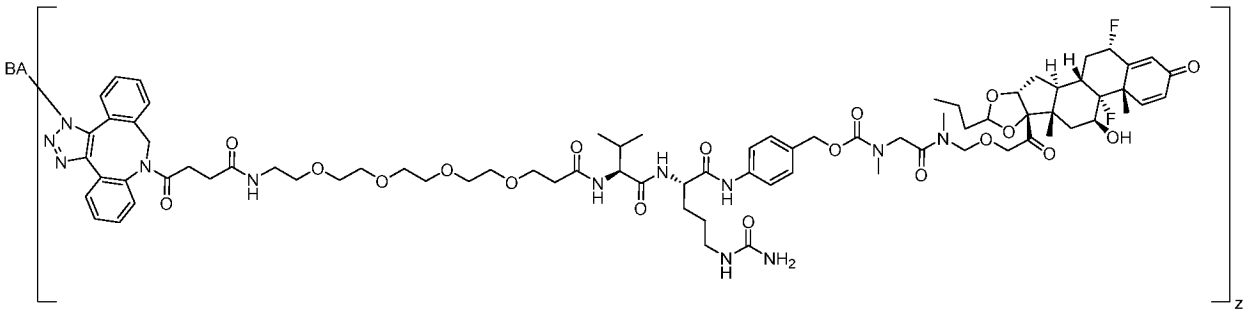


. В определенных вариантах осуществления в данном пункте рассматриваются все диастереомеры. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире (или гемиаминальном, или *N*-ацил-*N*,*O*-ацетале, где каждое название для этой функциональной группы используется взаимозаменяемо по тексту настоящего описания изобретения) является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на гемиаминальном эфире представляет собой (*S*)- более (*R*)-. Например, в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале является неопределенной или рацемической. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале -(*R*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*R*)- более (*S*)-. В качестве следующего примера в одном варианте осуществления стереохимия на ацетале представляет собой (*S*)- более (*R*)-.

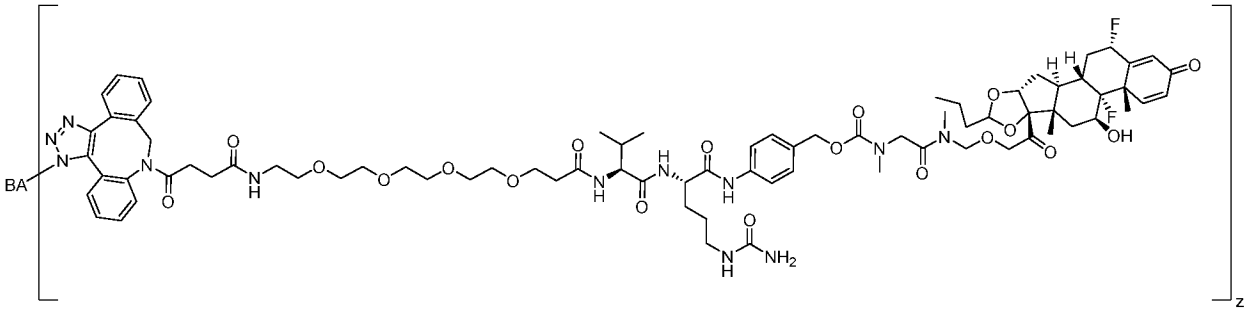
[00287] В одном варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В другом варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий минимум один глутаминовый остаток, используемый для конъюгации. В другом варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa,

IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий минимум два глутаминовых остатка, используемых для конъюгации. В другом варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий минимум четыре глутаминовых остатка, используемых для конъюгации. В другом варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом конъюгация осуществляется на двух остатках Q295; и **k** равен 2. В другом варианте осуществления Формулы III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb или IIIbbb **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом конъюгация осуществляется на двух остатках Q295 и двух остатках N297Q; и **k** равен 4.

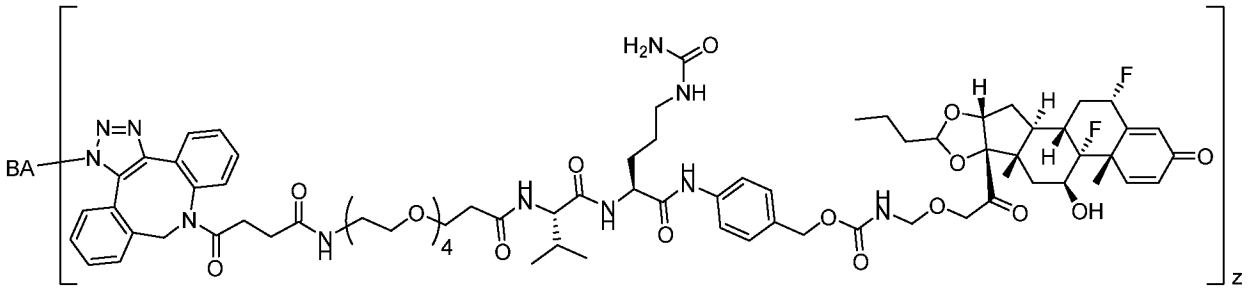
[00288] В определенных вариантах осуществления рассматриваются другие конъюгаты антитело-лекарственное средство. Примеры рассматриваемых конъюгатов антитело-лекарственное средство включают, без ограничений,



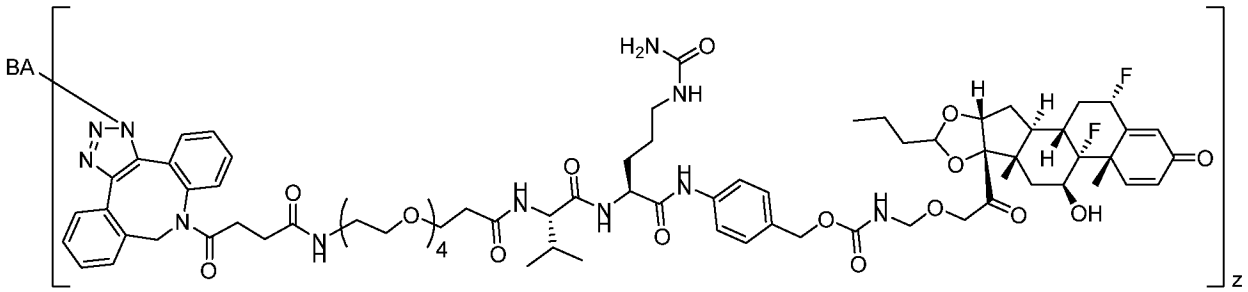
и



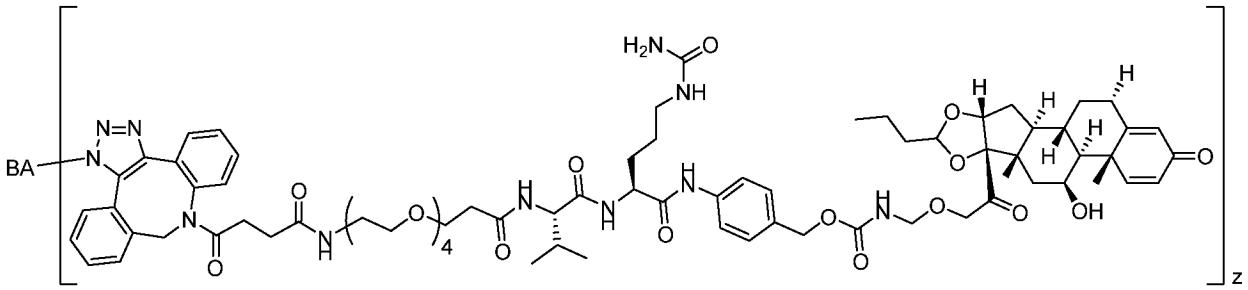
или их смесь;

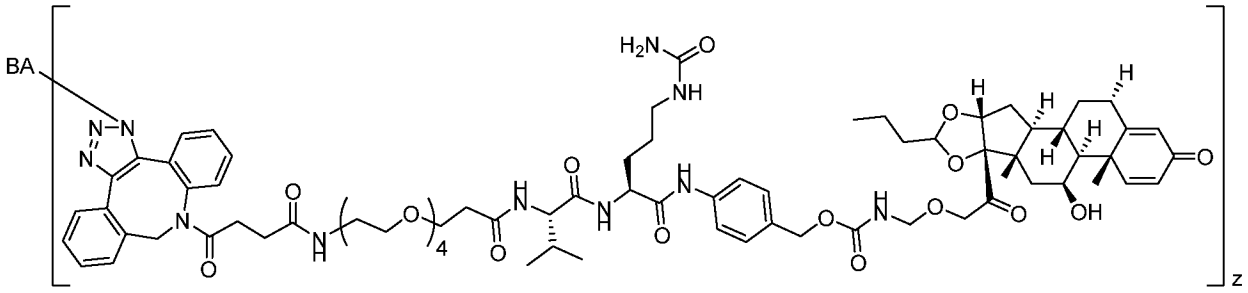


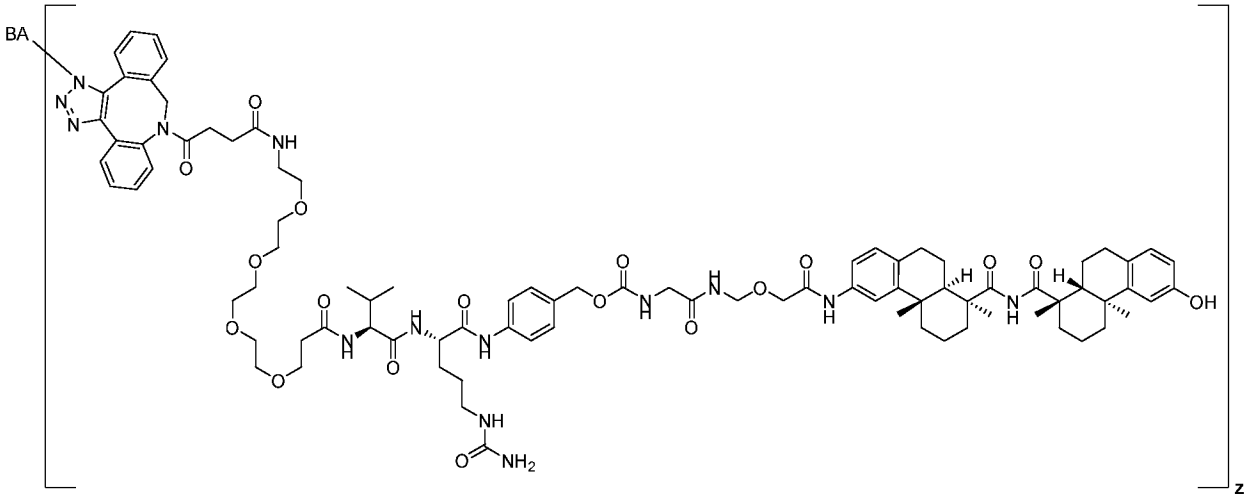
и

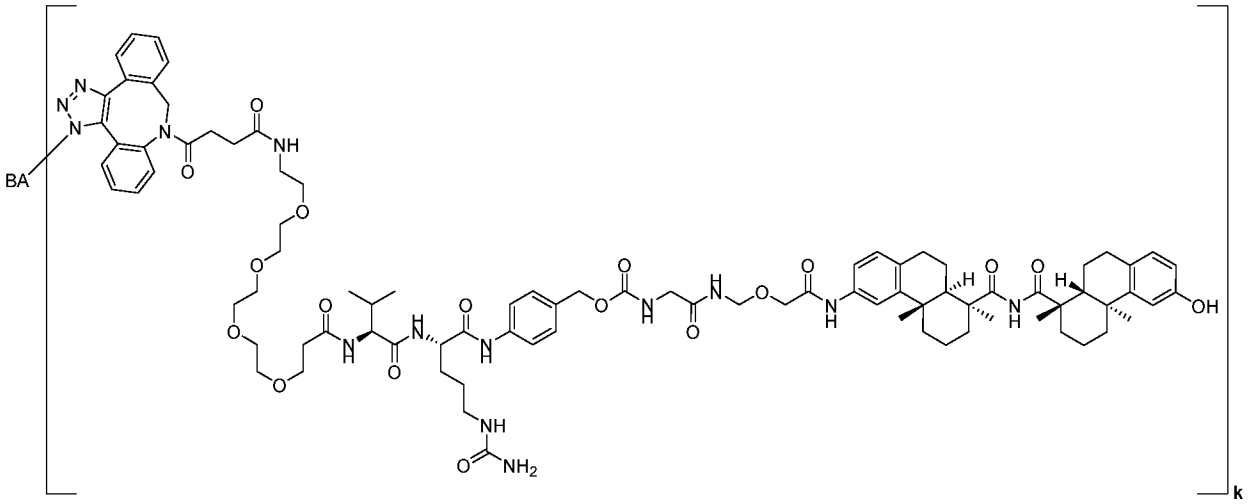


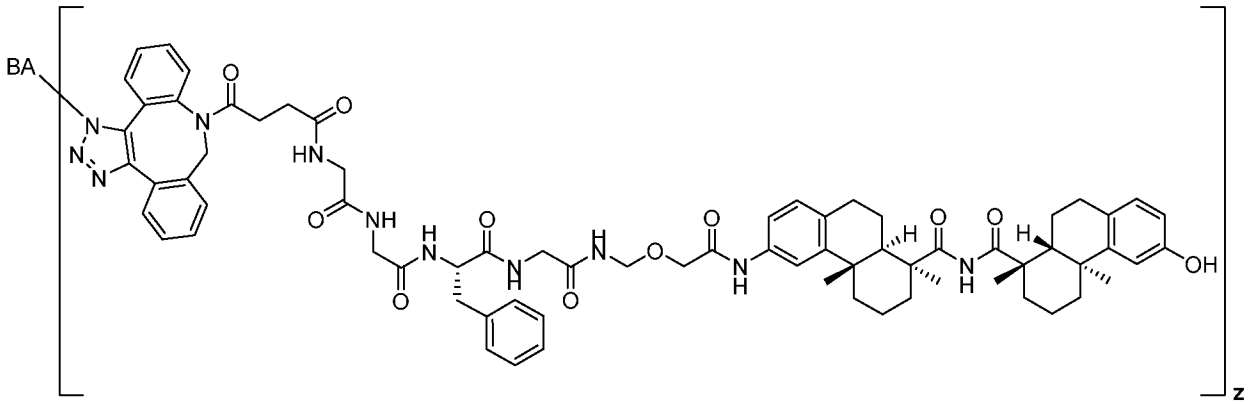
или их смесь;



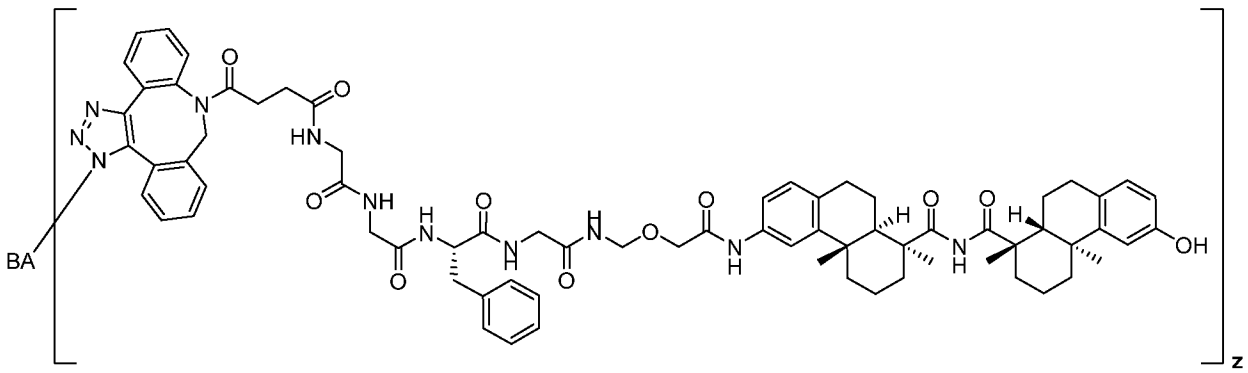








и



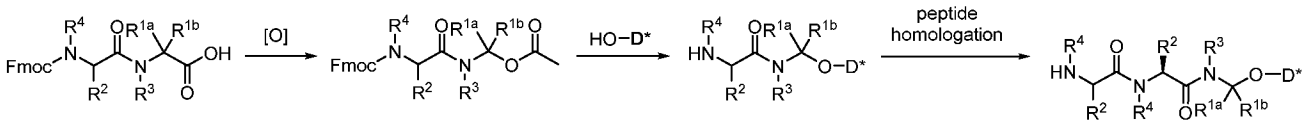
; или их смесь. В любом из вариантов осуществления в данном пункте **z** или **k** равен 1, 2, 3 или 4.

Способы приготовления соединений, пролекарств или нагрузок и линкер-нагрузок

[00289] Представленные здесь соединения можно приготовить, выделить или получить любым способом, известным специалистам в данной области. Примеры способов приготовления подробно описаны далее в разделе "Примеры". В определенных вариантах осуществления представленные здесь соединения обычно можно приготовить в

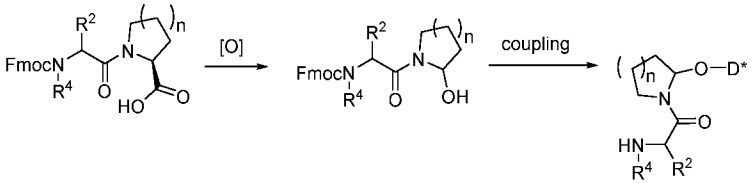
соответствии со Схемами A-H, J и K. На следующих примерах схем приготовления **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^2**, **R^3**, **R^4**, **D*** и **n** соответствуют описаниям в контексте описанных здесь Формул.

Схема A. Пример схемы приготовления



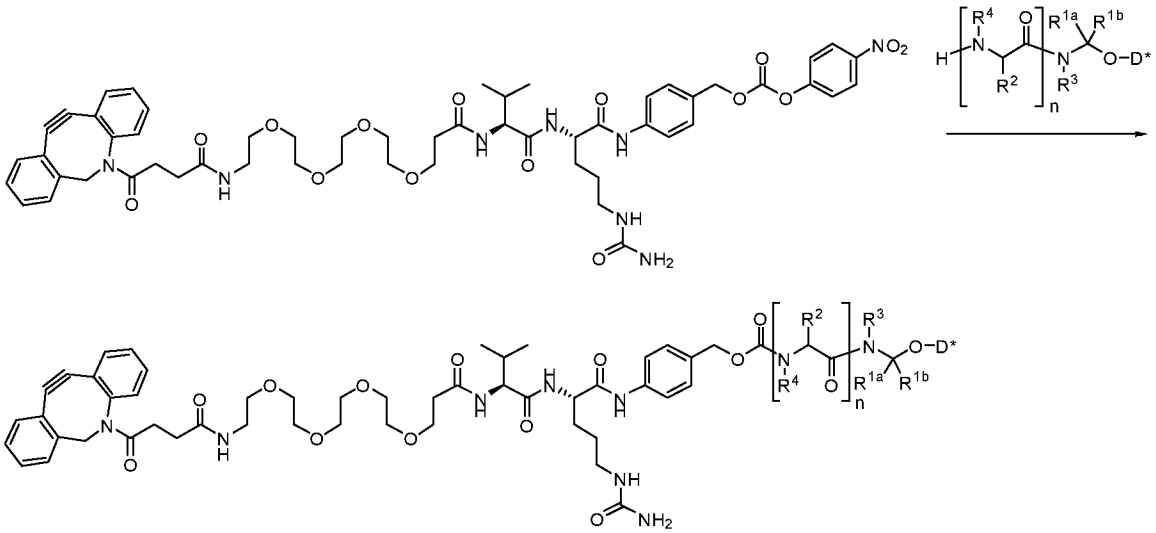
[00290] На Схеме A выполнили окислительное декарбоксилирование аминокислот и затем заместили их нагрузками (HO—**D***). Затем производные нагрузки подвергли дальнейшим пептидным гомологизациям.

Схема B. Пример схемы приготовления



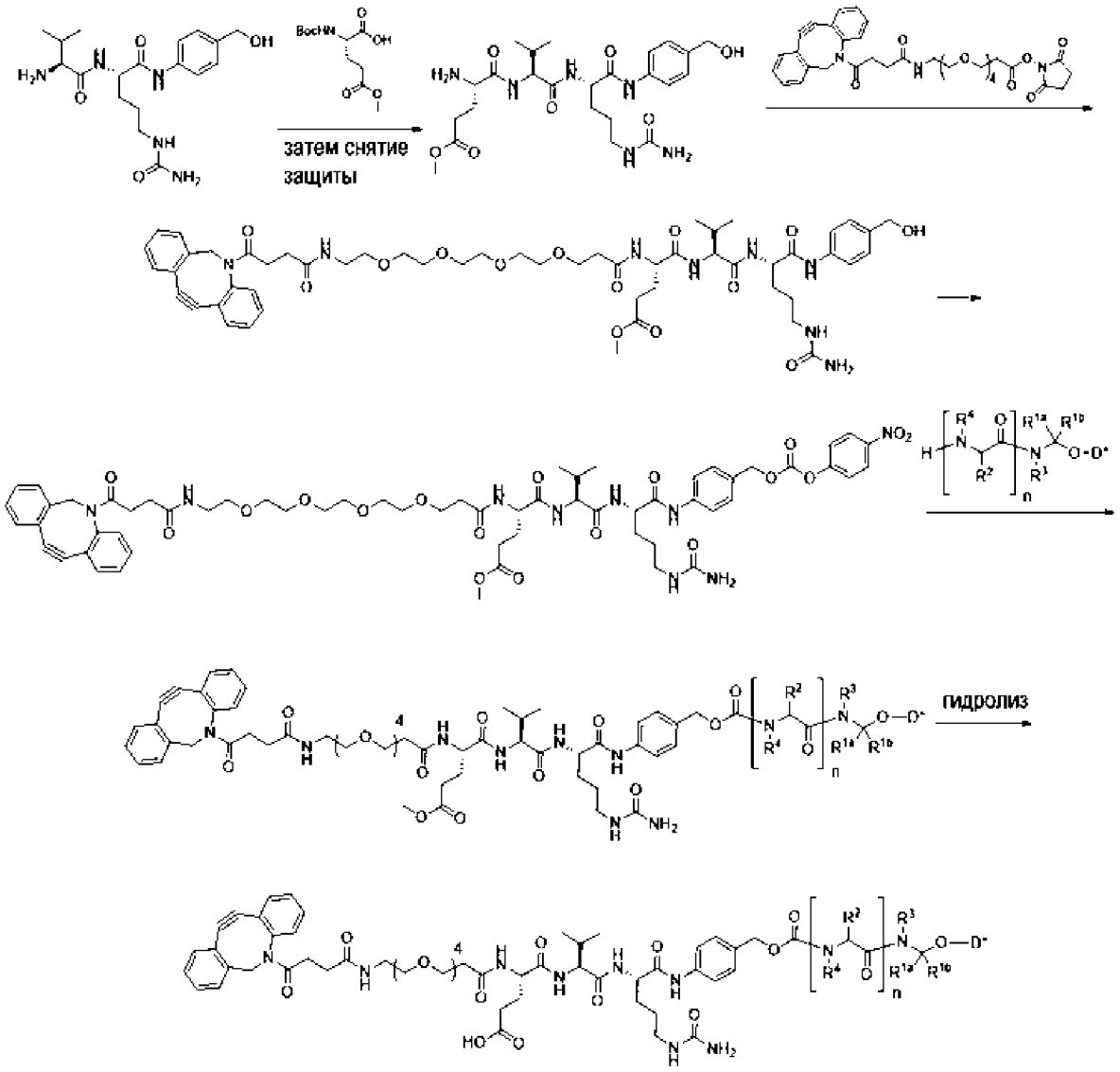
[00291] На Схеме B производные аминокислот подвергли окислительному декарбоксилированию с последующим соединением с нагрузками (HO—**D***).

Схема C. Пример схемы приготовления



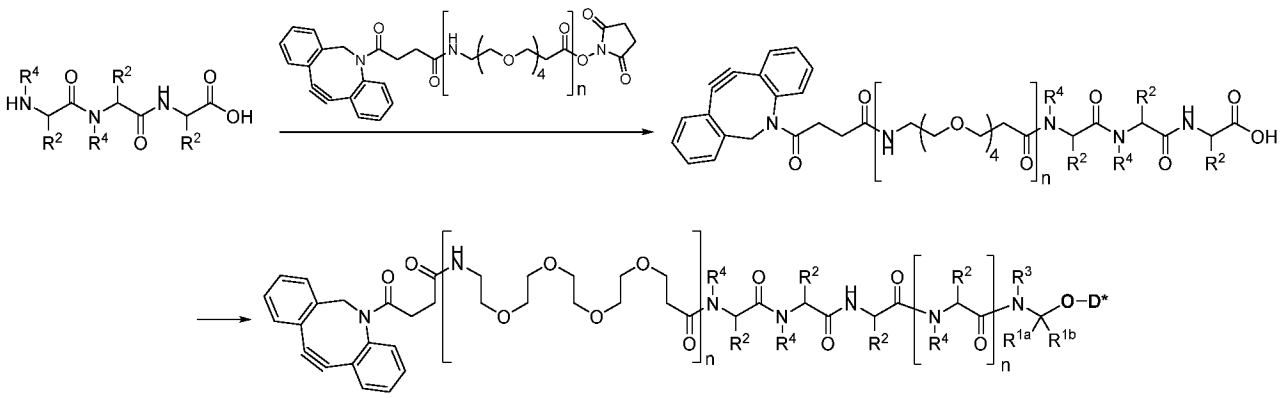
[00292] На Схеме C линкер-нагрузки собрали с использованием *p*-нитрофенилкарбонатов.

Схема D. Пример схемы приготовления



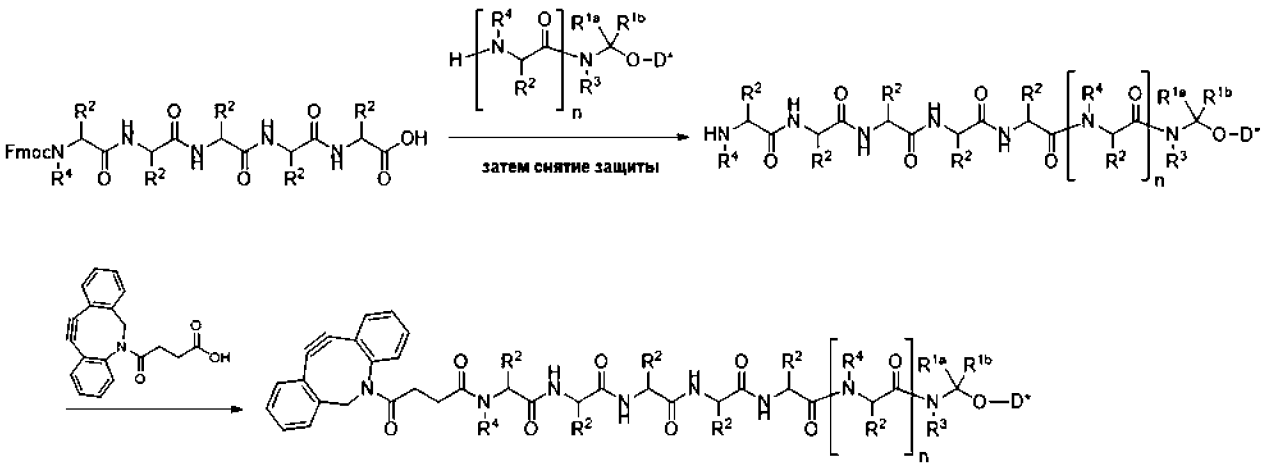
[00293] На Схеме D также показан альтернативный синтез линкер-нагрузок. Дипептидные производные подвергли гомологизации в условиях пептидного связывания с последующим удалением защитной группы. Трипептидное связывание с *N*-гидроксисукцинимидных эфиров дало показанный бензиловый спирт. Бензиловый спирт преобразовали в *p*-нитрофенилкарбонат, на который воздействовали нагрузкой, что дало предпоследнюю линкер-нагрузку. Итоговый гидролиз дал показанную линкер-нагрузку.

Схема E. Пример схемы приготовления



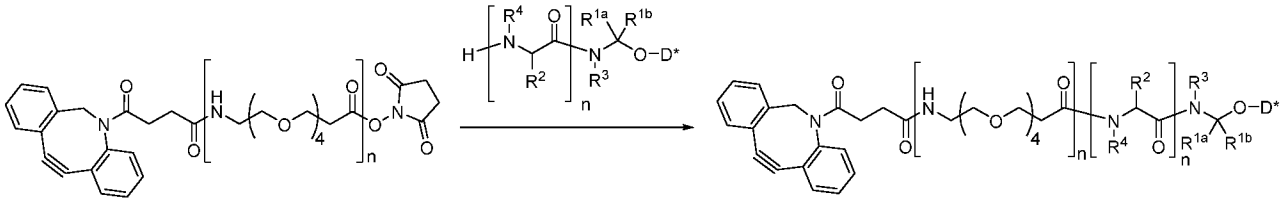
[00294] На Схеме E показан другой синтез линкер-нагрузки. Трипептидные производные связали с *N*-гидроксисукцинимидными эфирами и получили карбоновые кислоты, подобные показанной. Карбоновые кислоты активировали и связали с нагрузками.

Схема F. Пример схемы приготовления



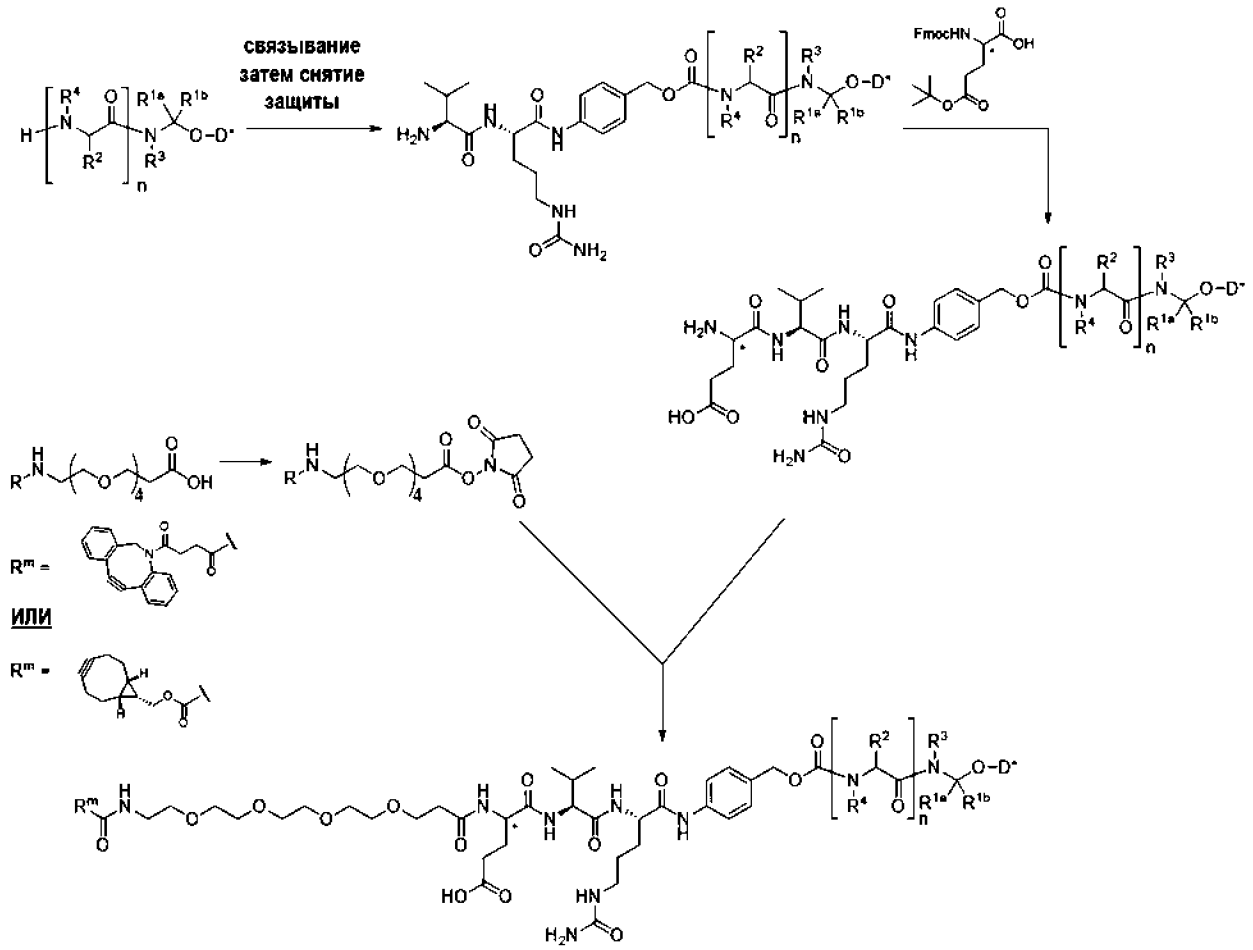
[00295] Другие линкер-нагрузки синтезировали в соответствии со Схемой F. Защищенные пентапептиды связали с нагрузками в условиях пептидного связывания и затем удалили защитную группу. Последующие пептидные связывания с карбоновыми кислотами дали показанную линкер-нагрузку.

Схема G. Пример схемы приготовления



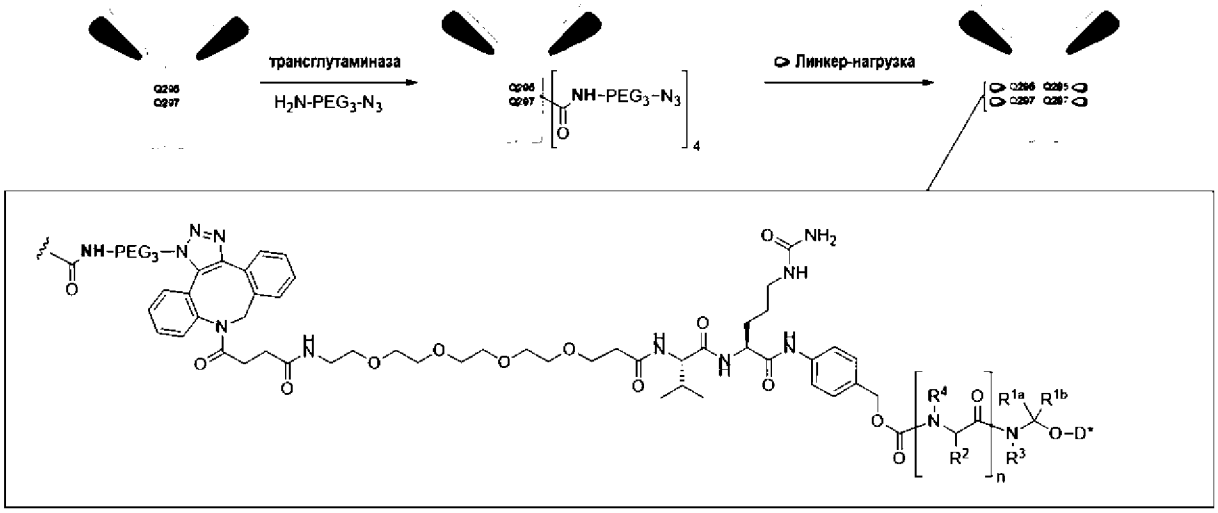
[00296] Другие линкер-нагрузки синтезировали в соответствии со Схемой G. Нагрузки связали с *N*-гидроксисукцинимидными эфирами.

Схема H. Пример схемы приготовления



[00297] На Схеме H показан синтез нескольких линкер-нагрузок. Нагрузки связали с защищенными *p*-нитрофенилкарбонатами, с последующим удалением защитной группы. Пептидная гомологизация дала промежуточные соединения линкер-нагрузок, заканчивающихся на (*R*)- или (*S*)- аминокислоты. Эти концевые аминокислоты связали с *N*-гидроксисукцинимидными эфирами, полученными от соответствующих карбоновых кислот, в результате чего получили показанные линкер-нагрузки.

Схема J. Пример схемы приготовления



[00298] На Схеме J показана общая конъюгация линкер-нагрузок с антителами или их антигенсвязывающими фрагментами. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты модифицируют посредством трансглутаминазы для включения концевого азида, полезного для участия в клик-химии с алкином. Соответственно, подходящие линкер-нагрузки конъюгируют с антителами или их антигенсвязывающими фрагментами.

[00299] Описанные здесь конъюгаты можно синтезировать посредством связывания описанных здесь линкер-нагрузок со связующим агентом, например, антителом, в стандартных условиях конъюгации (см., например, публикацию Doronina *et al. Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 778, содержание которой включается в настоящий документ полностью посредством ссылки). Когда связующим агентом является антитело, это антитело может быть связано с линкер-нагрузкой посредством одного или более цистеиновых или лизиновых остатков антитела. Линкер-нагрузки могут связываться с цистеиновыми остатками, например, посредством воздействия на антитело восстанавливающим агентом, например, дитиотреитолом, для расщепления дисульфидных связей антитела, очистки восстановленного антитела, например, гель-фильтрацией, и последующего воздействия на антитело линкер-нагрузкой, содержащей подходящую реакционноспособную группу, например, малеимидо группу. Подходящие растворители включают, помимо прочего, воду, DMA, DMF и DMSO. Линкер-нагрузки, содержащие реакционноспособную группу, например, активированную сложноэфирную или галоидангидридную группу, могут быть связаны с лизиновыми остатками антитела. Подходящие растворители включают, помимо прочего, воду, DMA, DMF и DMSO. Конъюгаты можно очищать при помощи известных белковых методов, включающих, например, эксклюзионную хроматографию, диализ и ультрафильтрацию/диафильтрацию.

[00300] Связующие агенты, например, антитела, также могут быть конъюгированы посредством реакций клик-химии. В некоторых вариантах осуществления указанных реакций клик-химии линкер-нагрузка включает реакционноспособную группу, например, алкин, способный вступать в реакцию 1,3-циклоприсоединения с азидом. Такие подходящие реакционноспособные группы описаны выше. Антитело включает одну или более азидных групп. Такие антитела включают антитела, функционализованные, например, азидо-полиэтиленгликольными группами. В определенных вариантах осуществления такое функционализованное антитело получают воздействием на антитело минимум с одним глутаминовым остатком, например, Gln295 тяжелой цепи, первичным аминным соединением в присутствии фермента трансглутаминазы. В определенных вариантах осуществления такое функционализованное антитело получают воздействием на антитело минимум с одним глутаминовым остатком, например, Gln297 тяжелой цепи, первичным аминным соединением в присутствии фермента трансглутаминазы. Такие антитела включают мутанты Asn297Gln (N297Q). В определенных вариантах осуществления такое функционализованное антитело получают воздействием на антитело минимум с двумя глутаминовыми остатками, например, Gln295 тяжелой цепи и Gln297 тяжелой цепи, первичным аминным соединением в присутствии фермента трансглутаминазы. Такие антитела включают мутанты Asn297Gln (N297Q). В определенных вариантах осуществления у антитела есть две тяжелые цепи, описанные в данном пункте, в результате чего получается всего два или всего четыре глутаминовых остатка.

[00301] В определенных вариантах осуществления антитело содержит два глутаминовых остатка, один в каждой тяжелой цепи. В конкретных вариантах осуществления антитело содержит остаток Q295 в каждой тяжелой цепи. В дальнейших вариантах осуществления антитело содержит один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более глутаминовых остатков. Эти глутаминовые остатки могут быть в тяжелых цепях, легких цепях или как в тяжелых, так и в легких цепях. Эти глутаминовые остатки могут быть остатками дикого типа или сконструированными остатками. Антитела можно приготовить с использованием стандартных методов.

[00302] Специалистам в данной области известно, что антитела часто гликозилируют на остатке N297, рядом с остатком Q295 в последовательности тяжелой цепи. Гликозилирование на остатке N297 может мешать трансглутаминазе на остатке Q295 (Dennler *et al.*, *supra*). Соответственно, в преимущественных вариантах осуществления антитело не гликозилировано. В определенных вариантах осуществления антитело

дегликозилировано или агликозилировано. В конкретных вариантах осуществления тяжелая цепь антитела имеет мутацию N297. Иначе говоря, антитело мутировано и более не имеет аспарагинового остатка в позиции 297. В конкретных вариантах осуществления тяжелая цепь антитела имеет мутацию N297Q. Такое антитело можно приготовить посредством сайт-направленного мутагенеза для удаления или блокировки последовательности гликозилирования либо посредством сайт-направленного мутагенеза для вставки глутаминового остатка в сайт в стороне от любого интерферирующего сайта гликозилирования или любой другой интерферирующей структуры. Такое антитело также можно выделить из природных или искусственных источников.

[00303] Затем антитело без интерферирующего гликозилирования вступает в реакцию с первичным аминным соединением или на него воздействуют первичным аминным соединением. В определенных вариантах осуществления агликозилированное антитело вступает в реакцию с первичным аминным соединением или на него воздействуют первичным аминным соединением, в результате чего образуется глутаминил-модифицированное антитело. В определенных вариантах осуществления дегликозилированное антитело вступает в реакцию с первичным аминным соединением или на него воздействуют первичным аминным соединением, в результате чего образуется глутаминил-модифицированное антитело.

[00304] Таким первичным амином может быть любой первичный амин, способный образовывать ковалентную связь с глутаминовым остатком в присутствии трансглутаминазы. Полезные первичные амины описаны в настоящем документе. Такой трансглутаминазой может быть любая трансглутаминаза, которую считают подходящей специалисты в данной области. В определенных вариантах осуществления трансглутаминаза представляет собой фермент, который катализирует образование изопептидной связи между свободной аминной группой на первичном аминном соединении и ацильной группой на боковой цепи глутаминового остатка. Трансглутаминаза также известна как протеин-глутамин-γ-глутамилтрансфераза. В конкретных вариантах осуществления трансглутаминаза классифицируется как EC 2.3.2.13. Трансглутаминаза может быть получена из любого источника, считающегося подходящим. В определенных вариантах осуществления трансглутаминаза является микробной. Полезные трансглутаминазы выделили из *Streptomyces mobaraense*, *Streptomyces cinnamoneum*, *Streptomyces griseo-carneum*, *Streptomyces lavendulae* и *Bacillus subtilis*. Также можно использовать немикробные трансглутаминазы, включая трансглутаминазы млекопитающих. В определенных вариантах осуществления трансглутаминазу можно

получить при помощи любого метода или из любого источника, который специалисты в данной области считают подходящим. В конкретных вариантах осуществления трансглутаминазу получают из коммерческого источника.

[00305] В конкретных вариантах осуществления первичное аминное соединение содержит реакционноспособную группу, способную к дальнейшей реакции после трансглутаминирования. В этих вариантах осуществления глутаминил-модифицированное антитело может вступать в реакцию с реакционноспособным соединением-нагрузкой или реакционноспособным соединением линкер-нагрузки или на него можно воздействовать реакционноспособным соединением-нагрузкой или реакционноспособным соединением линкер-нагрузки, в результате чего образуется конъюгат антитело-нагрузка. В определенных вариантах осуществления первичное аминное соединение содержит азид.

[00306] В определенных вариантах осуществления глутаминил-модифицированное антитело может вступать в реакцию с реакционноспособной линкер-нагрузкой или на него можно воздействовать реакционноспособной линкер-нагрузкой, в результате чего образуется конъюгат антитело-нагрузка. Такая реакция может продолжаться в условиях, которые специалисты в данной области считают подходящими. В определенных вариантах осуществления на глутаминил-модифицированное антитело воздействуют реакционноспособным соединением линкер-нагрузки в условиях, подходящих для образования связи между глутаминил-модифицированным антителом и соединением линкер-нагрузки. Подходящие условия реакции известны специалистам в данной области. Примеры реакций представлены далее в разделе "Примеры". Соответственно, здесь представлен способ приготовления конъюгата антитело-лекарственное средство, включающий воздействие на связующий агент, описанный здесь, линкер-нагрузкой, также описанной здесь.

Фармацевтические композиции и способы лечения

[00307] Здесь представлены способы лечения и профилактики заболеваний, состояний или нарушений, включающие введение терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более описанных здесь соединений, например, одного или более соединений представленной здесь формулы. Заболевания, нарушения и/или состояния включают, помимо прочего, заболевания, нарушения и/или состояния, ассоциированные с указанными здесь антигенами.

[00308] Описанные здесь соединения можно вводить по-отдельности или вместе с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Такие одно или более

дополнительных терапевтических средств можно вводить до, одновременно и сразу после введения описанных здесь соединений. Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие любые из описанных здесь соединений в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, и способы лечения, включающие введение таких комбинаций нуждающимся в этом субъектам.

[00309] Подходящие дополнительные терапевтические средства включают, помимо прочего: второй глюкокортикоид, стероид, LXR модулятор, воспалительное терапевтическое средство, аутоиммунное терапевтическое средство, гормон, биопрепарат или моноклональное антитело. Подходящие терапевтические средства также включают, помимо прочего, любые фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные представленного здесь соединения. Описанные здесь соединения также могут вводиться и/или комбинироваться с противовирусными препаратами, антибиотиками, анальгезирующими средствами, кортикостероидами, стероидами, кислородом, антиоксидантами, COX ингибиторами, кардиопротективными агентами, металлохелатами, IFN-гамма и/или нестероидными противовоспалительными препаратами.

[00310] В некоторых вариантах осуществления описанных здесь способов несколько доз описанного здесь соединения (или фармацевтической композиции, содержащей комбинацию описанного здесь соединения и любого из упомянутых здесь дополнительных терапевтических средств) могут вводиться субъекту в течение определенного периода времени. Способы согласно данному варианту осуществления изобретения включают последовательное введение субъекту нескольких доз описанного здесь соединения. В контексте настоящего документа “последовательное введение” означает, что все дозы соединения вводятся субъекту в разные временные точки, например, в разные дни, разделенные заранее определенным интервалом (например, в часах, днях, неделях или месяцах). Настоящее изобретение включает способы, которые включают последовательное введение пациенту одной первоначальной дозы описанного здесь соединения и последующих одной или более вторичных доз этого соединения и необязательно последующих одной или более третичных доз этого соединения.

[00311] Термины “первоначальная доза”, “вторичные дозы” и “третичные дозы” означают временную последовательность введения описанных здесь соединений. Таким образом, “первоначальная доза” представляет собой доза, которая вводится в начале режима лечения (также называемая “базовая доза”); "вторичные дозы" представляет собой дозы, которые вводятся после первоначальной дозы; а “третичные дозы” представляет

собой дозы, которые вводятся после вторичных доз. Первоначальная, вторичные и третичные дозы все могут включать одинаковое количество описанного здесь соединения, но обычно могут различаться друг от друга частотой введения. В определенных вариантах осуществления количество соединения, входящее в первоначальную, вторичные и/или третичные дозы, различается (например, увеличивается или уменьшается в зависимости от ситуации) в ходе лечения. В определенных вариантах осуществления две или более (например, 2, 3, 4 или 5) доз вводятся в начале курса лечения в качестве “ударных доз”, а последующие дозы вводятся не так часто (например, “поддерживающие дозы”).

[00312] В определенных иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения каждая вторичная и/или третичная доза вводится в период от 1 до 26 (например, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза “непосредственно предшествующая доза” в контексте настоящего документа означает, в последовательности нескольких введений, дозу соединения, которая вводится пациенту перед введением следующей дозы в последовательности без промежуточных доз.

[00313] Способы согласно настоящему варианту осуществления изобретения могут включать введение пациенту любого числа вторичных и/или третичных доз соединения. Например, в определенных вариантах осуществления пациенту вводится только одна вторичная доза. В других вариантах осуществления пациенту вводятся две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз. Аналогичным образом, в определенных вариантах осуществления пациенту вводится только одна третичная доза. В других вариантах осуществления пациенту вводятся две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных доз. Курс введения может проводиться неопределенное время на протяжении всей жизни конкретного субъекта либо до того момента, как такое лечение более не потребуется в терапевтическом плане или пока оно не перестанет приносить пользу.

[00314] В вариантах осуществления, включающих несколько вторичных доз, каждая вторичная доза может вводиться с такой же частотой, что и другие вторичные дозы. Например, каждая вторичная доза может вводиться пациенту в течение периода от 1 до 2 недель или от 1 до 2 месяцев после непосредственно предшествующей дозы. Аналогичным образом, в вариантах осуществления, включающих несколько третичных доз, каждая

третичная доза может вводиться с такой же частотой, что и другие третичные дозы. Например, каждая третичная доза может вводиться пациенту в течение периода от 2 до 12 недель после непосредственно предшествующей дозы. В определенных вариантах осуществления изобретения частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводятся пациенту, может меняться на протяжении курса лечения. Частота введения также может корректироваться на протяжении лечения врачом в зависимости от потребностей отдельного пациента после клинического осмотра.

[00315] Настоящее изобретение включает курсы введения, при которых от 2 до 6 ударных доз вводятся пациенту с первой частотой (например, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в месяц, один раз в два месяца и т.д.), а затем пациенту вводятся две или более поддерживающих доз с меньшей частотой. Например, в соответствии с настоящим вариантом осуществления изобретения, если ударные дозы вводятся с частотой один раз в месяц, тогда поддерживающие дозы могут вводиться пациенту один раз в шесть недель, один раз в два месяца, один раз в три месяца и т.д.

[00316] Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции описанных соединений и/или конъюгатов, например, соединений Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V, *например,* композиции, содержащие описанное здесь соединение, его соль, стереоизомер, региоизомер, полиморф и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Примеры подходящих носителей, разбавителей и вспомогательных веществ включают, помимо прочего, буферы для поддержания необходимого pH композиции (например, цитратные буферы, сукцинатные буферы, ацетатные буферы, фосфатные буферы, лактатные буферы, оксалатные буферы и подобные им), белки-носители (например, альбумин человеческой сыворотки), физраствор, полиолы (например, трегалозу, сахарозу, ксилит, сорбитол и подобные), поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 20, полисорбат 80, полиоксолат и подобные), противомикробные препараты и антиоксиданты. В одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, включающая соединения любой из Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00317] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту с указанным нарушением

терапевтически эффективного количества представленного здесь соединения или фармацевтической композиции.

[00318] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту с указанным нарушением терапевтически эффективного количества соединения Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V или фармацевтической композиции.

[00319] В некоторых примерах здесь представлены способы лечения заболевания, нарушения или состояния, связанные с глюкокортикоидным рецептором, включающий введение соединения Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V пациенту с указанным заболеванием, нарушением или состоянием и комбинаций.

[00320] Настоящее изобретение включает способы профилактики определенных нарушений или состояний, включающие введение терапевтически эффективного количества одного или более описанных здесь соединений (т.е. профилактические применения). Примеры включают, помимо прочего, профилактику синдрома высвобождения цитокинов для биоспецифических CD3 и адоптивные клеточные терапии, такие как CAR T-клетки, системное введение IL-2, болезнь "трансплантат против хозяина" и послеоперационную тошноту и рвоту. Примеры также включают, помимо прочего, терапевтические антитела, такие как алемтузумаб, муромонаб, ритуксимаб, тоситузумаб и агонистические антитела, когда иммуностимуляция может быть частью выбранного механизма действия.

[00321] В некоторых вариантах осуществления таким заболеванием, нарушением или состоянием является аллергическое состояние, включая, помимо прочего, астму, атопический дерматит, контактный дерматит, реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, анафилактический ренит, круглогодичный или сезонный аллергический ринит и сывороточную болезнь; дерматологические заболевания и состояния, включая, помимо прочего, кожный зуд, себорейный дерматит, нейродерматит, герпетиформный буллезный дерматит, эксфолиативную эритродермию, фунгоидный микоз, пузырчатку и тяжелую мультиформную эритему (синдром Стивенса–Джонсона); нарушения со стороны эндокринной системы, включая, помимо прочего, первичную или вторичную адренокортикальную недостаточность, врожденную гиперплазию надпочечников, гиперкальцемию, связанную с раком, и гранулематозный зоб Де Кервена;

заболевания желудочно-кишечного тракта; гематологические нарушения, включая, помимо прочего, приобретенную (аутоиммунную) гемолитическую анемию, врожденную (эритроидную) гипопластическую анемию (анемию Даймонда-Блэкфана), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру у взрослых, истинную эритроцитарную аплазию и вторичную тромбоцитопению; трихинеллез; туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или угрожающим блоком; неопластические заболевания, включая, помимо прочего, лейкозы и лимфомы; нарушения нервной системы, включая, помимо прочего, острые осложнения множественного склероза, отек головного мозга, связанный с первичной или метастатической опухолью головного мозга, краниотомию или травму головы; офтальмологические заболевания, включая, помимо прочего, симпатическую офтальмию, темпоральный артериит, увеит и глазные воспалительные состояния, не отвечающие на лечение местными кортикостероидами; заболевания почек, включая, помимо прочего, для индуцирования диуреза или ремиссии протеинурии при идиопатическом нефротическом синдроме или из-за эритематозной волчанки; респираторные заболевания, включая, помимо прочего, бериллиоз, прогрессирующий или рассеянный туберкулез легких при использовании одновременно с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией, эозинофильную пневмонию, симптоматический саркоидоз; и ревматические заболевания, включая, помимо прочего, применение в качестве дополнительной терапии для краткосрочного введения (чтобы помочь пациенту справиться с острым эпизодом или осложнением) при остром подагрическом артрите, острый ревматический кардит, анкилозирующий спондилоартрит, псориакартрит, ревматоидный артер, включая ювенальный ревматоидный артрит и при применении при дерматомиозите, полимиозите и системной красной волчанке.

[00322] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которые выбираются из аутоиммунного заболевания, аллергии, артрита, астмы, расстройства дыхания, заболевания крови, рака, коллагеновой болезни, заболевания соединительных тканей, дерматологического заболевания, заболевания глаз, нарушения со стороны эндокринной системы, иммунологического заболевания, воспалительного заболевания, кишечного расстройства, заболевания желудочно-кишечного тракта, неврологического нарушения, состояния при трансплантации органов, ревматоидного нарушения, кожного заболевания, состояния отечности, состояния ранозаживления и их комбинаций, включающий введение описанной здесь стероидной нагрузки или ее конъюгата.

[00323] В некоторых примерах такое аутоиммунное заболевание выбирается из множественного склероза, аутоиммунного гепатита, опоясывающего лишая, системной красной волчанки (т.е. волчанки), миастении гравис, мышечной дистрофии Дюшенна и саркоидоза. В некоторых примерах такое расстройство дыхания выбирается из астмы, хронического респираторного заболевания, хронической обструктивной болезни легких, воспаления бронхов и острого бронхита. В некоторых примерах такой рак выбирается из лейкоза, лимфобластического лейкоза, острого лимфобластического лейкоза, хронического лимфобластического лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ) и множественной миеломы. В некоторых примерах такой коллагеновой болезнью является системная красная волчанка. В некоторых примерах таким заболеванием глаз является кератит. В некоторых примерах такое нарушение со стороны эндокринной системы выбирается из Аддисоновой болезни, недостаточности надпочечников, дисфункции коры надпочечников, адренокортикальной гиперплазии и врожденной гиперплазии надпочечников. В некоторых примерах такое воспалительное заболевание выбирается из воспаления после операции по удалению катаракты, воспаления суставов, иммунного воспаления, воспаления сухожилий, бурсита, эпикондилита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, липидного пневмонита тироидита, крапивницы, перикардита, нефротического синдрома и увеита. В некоторых примерах такое кишечное расстройство выбирается из язвенного колита, болезни Крона и воспалительного заболевания кишечника. В некоторых примерах такое ревматоидное нарушение выбирается из ревматоидного артрита, ревматической полимиалгии, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и системной красной волчанки. В некоторых примерах такое кожное заболевание выбирается из псориаза, экземы и поражения сумахом ядовитым. В некоторых примерах таким неврологическим нарушением является хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

[00324] В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения вводятся пациенту для лечения острого воспалительного события, включая, помимо прочего, шок, отек головного мозга и болезнь "трансплантат против хозяина". В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения вводятся пациенту для лечения лимфолитических эффектов, включая, помимо прочего, эффекты, связанные с гематологическими злокачественными опухолями, например, лейкозы, лимфомы и миеломы.

[00325] В некоторых примерах здесь представлен способ уменьшения воспаления у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту

терапевтически эффективного количества описанного здесь стероида или его конъюгата. В некоторых примерах здесь представлен способ модуляции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, содержащий включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного здесь стероида или его конъюгата. В некоторых примерах здесь представлен способ модуляции уровней кортизола у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного здесь стероида или его конъюгата. В некоторых примерах здесь представлен способ уменьшения миграции лимфоцитов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного здесь стероида или его конъюгата. В некоторых примерах здесь представлен способ лечения гиперкальцемии, обусловленной раком, болезни Меньера, мигренозной головной боли, гистаминовой головной боли, тяжелой афтозной язвы, ларингита, тяжелого туберкулеза, реакции Герксхаймера на сифилис, декомпенсированной сердечной недостаточности, аллергического ринита или полипов носовой полости, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного здесь стероида или его конъюгата. В некоторых примерах описанные здесь соединения могут применяться для лечения воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона или язвенного колита. В некоторых примерах таким заболеванием, нарушением или состоянием является хроническое воспалительное состояние, включая, помимо прочего, астму, кожные инфекции и глазные инфекции. В некоторых примерах описанные здесь соединения применяются для иммуносуппрессии у пациентов, которым трансплантируют органы.

[00326] В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту для лечения заболевания нервной системы, связанного с сигнализацией ГР, включая, помимо прочего, психические заболевания, такие как шизофрения, наркотическая зависимость, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и расстройства настроения, злоупотребление психоактивными веществами, стресс и тревожное расстройство. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту для лечения заболевания зрительной системы, включая, помимо прочего, глазное воспаление (например, конъюктивит, кератит, увеит), отек макулы и дегенерацию макулы. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту

для лечения нарушения метаболизма глюкозы и/или печеночного метаболизма. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту для лечения заболевания скелетно-мышечной системы. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь стероидные нагрузки и их конъюгаты вводятся пациенту для лечения кожного воспалительного состояния, такого как экзема и псориаз.

[00327] Описанные здесь белковые конъюгаты являются средством направленной доставки их стероидной нагрузки к определенным клеткам или системам органов, что обеспечивает уменьшение или предотвращение побочных действий, вызванных введением свободной неконъюгированной стероидной нагрузки. Примеры таких побочных действий, которые требуется уменьшить или предотвратить, включают побочные действия, указанные в утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата для Decadron® (дексаметазон), которая включается в настоящий документ полностью посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления побочное действие, которое требуется уменьшить или предотвратить, выбирается из повышения артериального давления; задержки натрия; задержки воды/жидкости (отека, ангиоэдемы, отека легких); повышенной экскреции калия; обратимого подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; потенциальной кортикостероидной недостаточности после отмены лечения; восприимчивости к инфекциям; обострения системных грибковых инфекций; повышения степени тяжести ветряной оспы у пациентов детского возраста и взрослых пациентов; повышения степени тяжести кори у пациентов детского возраста и взрослых пациентов; задней субкапсулярной катаракты; глаукомы с возможным повреждением зрительных нервов; усиления развития вторичных глазных инфекций из-за бактерий, грибов или вирусов; повышения частоты новых эпизодов неврита зрительного нерва; саркомы Капоши; обусловленной действием лекарственного средства вторичной недостаточности коры надпочечников; повышенного риска перфорации при активной или скрытой язвенной болезни, дивертикулита, недавних энтероэнтеростомий и неспецифического язвенного колита; перитонеального раздражения после перфорации желудочно-кишечного тракта; пониженного остеогенеза; повышенной костной резорбции; ингибирования функции остеобластов; инибирования роста кости у пациентов детского возраста; развития остеопороза в любом возрасте; острой миопатии (возможно, затрагивающей глазные и дыхательные мышцы и потенциально приводящей к квадрипарезу); повышения креатинин-киназы; психических нарушений, от эйфории, бессонницы, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до

развернутого психоза; усугубления имеющейся эмоциональной нестабильности или склонностей к психозу; повышенного внутриглазного давления; брадикардии; остановки сердца; сердечной аритмии; увеличения сердца; сосудистой недостаточности; застойной недостаточности кровообращения; жировой эмболии; гипертензии; гипертрофической кардиомиопатии у недоношенных новорожденных; перфорации миокарда после недавно перенесенного инфаркта миокарда; синкопы; тахикардии; тромбоэмболии; тромбофлебита; васкулита; акне; аллергического дерматита; отрубевидного лишая; экхимоз и петехий; эритемы; нарушения заживления ран; повышенного потоотделения; сыпи; стрий; подавления реакций на кожные тесты; тонкой дряблой кожи; поредения волос на голове; крапивницы; пониженной переносимости углеводов и глюкозы; развития кушингоидного состояния; гипергликемии; гликозурии; гирсутизма; гипертрихоза; повышенной потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах при диабете (резистентности к инсулину); проявлений скрытого сахарного диабета; нарушений менструального цикла; вторичной адренокортикальной и гипофизарной невосприимчивости (особенно во время стресса; как при травме; хирургической операции или заболевании); подавления роста пациентов детского возраста; застойной сердечной недостаточности у восприимчивых пациентов; задержки жидкости; гипокалиемического алкалоза; потери калия; задержки натрия; вздутия живота; повышения в уровнях ферментов печени в сыворотке (обычно обратимого при прекращении); гепатомегалии; повышенного аппетита; тошноты; панкреатита; язвенной болезни с возможной перфорацией и геморрагией; перфорации тонкого и толстого кишечника (особенно у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника); язвенного эзофагита; отрицательного азотистого баланса из-за катаболизм белка; асептического некроза головок бедренной и плечевой костей; потери мышечной массы; слабости в мышцах; остеопороза; патологического перелома длинных костей; стероидной миопатии; разрыва сухожилия; компрессионных переломов позвоночника; конвульсий; депрессии; эмоциональной нестабильности; эйфории; головной боли; повышенного внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатической внутричерепной гипертензии), обычно имеющей место после прекращения лечения; бессонницы; перепадов настроения; неврита; нейропатии; парестезии; изменений личности; психических нарушений; вертиго; экзофтальма; глаукомы; повышенного внутриглазного давления; задних субкапсулярных катаракт; аномальных жировых отложений; пониженной резистентности к инфекциям; икоты; повышенной или пониженной подвижности и числа сперматозоидов; общего недомогания; лунообразного лица; и прибавки в весе; и побочных действий,

ассоциируемых с межлекарственным взаимодействием. В некоторых вариантах осуществления побочными действиями, которые требуется уменьшить или предотвратить, являются побочные действия, ассоциируемые с межлекарственными взаимодействиями. В некоторых вариантах осуществления побочное действие, которое требуется уменьшить или предотвратить, ассоциируется с межлекарственными взаимодействиями при применении кортикостероида с аминоглутетимидом, включая снижение подавления функции коры надпочечников при помощи кортикостероидов; инъекции амфотерицина В и калий-несберегающих средств, включая развитие гипокалемии, увеличение сердца и застойную сердечную недостаточность; антибиотиков, включая значительное снижение в клиренсе кортикостероидов; антихолинэстеразных средств, включая сильную слабость у пациентов с миастенией гравис; пероральных антикоагулянтов, включая ингибирование ответа на варфарин; антидиабетических средств, включая повышенные концентрации глюкозы в крови; противотуберкулезных препаратов, включая сниженные концентрации изониазида в сыворотке; холестирамина, включая повышенный клиренс кортикостероидов; циклоспорина, включая повышенную активность и циклоспорина, и кортикостероидов, и частоту возникновения конвульсий; нарушения теста подавления дексаметазона, включая ложно-отрицательные результаты у пациентов, получавших лечение индометацином; дигиталисных гликозидов, включая повышенный риск аритмий из-за гипокалемии; эфедрина, включая повышение метаболического клиренса кортикостероидов, что приводит к пониженным уровням в крови и сниженной физиологической активности; эстрогенов, включая пероральные контрацептивы, включая сниженный печеночный метаболизм определенных кортикостероидов и соответствующее повышение их воздействия; индукторов, ингибиторов и субстратов печеночных ферментов (лекарственных средств, которые индуцируют активность фермента цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4), например, барбитуратов, фенитоина, карбамазепина, рифампина), включая повышение метаболизма кортикостероидов; лекарственных средств, которые ингибируют CYP 3A4 (например, кетоконазола, макролидных антибиотиков, таких как эритромицин), включая возможность повышения концентраций кортикостероидов в плазме; лекарственных средств, которые метаболизируются CYP 3A4 (например, индинавира, эритромицина), включая повышение в их клиренсе, что приводит к снижению концентрации в плазме; кетоконазола, включая пониженный метаболизм определенных кортикостероидов до 60%, что приводит к повышенному риску появления побочных действий кортикостероидов, и ингибирование синтеза адреналовых кортикостероидов, что может вызвать недостаточность коры надпочечников при прекращении приема кортикостероидов; нестероидных

противовоспалительных средств, включая повышенный риск развития побочных действия для желудочно-кишечного тракта и повышенный клиренс салицилатов; фенитоина, включая повышения или понижения в уровне фенитоина, изменение контроля припадков; кожных проб, включая подавление реакций на кожные пробы; талидомида, включая токсический эпидермальный некролиз; и вакцин, включая сниженный ответ на токсоиды, и живых или инактивированных вакцин из-за ингибирования ответа антител или потенцирования репликации некоторых организмов, содержащихся в живых аттенуированных вакцинах). Таким образом, здесь представлены способы лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциируемых с глюкокортикоидным рецептором, включающие введение конъюгата Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V пациенту с таким заболеванием, нарушением или состоянием, при которых побочные действия, ассоциируемые с введением свободной стероидной нагрузки указанного конъюгата, уменьшаются. Более того, здесь представлены способы доставки соединения Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V в клетку, включающие воздействие на указанную клетку белковым конъюгатом соединения Формул I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV и/или V, когда белковый конъюгат содержит антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которые связываются с поверхностным антигеном указанной клетки.

[00328] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которые выбираются из группы, состоящей из иммунологического заболевания, аутоиммунного заболевания, воспаления, астмы или воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита.

[00329] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния посредством направленного воздействия на антиген, например, экспрессирующийся на клеточной поверхности антиген, в случае чего доставка стероида может обеспечить терапевтическую пользу, включающий введение описанных здесь конъюгатов. В некоторых вариантах осуществления таким антигеном является AXL, BAFFR, BCMA, компоненты BCR–списка, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD47, CD46, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70,

CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC–205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA class II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, Integrins, LAG3, LIFR, MAG/Siglec–4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec–1, Siglec–10, Siglec–5, Siglec–6, Siglec–7, Siglec–8, Siglec–9, SIRPA, SLAMF7, TACI, компоненты TCR–списка/assoc, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4 или VTCN1. В некоторых вариантах осуществления таким антигеном является IL2R–γ.

[00330] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которые выбираются из иммунологического заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, дерматологического заболевания или заболевания желудочно-кишечного тракта.

[00331] В некоторых примерах таким заболеванием является болезнь Крона, язвенный колит, синдром Кушинга, недостаточность надпочечников или врожденная гиперплазия надпочечников.

[00332] В некоторых примерах таким заболеванием является воспаление, астма или воспалительное заболевание кишечника.

[00333] В некоторых примерах таким заболеванием являются аутоиммунные заболевания, которые выбираются из множественного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, псориаза или экземы.

[00334] В некоторых примерах здесь представлен способ уменьшения или снижения интенсивности побочных действий химиотерапии, при этом такой способ включает введение пациенту с указанным заболеванием терапевтически эффективного количества описанного здесь соединения или композиции.

[00335] В некоторых примерах здесь представлен способ уменьшения или снижения интенсивности побочных действий иммуносуппрессивной терапии, при этом такой способ включает введение пациенту с указанным заболеванием терапевтически эффективного количества описанного здесь соединения или композиции.

[00336] В некоторых примерах здесь представлен способ лечения рака, при этом такой способ включает введение пациенту с указанным заболеванием терапевтически эффективного количества описанного здесь соединения или композиции. В некоторых примерах такой рак выбирается из острого лимфобластического лейкоза, хронического лимфобластического лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ) или множественной миеломы, а также других.

[00337] В некоторых примерах здесь представлены способы лечения или предотвращения любого заболевания, нарушения или состояния, реагирующих на модуляцию сигнализации LXR. В некоторых примерах такое заболевание или нарушение ассоциируется с функцией LXR, полиморфизмами LXR, агонистической активностью LXR или антагонистической активностью LXR. В некоторых примерах здесь представлен способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, которые выбираются из группы, состоящей из пролиферативного нарушения, нейродегенеративного заболевания, иммунологического заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, дерматологического заболевания, нарушения метаболизма, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания желудочно-кишечного тракта.

[00338] Таким пролиферативным нарушением может быть любое пролиферативное нарушение, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления пролиферативные нарушения включают, без ограничений, онкологические заболевания, при этом таким онкологическим заболеванием может быть любой рак, известный специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения меланомы. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения метастатической меланомы. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения рака легких. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения рака легких с резистентностью к ингибитору тирозинкиназы EGFR. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения рака полости рта. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения плоскоклеточной карциномы полости рта. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения рака простаты. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения лимфомы Ходжкина. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения рака молочной железы.

[00339] Таким нейродегенеративным заболеванием может быть любое нейродегенеративное заболевание, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения болезни Альцгеймера. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения болезни Паркинсона. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения болезни Хантингтона. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения амиотрофического латерального склероза. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения экспрессии гена миелина. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения состояний, заболеваний или нарушений миелинизации и ремиелинизации.

[00340] Таким иммунологическим заболеванием может быть любое иммунологическое заболевание, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения воспалительного заболевания кишечника. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения язвенного колита. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения болезни Крона.

[00341] Таким воспалительным заболеванием может быть любое воспалительное заболевание, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения артрита. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения ревматоидного артрита.

[00342] Таким нарушением метаболизма может быть любое нарушение метаболизма, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления таким нарушением метаболизма является дислипидемия. Дислипидемия может быть любой дислипидемией, известной специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления дислипидемия выбирается из группы, состоящей из гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперлипопротеинемии, дефицита липопротеинов высокой плотности, дефицита ApoA-I и сердечно-сосудистого заболевания, такого как ишемическая болезнь сердца (включая, например, лечение и предотвращение стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти); атеросклероза (включая, например, лечение и профилактику атеросклероза); и рестеноз (включая, например, лечение

и профилактику атеросклеротических бляшек, которые развиваются вследствие медицинских процедур, таких как баллонная ангиопластика). В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения диабета.

[00343] Таким сердечно-сосудистым заболеванием может быть любое сердечно-сосудистое заболевание, известное специалистам в отрасли. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения атеросклероза. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения атеросклероза вследствие аномального процессинга в макрофагах. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения атеросклероза вследствие образования окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL), когда макрофаги не могут обеспечить процессинг oxLDL. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения ишемической болезни сердца. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения инсульта. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения гипертензивной болезни сердца. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения аневризмы аорты. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения эндокардита. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения заболевания периферических артерий. В определенных вариантах осуществления здесь представлены способы лечения или предотвращения комбинаций любого из заболеваний, представленных в данном пункте.

[00344] В некоторых примерах здесь представлен способ модуляции функции ядерного рецептора. В качестве неограниченного примера, такая функция может выбираться из экспрессии/секреции медиаторов воспаления (например, цитокинов, хемокинов), регуляции холестерина, поступления холестерина, выделения холестерина, окисления холестерина, миграции, хемотаксиса, апоптоза и некроза, воспалительной активности, регуляции липидов, апоптоза, миграции, хемотаксиса, транскрипции генов и экспрессии белков.

ПРИМЕРЫ

[00345] Здесь представлены новые соединения-стероиды и LXR-модуляторы, пролекарства или нагрузки, их белковые конъюгаты и способы лечения заболеваний,

нарушений и состояний, включающие введение соединений-стероидов и LXR-модуляторов, пролекарств или нагрузок и конъюгатов.

Таблица 1. Перечень агонистов гидроксил-глюкокортикоидных рецепторов

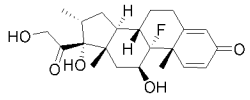
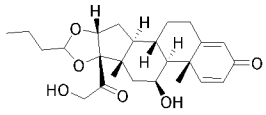
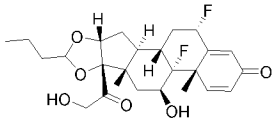
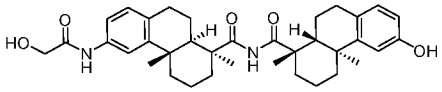
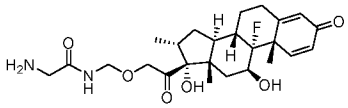
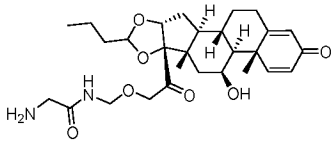
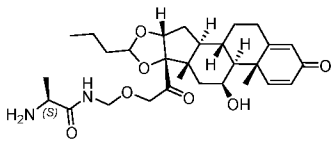
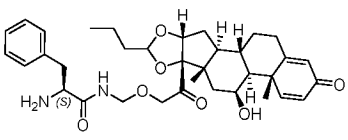
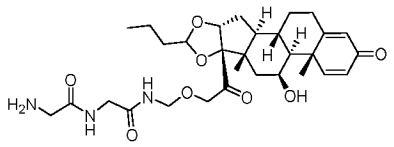
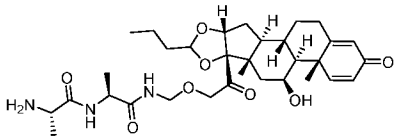
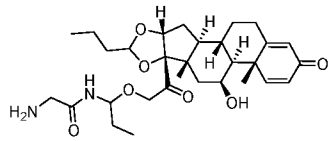
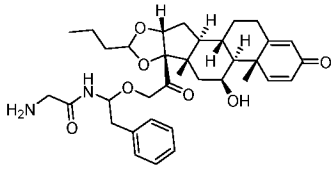
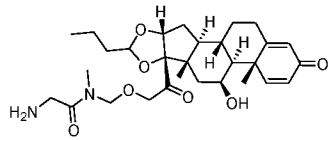
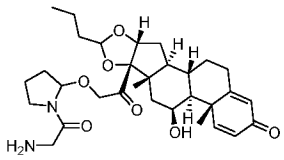
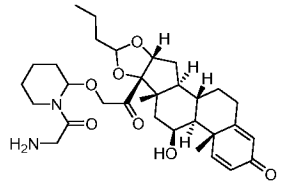
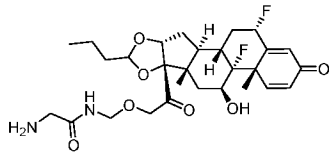
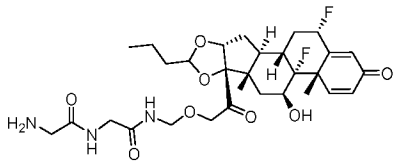
№ лекарственного средства/нагрузки	Название лекарственного средства/нагрузки	Структура	cLogP
I	Дексаметазон		1.68
II	Будесонид		2.73
III	6,11-2F-будесонид		2.44
IV	LXR агонист		6.53

Таблица 2а. Перечень N-C-O-стероидных пролекарств

№ соед.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Структура
PI	1	H	H	H	**I (Dex)**	
PII-1	1	H	H	H	**II (Bud)**	
PII-2	1	Me	H	H	**II (Bud)**	
PII-3	1	Bn	H	H	**II (Bud)**	

№ соед.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Структура
PII-4	2	H	H	H	**II (Bud)**	
PII-5	2	Me	H	H	**II (Bud)**	
PII-6	1	H	H	Et	**II (Bud)**	
PII-7	1	H	H	Bn	**II (Bud)**	
PII-8	1	H	Me	H	**II (Bud)**	
PII-9	1	H			**II (Bud)**	
PII-10	1	H			**II (Bud)**	
PIII-1	1	H	H	H	**III**	
PIII-4	2	H	H	H	**III**	

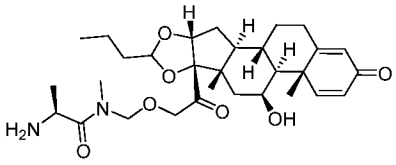
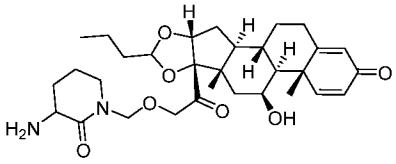
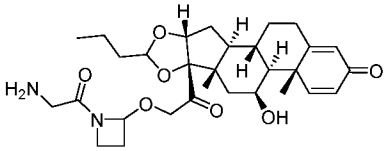
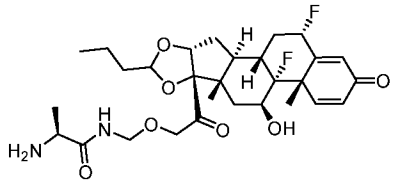
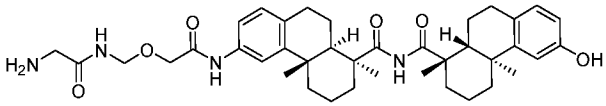
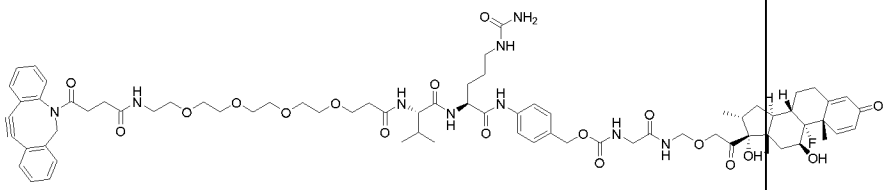
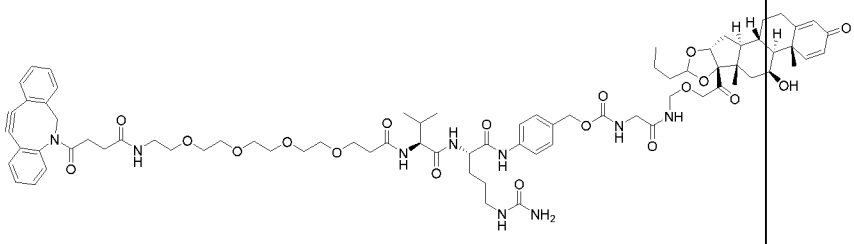
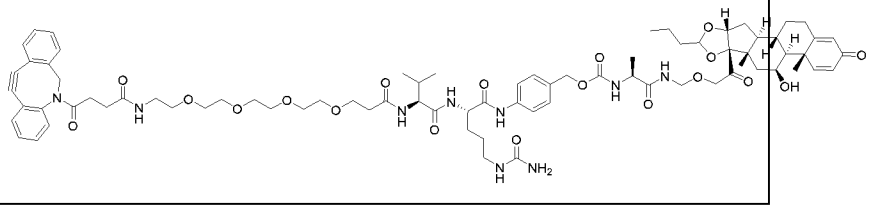
№ соед.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Структура
PII-11	1	Me	Me	H	**II (Bud)**	
PII-12	1			H	**II (Bud)**	
PII-13	1	H			**II (Bud)**	
PIII-5	1	Me	H	H	**III**	
PIV	1	H	H	H	**IV**	

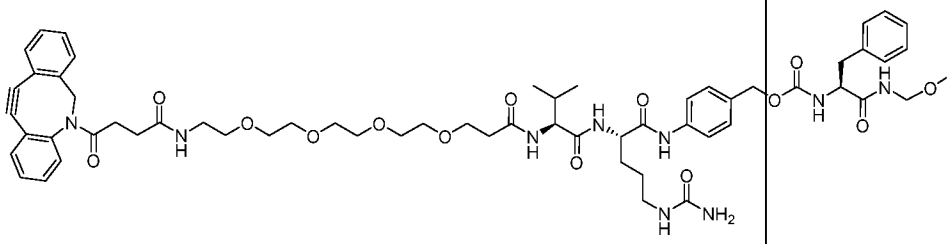
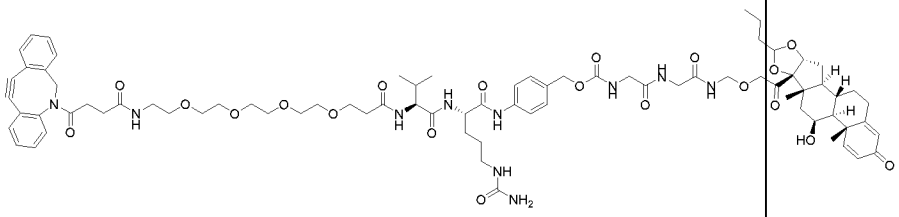
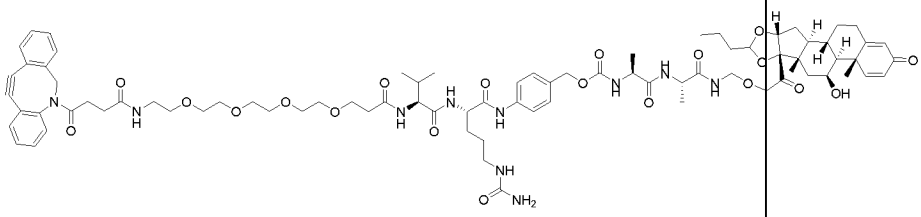
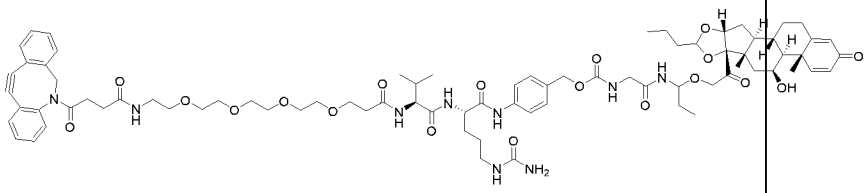
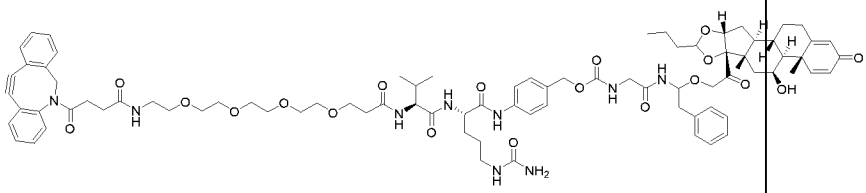
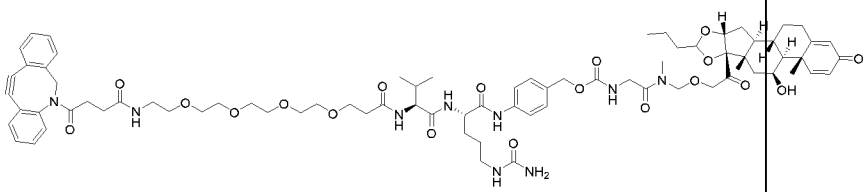
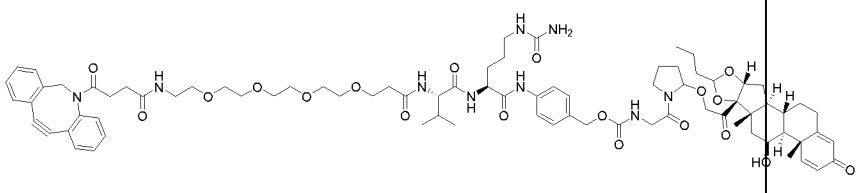
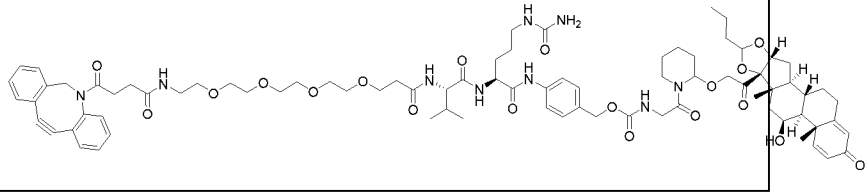
Таблица 2b. Свойства N-C-O-стероидных пролекарств

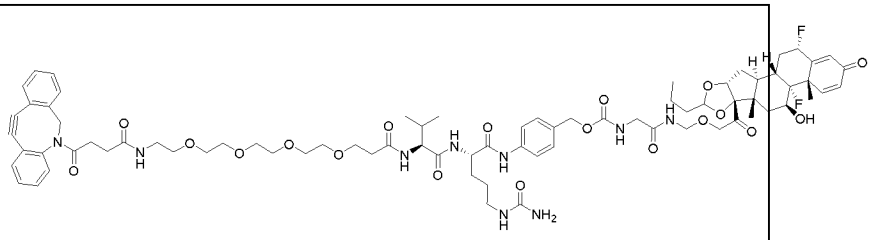
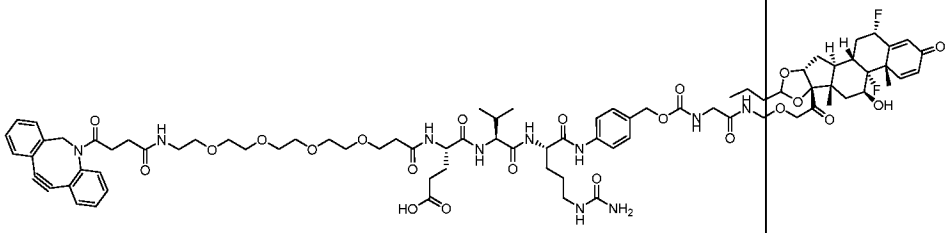
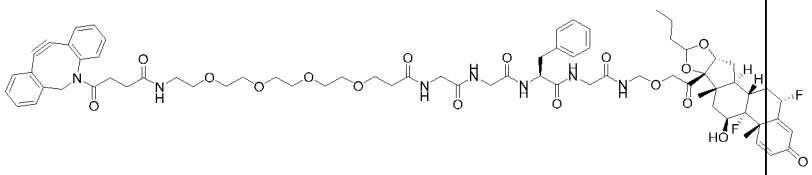
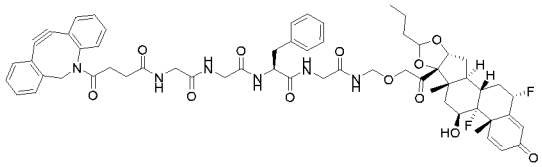
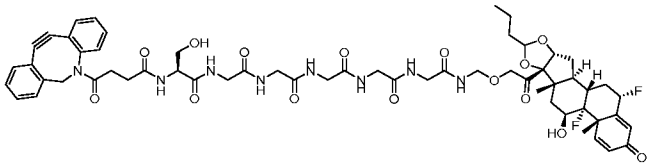
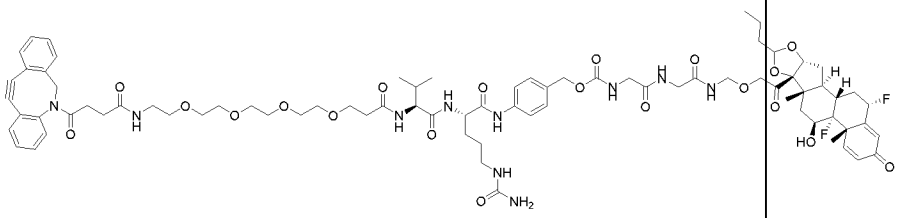
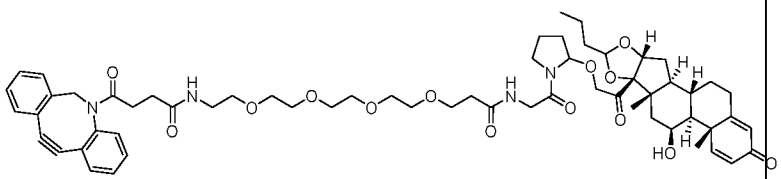
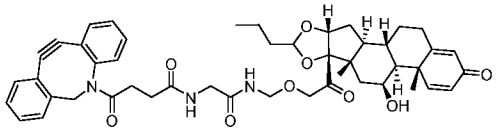
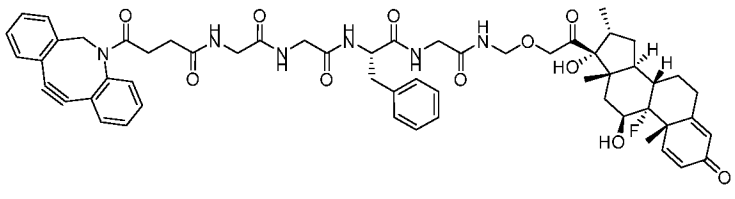
№ соед.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	cLogP	МФ	МВ	ВЭЖХ	
									Чистота (%)	Rt (мин)
PI	1	H	H	H	**I (Dex)**	0.53	$C_{25}H_{35}FN_2O_6$	478.6	99	5.42 (A)
PII-1	1	H	H	H	**II (Bud)**	1.58	$C_{28}H_{40}N_2O_7$	516.6	96	7.55 (B)
PII-2	1	Me	H	H	**II (Bud)**	2.15	$C_{29}H_{42}N_2O_7$	530.7	96	7.40 (B)
PII-3	1	Bn	H	H	**II (Bud)**	3.81	$C_{35}H_{46}N_2O_7$	606.8	99	8.39 (B)
PII-4	2	H	H	H	**II (Bud)**	0.48	$C_{30}H_{43}N_3O_8$	573.7	98	6.90 (B)
PII-5	2	Me	H	H	**II (Bud)**	1.62	$C_{32}H_{47}N_3O_8$	601.7	>99	7.25 (B)
PII-6	1	H	H	Et	**II (Bud)**	2.45	$C_{30}H_{44}N_2O_7$	544.7	95	7.96, 8.15 (B)
PII-7	1	H	H	Bn	**II (Bud)**	3.59	$C_{35}H_{46}N_2O_7$	606.7	99	8.49, 8.66 (B)

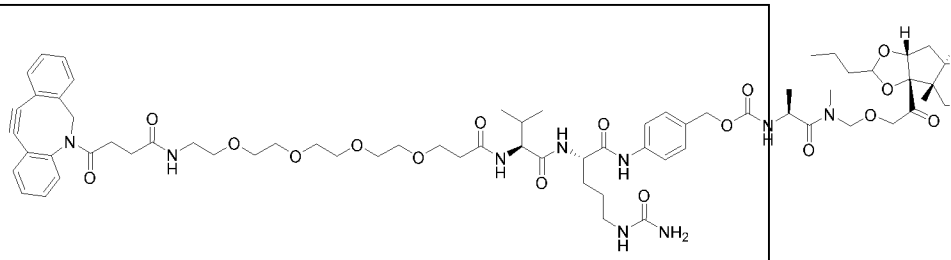
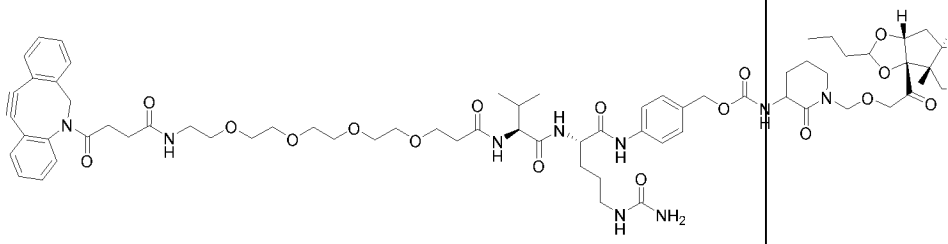
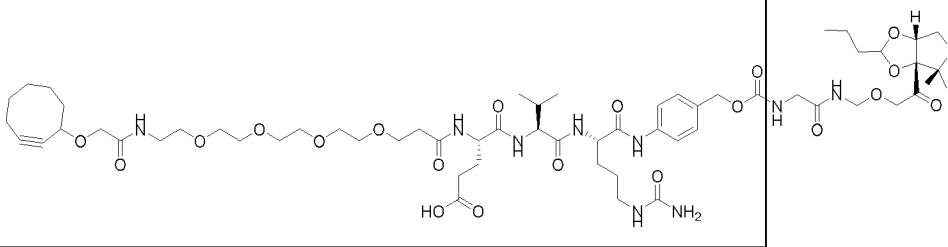
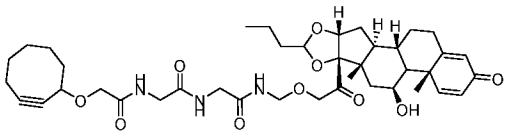
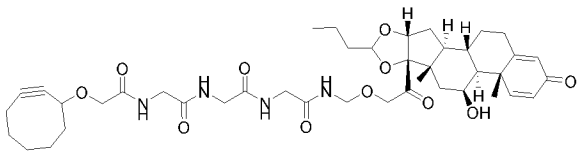
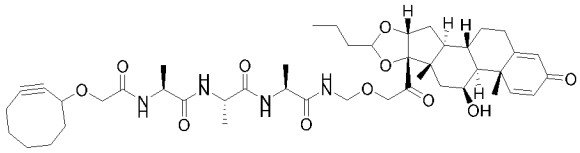
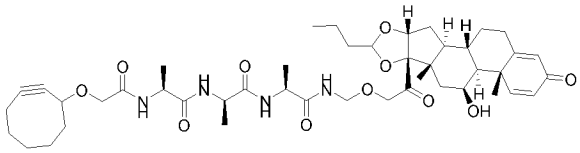
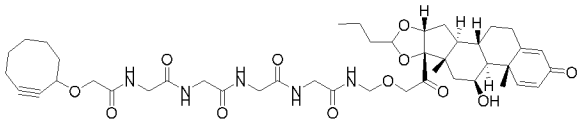
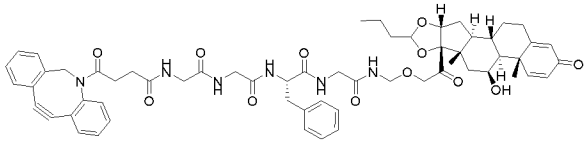
№ соед.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	cLogP	МФ	МВ	ВЭЖХ	
									Чистота (%)	Rt (мин)
PII-8	1	H	Me	H	**II (Bud)**	1.81	$C_{29}H_{42}N_2O_7$	530.7	>99	7.42 (B)
PII-9	1	H			**II (Bud)**	2.20	$C_{31}H_{44}N_2O_7$	556.7	>99	7.87 (B)
PII-10	1	H			**II (Bud)**	2.65	$C_{32}H_{46}N_2O_7$	570.7		
PIII-1	1	H	H	H	**III**	1.29	$C_{28}H_{38}F_2N_2O_7$	552.6	99	6.97 (B)
PIII-4	2	H	H	H	**III**	0.18	$C_{30}H_{41}F_2N_3O_8$	609.7	99	6.95 (B)
PII-11	1	Me	Me	H	**II (Bud)**	2.38	$C_{30}H_{44}N_2O_7$	544.7	>99	7.62 (B)
PII-12	1			H	**II (Bud)**	2.43	$C_{31}H_{44}N_2O_7$	556.7	>99	8.05, 8.12 (B)
PII-13	1	H			**II (Bud)**	2.65	$C_{32}H_{46}N_2O_7$	570.7	99	9.93 (B)
PIII-5	1	Me	H	H	**III**	1.86	$C_{29}H_{40}F_2N_2O_7$	566.6		
PIV	1	H	H	H	**IV**	5.25	$C_{39}H_{52}N_4O_6$	672.9	99	7.83 (B)

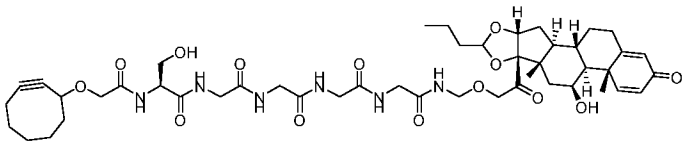
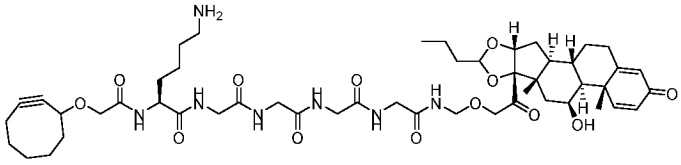
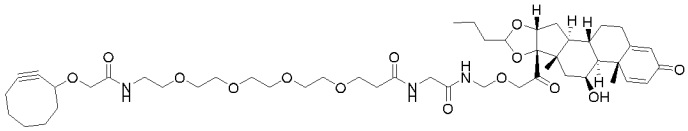
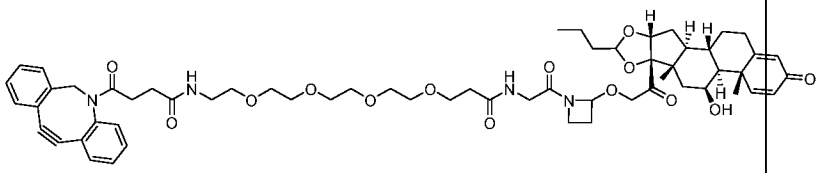
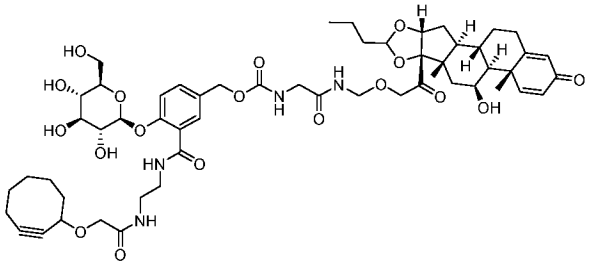
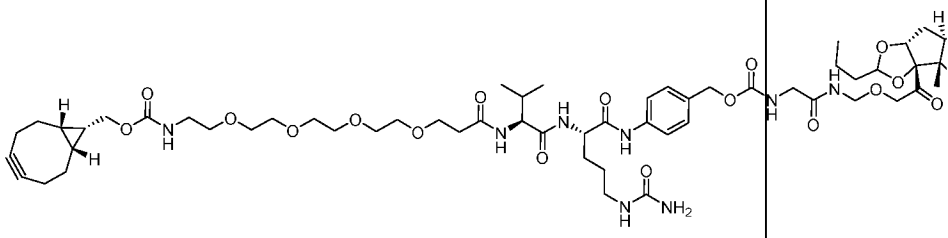
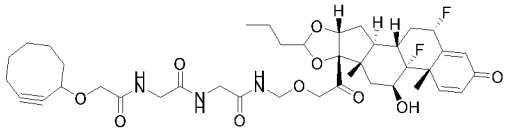
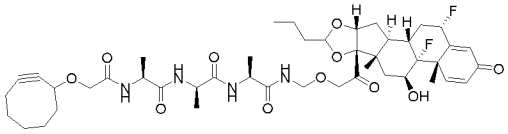
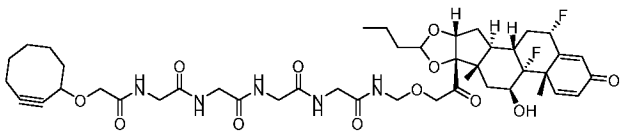
Таблица 3a. Перечень линкер-N-C-O-стероидных пролекарств

№ соед.	P	Название	Структуры
L1-PI	**PI**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	
L1-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	
L1-PII-2	**PII-2**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	

L1-PII-3	**PII-3**	DIBAC-PEG$_4$-vcPAB-F-NHCH$_2$-**Bud**	
L1-PII-4	**PII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	
L1-PII-5	**PII-5**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	
L1-PII-6	**PII-6**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	
L1-PII-7	**PII-7**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	
L1-PII-8	**PII-8**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	
L1-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	
L1-PII-10	**PII-10**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-10**	

L1-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-1**	
L2-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-Glu-vcPAB-**PIII-1**	
L3-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	
L4-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-GGF-**PIII-1**	
L5-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	
L1-PIII-4	**PIII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	
L6-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	
L7-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-**PII-1**	
L4-PI	**PI**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Dex**	

L1-PII-11	**PII-11**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-A-$NMeCH_2$-**Bud**	
L1-PII-12	**PII-12**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-амино-пиперидинон-CH_2-**Bud**	
L8-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-EvcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	
L9-PII-1	**PII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**Bud**	
L10-PII-1	**PII-1**	COT-GGG-$NHCH_2$-**Bud**	
L11-PII-2	**PII-2**	COT-AAA-$NHCH_2$-**Bud**	
L12-PII-2	**PII-2**	COT-A^{d}AA-$NHCH_2$-**Bud**	
L13-PII-1	**PII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**Bud**	
L14-PII-1	**PII-1**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Bud**	

L15-PII-1	**PII-1**	COT-SGGGG-NHCH$_2$-**Bud**	
L16-PII-1	**PII-1**	COT-KGGGG-NHCH$_2$-**Bud**	
L17-PII-1	**PII-1**	COT-PEG$_4$-G-NHCH$_2$-**Bud**	
L6-PII-13	**PII-13**	DIBAC-PEG$_4$-G-азетидин-**Bud**	
L18-PII-1	**PII-1**	COT-EDA-(GLC)PAB-G-NHCH$_2$-**Bud**	
L19-PIII-1	**PIII-1**	BCN-PEG$_4$-vcPAB-G-NHCH$_2$-**III**	
L9-PIII-1	**PIII-1**	COT-GG-NHCH$_2$-**III**	
L12-PIII-5	**PIII-5**	COT-A^{d}AA-NHCH$_2$-**III**	
L13-PIII-1	**PIII-1**	COT-GGGG-NHCH$_2$-**III**	

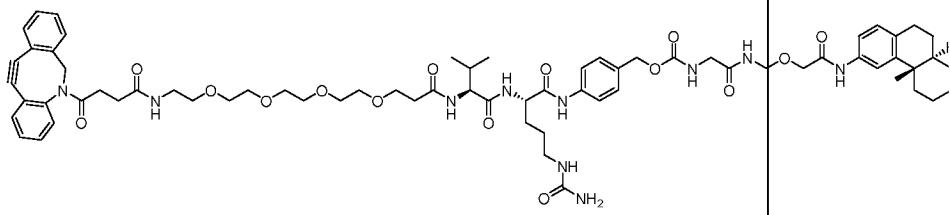
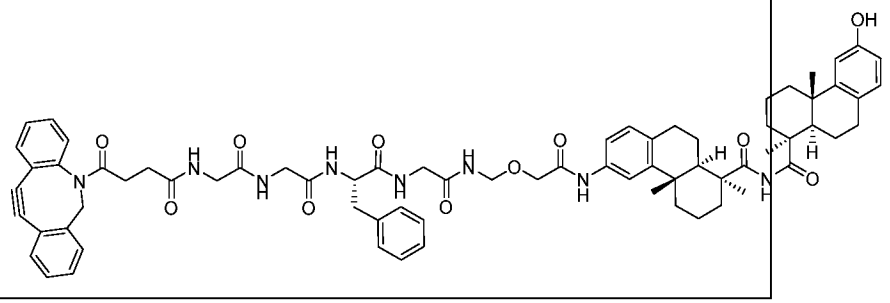
L1-PIV	**PIV**	DIBAC-PEG$_4$-vcPAB-G-NHCH$_2$-**IV**	
L14-PIV	**PIV**	DIBAC-GGFG-NHCH$_2$-**IV**	

Таблица 3b. Свойства линкер-N-C-O-глюкокортикоидов

№ соед.	P	Название	cLogP	МФ	МВ	ВЭЖХ	
						Чистота (%)	Rt (мин)[1]
L1-PI	**PI**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	2.60	$C_{74}H_{96}FN_9O_{18}$	1418.6	97	7.71
L1-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	3.65	$C_{77}H_{101}N_9O_{19}$	1456.7	96	8.07
L1-PII-2	**PII-2**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	4.22	$C_{78}H_{103}N_9O_{19}$	1470.7	95	8.27
L1-PII-3	**PII-3**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-3**	5.87	$C_{84}H_{107}N_9O_{19}$	1546.8	96	8.70
L1-PII-4	**PII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	2.54	$C_{79}H_{104}N_{10}O_{20}$	1513.8	98	7.94
L1-PII-5	**PII-5**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	3.68	$C_{81}H_{108}N_{10}O_{20}$	1541.8	>99	8.15
L1-PII-6	**PII-6**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	4.51	$C_{79}H_{105}N_9O_{19}$	1484.8	>99	8.61, 8.71
L1-PII-7	**PII-7**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	5.65	$C_{84}H_{107}N_9O_{19}$	1546.8	97	8.89, 8.96
L1-PII-8	**PII-8**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	3.87	$C_{78}H_{103}N_9O_{19}$	1470.7	>99	8.41
L1-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	4.26	$C_{80}H_{105}N_9O_{19}$	1496.8	>99	8.78
L1-PII-10	**PII-10**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-10**	4.71	$C_{81}H_{107}N_9O_{19}$	1510.8		
L1-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-1**	3.35	$C_{77}H_{99}F_2N_9O_{19}$	1492.7	>99	7.99
L2-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-Glu-vcPAB-**PIII-1**	1.98	$C_{82}H_{106}F_2N_{10}O_{22}$	1621.8	97	7.23
L3-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	1.96	$C_{71}H_{87}F_2N_7O_{17}$	1348.5	97	8.57
L4-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-GGF-**PIII-1**	3.01	$C_{60}H_{66}F_2N_6O_{12}$	1101.2	96	9.08
L5-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	-1.90	$C_{58}H_{68}F_2N_8O_{15}$	1155.2	>99	7.78
L1-PIII-4	**PIII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	2.25	$C_{79}H_{102}F_2N_{10}O_{20}$	1549.7	98	7.94
L6-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	3.96	$C_{61}H_{78}N_4O_{14}$	1091.3	99	9.04
L7-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-**PII-1**	4.40	$C_{47}H_{53}N_3O_9$	804.0	98	9.30, 9.49
L4-PI	**PI**	DIBAC-GGFG-NHCH$_2$-**Dex**	2.26	$C_{57}H_{63}FN_6O_{11}$	1027.2	>99	8.24
L1-PII-11	**PII-11**	DIBAC-PEG$_4$-vcPAB-A-NMeCH$_2$-**Bud**	4.44	$C_{79}H_{105}N_9O_{19}$	1484.8	98	8.23

L1-PII-12	**PII-12**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-амино-пиперидинон-CH_2-**Bud**	4.49	$C_{80}H_{105}N_9O_{19}$	1496.8		8.57
L8-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-EvcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	2.02	$C_{73}H_{107}N_9O_{22}$	1462.7	99	6.73
L9-PII-1	**PII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**Bud**	2.55	$C_{40}H_{55}N_3O_{10}$	737.9	99	8.45
L10-PII-1	**PII-1**	COT-GGG-$NHCH_2$-**Bud**	1.45	$C_{42}H_{58}N_4O_{11}$	794.9	>99	7.96
L11-PII-2	**PII-2**	COT-AAA-$NHCH_2$-**Bud**	3.15	$C_{45}H_{64}N_4O_{11}$	837.0	>99	8.36, 8.40
L12-PII-2	**PII-2**	COT-A[d]AA-$NHCH_2$-**Bud**	3.15	$C_{45}H_{64}N_4O_{11}$	837.0	>99	8.21, 8.24
L13-PII-1	**PII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**Bud**	0.34	$C_{44}H_{61}N_5O_{12}$	852.0	99	7.86
L14-PII-1	**PII-1**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Bud**	3.31	$C_{60}H_{68}N_6O_{12}$	1065.2	>99	8.97
L15-PII-1	**PII-1**	COT-SGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	-1.24	$C_{47}H_{66}N_6O_{14}$	939.1	98	7.56
L16-PII-1	**PII-1**	COT-KGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	-0.53	$C_{50}H_{73}N_7O_{13}$	980.2	99	6.57
L17-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-G-$NHCH_2$-**Bud**	2.60	$C_{49}H_{73}N_3O_{14}$	928.1	>99	8.73
L6-PII-13	**PII-13**	DIBAC-PEG_4-G- азетидин-**Bud**	3.88	$C_{60}H_{76}N_4O_{14}$	1077.3	>99	10.01
L18-PII-1	**PII-1**	COT-EDA-(GLC)PAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	1.53	$C_{55}H_{74}N_4O_{18}$	1079.2		8.39
L19-PIII-1	**PIII-1**	BCN-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**III**	3.23	$C_{69}H_{98}F_2N_8O_{19}$	1381.6	>99	8.04
L9-PIII-1	**PIII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**III**	2.26	$C_{40}H_{53}F_2N_3O_{10}$	773.9	>99	9.52
L12-PIII-5	**PIII-5**	COT-A[d]AA-$NHCH_2$-**III**	2.86	$C_{45}H_{62}F_2N_4O_{11}$	873.0	97	8.31
L13-PIII-1	**PIII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**III**	0.05	$C_{44}H_{59}F_2N_5O_{12}$	888.0	>99	7.90
L1-PIV	**PIV**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**IV**	4.33	$C_{71}H_{97}N_9O_{15}$	1316.6	97	8.38
L14-PIV	**PIV**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**IV**	7.10	$C_{71}H_{80}N_8O_{11}$	1221.4	>99	8.88

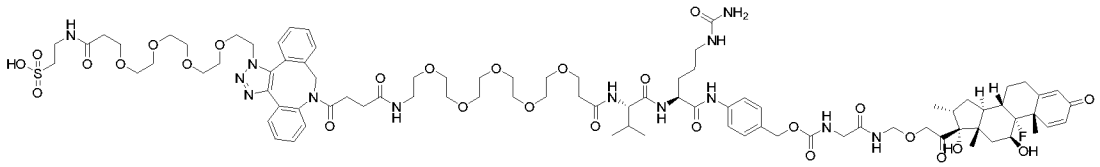
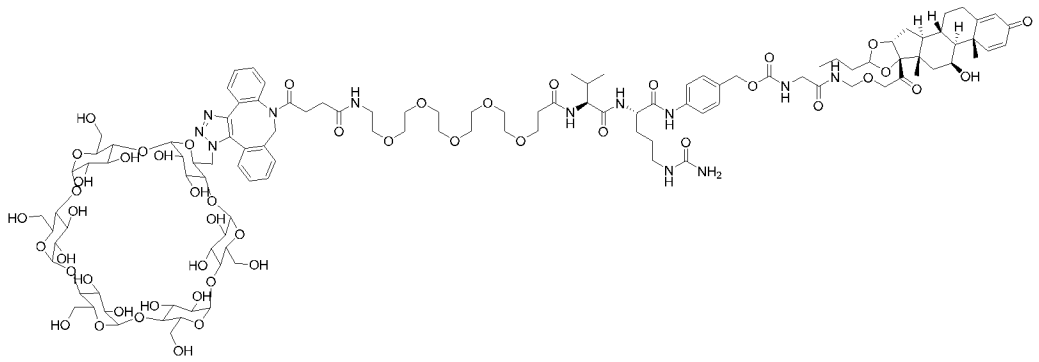
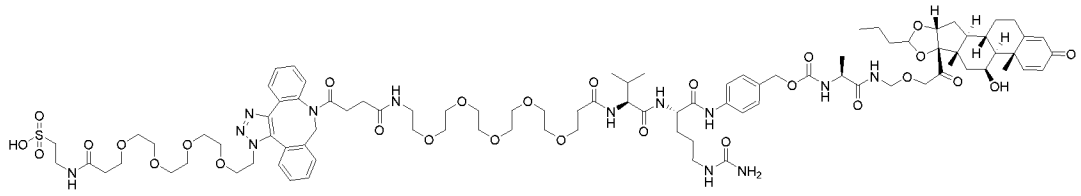
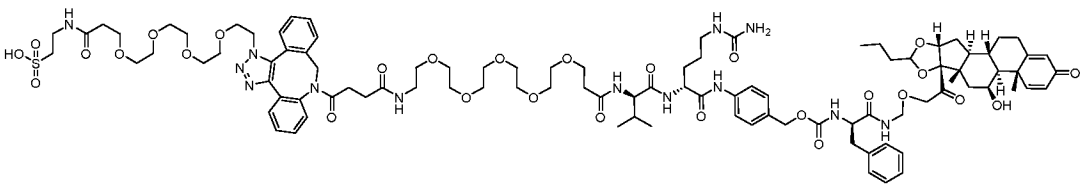
1. Все линкер-нагрузки проанализировали при ВЭЖХ с применением метода B; для соединений, содержащих два хиральных центра, при ЖХМС наблюдались два репрезентативных пика.

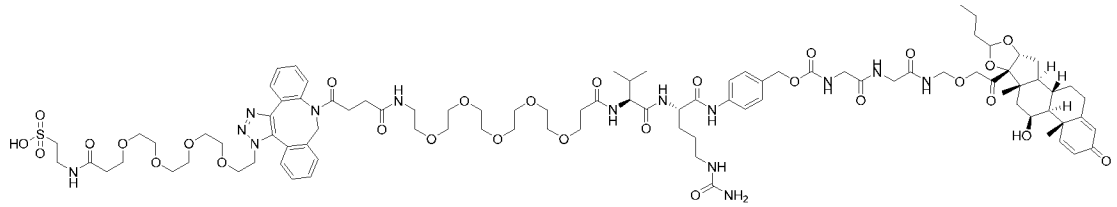
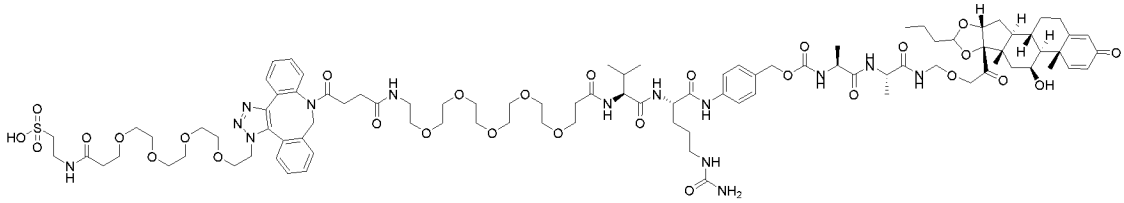
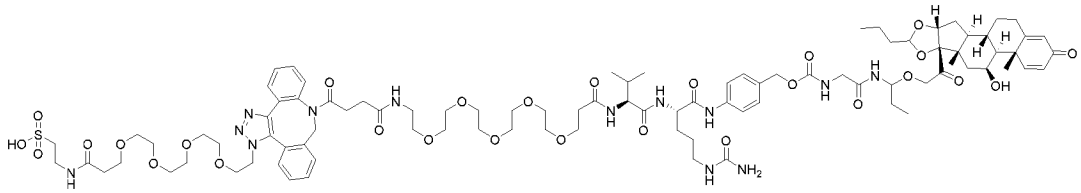
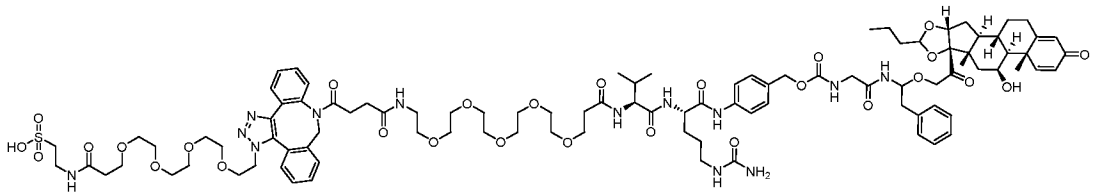
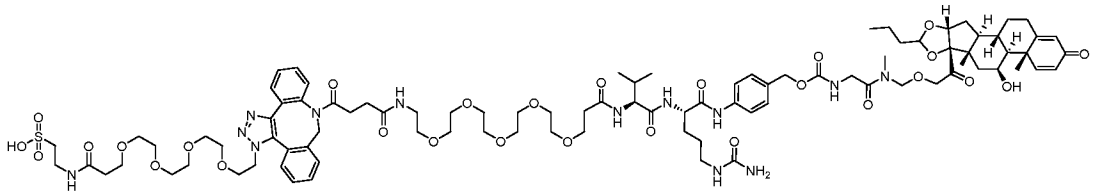
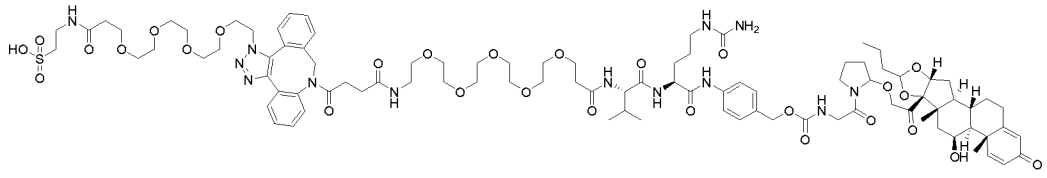
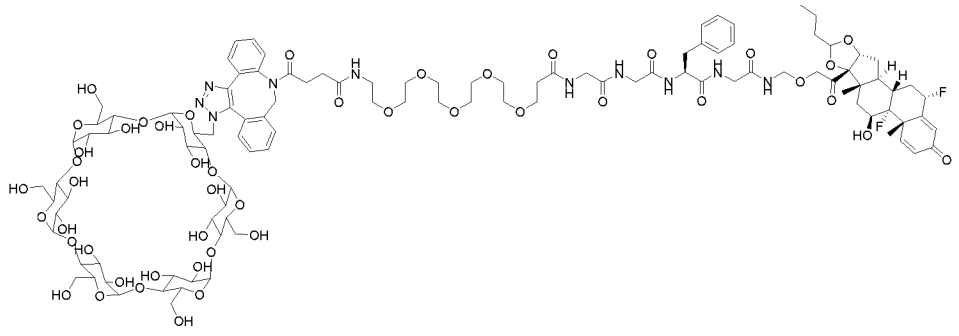
Таблица 3c. Расщепление линкер-N-C-O-глюкокортикоидов

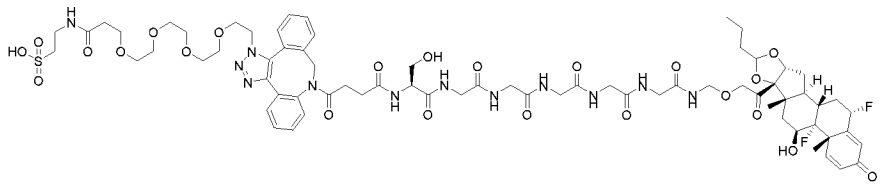
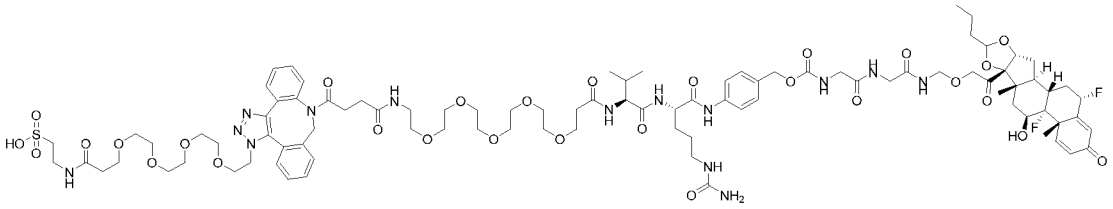
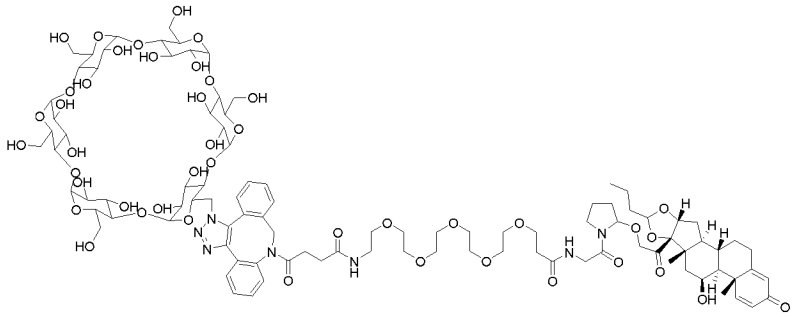
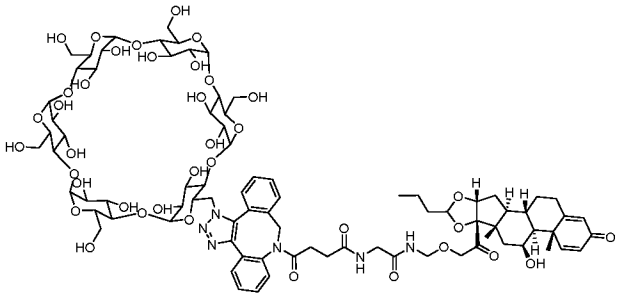
Охлажденные линкер-нагрузки	Азиды	Линкер-нагрузки	ВЭЖХ Rt (мин)	м/з	Растворимость (мг/мл)
Q1L1-PI	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	1.74 (B) [ЖХМС]	712.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q2L1-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	6.76 (B)	819.0 (M/3+H)	>1
Q1L1-PII-2	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	6.83 (B)	623.8 (M/3+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-3	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-3**	7.21 (B)	757.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-4	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	6.65 (B)	741.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-5	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	6.82 (B)	755.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-6	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	6.99, 7.05 (B)	726.7 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-7	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	8.21, 8.27 (B)	648.0 (M/3+H), 758.0 [(M-Bud)/2+H]	>1

Q1L1-PII-8	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	6.92 (B)	935.0 (M/2+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-9	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	7.03 (B)	732.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PIII-4	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	6.68 (B)	741.4 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q2L3-PIII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	6.88 (B)	940.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L5-PIII-1	таурин-PEG4-азид	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	6.24 (B)	1087.3 (M-Bud)	>1
Q2L6-PII-9	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	6.94 (B)	1067.6 (M/2+Na),	>1
Q2L7-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-**PII-1**	6.74 (B)	901.7 (M/2+H)	>1

Таблица 3d. Структуры охлажденных линкер-N-C-O-глюкокортикоидов

№ ОЛН	**Структуры**
Q1L1-PI	
Q2L1-PII-1	
Q1L1-PII-2	
Q1L1-PII-3	

Q1L1-PII-4	
Q1L1-PII-5	
Q1L1-PII-6	
Q1L1-PII-7	
Q1L1-PII-8	
Q1L1-PII-9	
Q2L3-PIII-1	

Q1L5-PIII-1	
Q1L1-PIII-4	
Q2L6-PII-9	
Q2L7-PII-1	

Сокращения

ADC	Конъюгат антитело-лекарственное средство
Англикозилированное антитело	Антитело, у которого не гликанов
Вод.	Водный
Boc	*N–трет*–бутоксикарбонил
BupH	Продукт Thermo Scientific № 28372, содержащий 100 мМ фосфата натрия и 150 мМ хлорида натрия, без калия, с откорректированным pH от 7.2 до 7.6–7.8 MQ, если не указано иное.
COT	Циклооктинол
CD	Циклодекстрин
Da (Да)	Дальтон
Отношение DAR	Отношение лекарственное средство-антитело
DCM	Дихлорметан
DIBAC	Дибенз[b,f]азоцин, 11,12-дидегидро-5,6-дигидро-

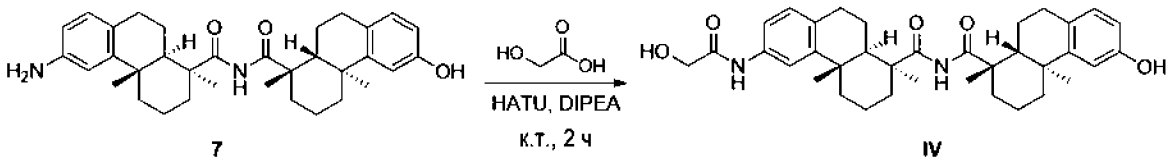
ADC	Конъюгат антитело-лекарственное средство
DIBAC-Suc	Дибенз[b,f]азоцин-5(6H)-бутановая кислота, 11,12-дидегидро
DIBACT	3H–бензо[c]–1,2,3–триазоло[4,5–e][1]бензазоцин, 8,9–дигидро–
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EC	Комиссия по ферментам
ELSD	Испарительный детектор светорассеяния
Эквив.	Эквивалент
ESI (ИЭР)	Ионизация электрораспылением
г	грамм
HATU	2–(7–аза–1H–бензотриазол–1–ил)–1,1,3,3–тетраметилурония гексафторфосфат
HC	Тяжелая цепь иммуноглобулина
HEK	Клетки эмбриональных почек человека
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч или час	часов
LC	Легкая цепь иммуноглобулина
ЖХ	Жидкостная хроматография
MALDI	Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация
мг	миллиграмм
мин	минут
мл	миллилитров
mmh	myc–myc–гексагистидиновая метка
мкл	микролитров
мМ	миллимолярный
мкМ	микромолярный
MC	Масс-спектрометрия
MSD (МСД)	Масс-селективный детектор
MB	Молекулярный вес
NHS	*N*–гидроксисукцинимид
нМ	наномолярный
NMR (ЯМР)	Ядерный магнитный резонанс
PAB	Пара–аминобензилокси(карбонил)
PBS	10 мМ натрий-фосфатный буфер и 150 мМ хлорид натрия
PBSg	10 мМ фосфат, 150 мМ хлорид натрия, 5% глицерин
PEG (ПЭГ)	Полиэтиленгликоль
ppm	Частей на миллион (химический сдвиг)
PPTS	пиридиния *p*-толуолсульфонат
RP (ОФ)	Обращенная фаза
КТ или кт	комнатная температура
Нас.	насыщенный

ADC	Конъюгат антитело-лекарственное средство
SDS-PAGE	Электрофорез белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия
SEC	Эксклюзионная хроматография
Suc	Янтарная кислота
TCEP	Трис(2–карбоксиэтил)фосфингидрохлорид
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
TG	Трансглутаминаза
THF	Тетрагидрофуран
TOF	Время пролета
UPLC (СЭЖХ)	Сверхэффективная жидкостная хроматография
UV (УФ)	Ультрафиолетовый
VC	валин-цитруллин

Синтез лекарственного средства/нагрузки D*-OH

[00346] Дексаметазон **I** и будесонид **II** представляет собой коммерчески доступные стероидные лекарственные средства (**D***-OH). О 6,11-2F-будесониде **III** сообщается в WO 2018/213077 A1. LXR агонист **IV** синтезировали из LXR агониста 7 (о LXR агонисте 7 **сообщается** в WO 2018/213077 A1 и WO 2018/213082 A1), что показано далее.

[00347] **(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-(2-гидроксиацетамидо)-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбоксамид (IV)**



7 IV

[00348] К раствору 7 (10 мг, 19 мкмоль, см. WO 2018213082 A1) в DMF (2 мл) добавили HATU (14 мг, 38 мкмоль) и DIPEA (9.8 мг, 76 мкмоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут и затем добавили гликолевую кислоту (1.7 мг, 23 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **IV** (5.7 мг, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 587 $(M + 1)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.46 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.8 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.3 Гц, 1H), 5.64 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 3.94 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 2.93-2.66

(m, 4H), 2.37-2.06 (m, 6H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

[00349] Большинство нагрузок синтезировали в соответствии с ФИГ.1, за исключением нагрузок **PII-9** ФИГ. 2 и ФИГ. 2A; и **PII-10** ФИГ. 2. Промежуточные соединения **5a** и **6a** синтезировали в соответствии с описанием в WO 2015/155998 A1.

ФИГ. 1 Исходные дипептиды 3a-h

3a: Fmoc-Gly-Gly-OH, CAS: 35665-38-4

3b: Fmoc-Ala-Gly-OH, CAS: 116747-54-7

3c: Fmoc-Phe-Gly-OH, CAS: 169624-67-3

3d: Fmoc-Gly-Abu-OH, CAS: 2171191-91-4

3e: Fmoc-Gly-Phe-OH, CAS: 117370-45-3

3f: Fmoc-Gly-Sar-OH, CAS: 1499188-24-7

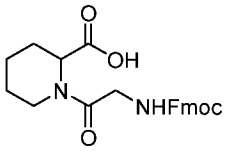
3g и **3j**: Fmoc-Gly-Pro-OH, CAS: 212651-48-4

3g1: Fmoc-Ala-Sar-OH, CAS: 2171221-36-4

3h1: Fmoc-(*R*,*S*)-3-амино-1-карбоксиметил-валеролактам, CAS: 209163-25-7

3i: Fmoc-Gly-2-азетидинкарбоновая кислота, 2171729-15-8

[00350] **1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетил)пиперидин-2-карбоновая кислота (3h, Fmoc-Gly-Pip-OH)**



К смеси пипеколиновой кислоты (0.59 г, 4.6 ммоль) и Fmoc-Gly-OSu (1.80 g, 4.6 ммоль) в DMF (10 мл) добавили DIPEA (1.8 g, 14 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **3h** (1.0 г, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 409 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 7.89 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.42 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 4.32-4.21 (m, 4H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H) ppm.

Синтез промежуточных соединений 4

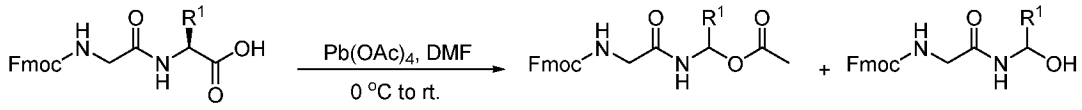
Общая процедура A для промежуточных соединений 4

[00351] К смеси пептида **3** (1.0 эквив.) в THF (30 мл на грамм **3**) и толуола (10 мл на грамм **3**) добавили пиридин (1.2 эквив.) и тетраацетат свинца (1.2 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 80 °C под контролем ЖХМС. После охлаждения до КТ смесь отфильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали *in vacuo* или сразу же разбавили этилацетатом. Органический раствор промыли водой и рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) и получили соединение **4** (выход 67-67%) в виде твердого вещества белого цвета.

Общая процедура B для промежуточных соединений 4

[00352] К смеси пептида **3** (1.0 эквив.) в сухом DMF (2 мл на грамм **3**) добавили тетраацетат свинца (1.2 эквив.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5-30 минут под контролем ЖХМС. Полученную смесь отфильтровали через целит и фильтрат разбавили этилацетатом, промыли водой и рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) и получили соединение **4** (выход 48-78%) в виде твердого вещества белого цвета.

Таблица 3e. Результаты промежуточных соединений 4 с разными R^1 заместителями

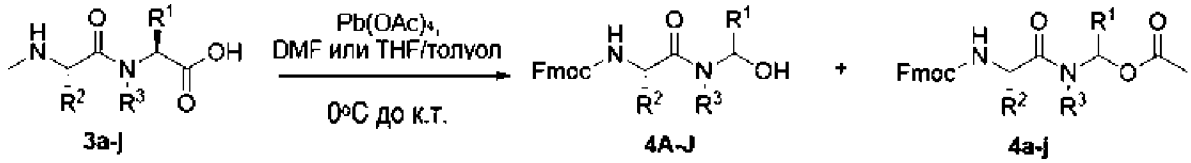


3 **4** **4'**

Вход	R^1	Сепарированный выход (%)	Время реакции (ч)	Содержание при ЖХМС (%)		
				Исходный материал 3	Побочный продукт 4'	Желаемый продукт 4
1	H	40	1	70	10	20
			5	30	20	**50**
2	Me	0	1	90	10	След
			5	0	>95	След
3	Et	Сырой*	1	10	40	**50**
			5	0	85	След
4	Bn	48	1	80	0	20
			5	10	10	**80**
5	Ph	0	1	0	75	0

* Ацетат легко гидролизовался во время очистки.

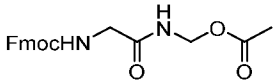
Таблица 4. Краткое описание синтеза промежуточных соединений 4



Вход	R^2	R^3	R^1	Сепарированный выход (%)	Время реакции (ч)	Содержание реакционной смеси при ЖХМС (%)		
						Исходный материал 3	Спирт 4A-J	Ацетат 4a-j
a/A	H	H	H	40	1	70	10	20
					5	30	20	**50**
				67	5	0	20	**70**
b/B	Me	H	H	78	1	0	0	**74**
c/C	Bn	H	H	30	0.5	0	0	**80**
d/D	H	H	Et	Сырой[1]	1	10	40	**50**
					5	0	85	След
e/E	H	H	Bn	48	1	80	0	20
					5	10	10	**80**
f/F	H	Me	H	19 (сырой)[1]	1	0	20	**70**
g/G	Me	Me	H	53	3	0	0	**66**
h/H			H	15	2	5	25	**47**
i/I	H			54	1	0	0	**69**
j/J	H			53[2]	4	0	**74**	0

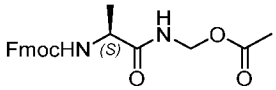
1. Ацетат легко гидролизовался и был загрязнен спиртом.
2. Выход спирта **4J**.

[00353] **(2-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)ацетамидо)метил ацетат (4a) (CAS: 1599440-06-8)**



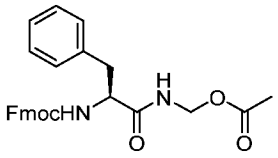
В соответствии с Общей процедурой A для Промежуточного соединения **4** или синтезом, о котором сообщается в *Tetrahedron* 74 (**2018**) 1951-1956, получили соединение **4a** (3.0 г, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 391 $(M + 23)^+$.

[00354] **[(2*S*)-2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}пропанамидо]метил ацетат (4b)**



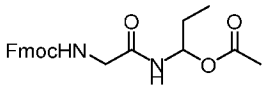
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили соединение **4b** (30 мг, выход 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 405 (M + 23)$^+$.

[00355] **[(2*S*)-2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}-3-фенилпропанамидо]метил ацетат (4c)**



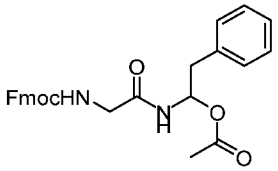
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили соединение **4c** (0.31 г, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 481 (M + 23)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 9.14 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.64 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 7.2, 2.8 Гц, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.00 (s, 3H) ppm.

[00356] **1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетамидо)пропил ацетат (4d)**



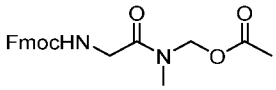
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4d** (0.35 г) и применили его на следующем этапе без очистки. ИЭР м/з: 419 (M + 23)$^+$.

[00357] **1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетамидо)-2-фенилэтил ацетат (4e)**



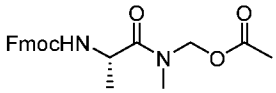
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили соединение **4e** (0.30 г, выход 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 481 (M + 23)$^+$.

[00358] **(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}-*N*-метилацетамидо)метил ацетат (4f)**



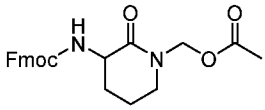
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4f** (0.40 г, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета, которое было загрязнено спиртом, продуктом гидролиза, после очистки. Смесь применили на следующем этапе без дальнейшей очистки. ИЭР м/з: 405 $(M + 23)^+$.

[00359] **[(2*S*)-2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}-*N*-метилпропанамидо]метил ацетат (4g)**



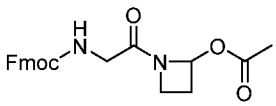
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4g** (0.44 г, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ. ИЭР м/з: 419 $(M + 23)^+$.

[00360] **(3-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}-2-оксопиперидин-1-ил)метил ацетат (4h)**



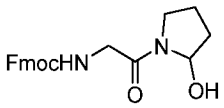
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4h** (0.10 г, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 431 $(M + 23)^+$.

[00361] **1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетил)азетидин-2-ил ацетат (4i)**



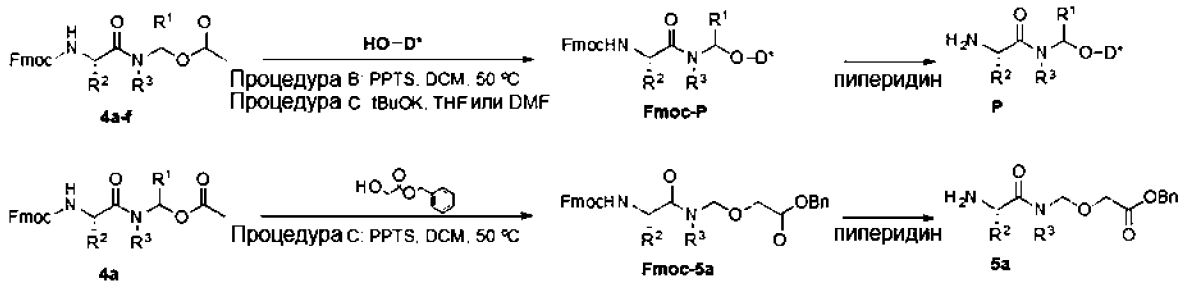
В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4i** (0.18 г, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 395 (M + 1)$^+$.

[00362] **9*H*-флуорен-9-илметил *N*-[2-(2-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат (4J)**



В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4J** (50 мг, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. Ацетатное промежуточное соединение не было получено. ИЭР м/з: 389 (M + 23)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 7.90 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (d, J = 4.0 Гц, 0.25H), 5.39 (d, J = 4.0 Гц, 0.75H), 4.33-4.18 (m, 3H), 3.96 (d, J = 6.0 Гц, 1.5H), 3.75 (d, J = 6.0 Гц, 0.5H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 4H) ppm.

Синтез Промежуточного соединения 5a и Нагрузок PI, PII-1, PII-2, PII-3, PII-6, PII-7, PII-8, PII-11, PII-12, PII-13 и PIII-1 (ФИГ. 1)



Общая процедура A для нагрузок

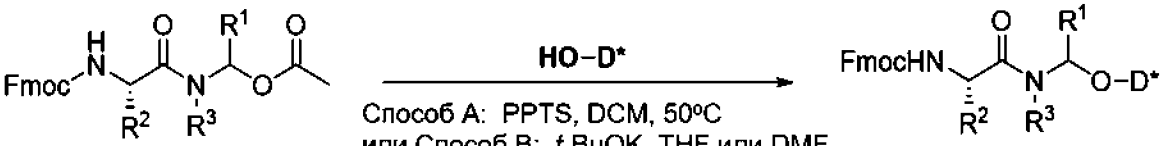
[00363] Смесь соединения **4** (1 эквив.), соответствующего спирта (HO-**D*** или бензилгликолята) (1 эквив.) и PPTS (0.1 эквив.) в DCM (40 мл на грамм спирта) добавили в герметично закрываемую пробирку 10 мл. Пробирку герметично закрыли и смесь перемешивали при 50 °C на протяжении ночи под контролем ЖХМС. Полученную смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили **Fmoc-P** или Промежуточное соединение **5a**. **Fmoc-P** растворили в DMF (40 мМ). К раствору добавили пиперидин (4 эквив.) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до

полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили нагрузку **P** (выход 4.1-28%) в виде твердого вещества белого цвета.

Общая процедура B для нагрузок

[00364] К раствору соединения **4** (1.0 эквив.) и соответствующего спирта (HO-**D***) (1.0 эквив.) в THF (0.25 M) добавили калия *трет*-бутоксид (2.0 эквив.) при 0 °C. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов до тех пор, пока **Fmoc-P** не стал статичным, под контролем ЖХМС (ни соединение **4**, ни спирт полностью не были израсходованы). Реакционную смесь разбавили этилацетатом и аккуратно охладили водой при 0 °C. *Вод.* слой экстрагировали этилацетатом и хлороформом. Органические слои объединили, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25-70% этилацетат в петролейном эфире) и получили **Fmoc-P** (содержащий нагрузку **P**), который растворили в DMF (40 мМ). К раствору добавили пиперидин (4 эквив.) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов до полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили нагрузку **P** (выход 6.7-28%) в виде твердого вещества белого цвета.

Таблица 5. Условия для общего синтеза нагрузок

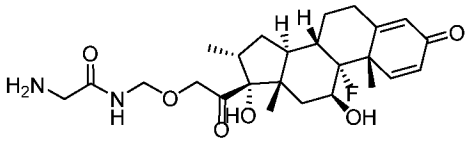


4a-f **Fmoc-P**

Вход	Продукт **Fmoc-P**	R^2	R^3	R^1	Соед. **4**	HO-**D***	Способ	Содержание при ЖХМС (%)
1	**Fmoc-PI**	H	H	H	**4a**	I (Dex)	A	27
2	**Fmoc-PII-1**	H	H	H	**4a**	II (Bud)	A	40
							B	23
3	**Fmoc-PII-2**	Me	H	H	**4b**	II (Bud)	A	Нет реакции
							B	11
4	**Fmoc-PII-3**	Bn	H	H	**4c**	II (Bud)	B	42
5	**Fmoc-PII-6**	H	H	Et	**4d** (сырой)	II (Bud)	A	25
6	**Fmoc-PII-7**	H	H	Bn	**4e**	II (Bud)	A	Нет реакции
							B	30
7	**Fmoc-PII-8**	H	Me	H	**4f**	II (Bud)	A	15

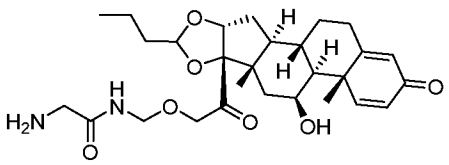
Вход	Продукт **Fmoc-P**	R^2	R^3	R^1	Соед. **4**	HO-**D***	Способ	Содержание при ЖХМС (%)
8	**Fmoc-PIII-1**	H	H	H	**4a**	III	A	42
							B	21

[00365] **2-амино-*N*-({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-фтор-14,17-дигидрокси-2,13,15-триметил-5-оксотетрацикло[8.7.0.0^{2},^{7}.0^{11},^{15}]гептадека-3,6-диен-14-ил]-2-оксоэтокси}метил)ацетамид, соль TFA (PI)**



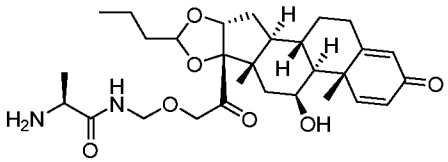
В соответствии с Общей процедурой A для нагрузок, начиная с соединения **4a** и дексаметазона, получили нагрузку **PI** (0.26 г, выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета (соль TFA). ИЭР м/з: 501 $(M + 23)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.14 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.30 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 6.23 (dd, J = 10.2, 2.0 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.29 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 4.17 (d, J = 18.4 Гц, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.62 (q, J = 11.1 Гц, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.15-0.99 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

[00366] **2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)ацетамид (PII-1)**



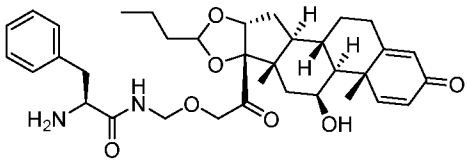
В соответствии с Общей процедурой B для нагрузок, начиная с соединения **4a** и будесонида, получили нагрузку **PII-1** (50 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 517 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08- 8.04 (m, 1H), 7.30 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 6.25 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.95-4.60 (m, 3H), 4.60-4.25 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.35- 2.32 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.15- 1.00 (m, 2H), 1.00- 0.80 (m, 6H) ppm.

[00367] **(2*S*)-2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид, соль TFA (PII-2)**



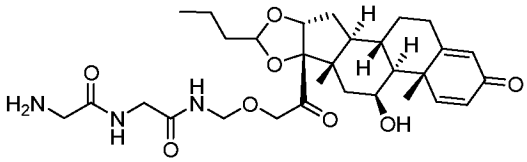
В соответствии с Общей процедурой B для нагрузок, начиная с соединения **4b** и будесонида, получили нагрузку **PII-2** (6.0 мг, выход 6.7%) в виде твердого вещества белого цвета (соль TFA). ИЭР м/з: 531 (M + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 9.12-8.92 (m, 1H), 7.33 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.17 (dd, J = 10.1 и 1.6 Гц, 1H)), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.7 Гц, 0.3H), 5.03 (d, J = 7.2 Гц, 0.3H), 4.78 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Гц, 0.7H), 4.70-4.54 (m, 3H), 4.49 (d, J = 18.6 Гц, 0.7H), 4.30 (s, 1H), 4.23 (d, J = 18.8 Гц, 0.7H), 4.17 (d, J = 18.5 Гц, 0.3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.36-2.25 (m 1H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.41 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.15-0.91 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00368] **(2*S*)-2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)-3-фенилпропанамид, соль TFA (PII-3)**



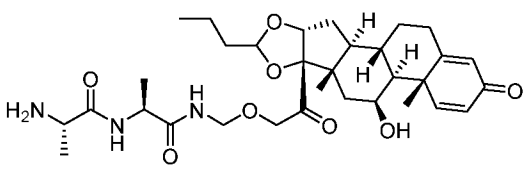
В соответствии с Общей процедурой B для нагрузок, начиная с соединения **4c** и будесонида, получили нагрузку **PII-3** (84 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета (соль TFA). ИЭР м/з: 607 (M + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.73 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 7.40-7.13 (m, 6H), 6.17 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.7 Гц, 0.4H), 5.03 (d, J = 7.1 Гц, 0.4H), 4.77(s, 1H), 4.73 (d, J = 4.1 Гц, 0.6H), 4.68-4.53 (m, 2.8H), 4.49 (d, J = 2.4 Гц, 0.4H), 4.44 (s, 0.4H), 4.31 (br s, 1H), 4.18 (d, J = 8.4 Гц, 0.6H), 4.13 (d, J = 8.1 Гц, 0.4H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.381 (s, 1.8H), 1.376 (s, 1.2H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.18-0.91 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 6H) ppm.

[00369] **2-амино-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}ацетамид (PII-4)**



К раствору соединения **PII-1** (52 мг, 0.10 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавили DIPEA (40 мг, 0.31 ммоль), Fmoc-Glycine (30 мг, 0.10 ммоль) и HATU (50 мг, 0.13 ммоль), соответственно, при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов под контролем ЖХМС. К раствору затем добавили пиперидин (43 мг, 0.50 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Смесь напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.08%) и получили соединение **PII-4** (50 мг, выход 91%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 574 (M + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.71 (t, J = 6.7 Гц, 0.5H), 8.70 (t, J = 6.7 Гц, 0.5H), 8.20 (br s, 1H), 7.314 (d, J = 10 Гц, 0.5H), 7.307 (d, J = 10 Гц, 0.5H), 6.17 (dd, J = 10 и 3.2 Гц, 0.5H), 6.16 (dd, J = 10 и 1.7 Гц, 0.5H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.8 Гц, 0.5H), 5.03 (d, J = 7.3 Гц, 0.5H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.4 Гц, 0.5H), 4.62-4.56 (m, 2.5H), 4.51 (d, J = 18.9 Гц, 0.5H), 4.47 (d, J = 18.6 Гц, 0.5H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (d, J = 18.9 Гц, 0.5H), 4.16 (d, J = 18.6 Гц, 0.5H), 3.74 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2.5H), 1.77-1.70 (m, 2.5H), 1.60-1.39 (m, 5H), 1.383 (s, 0.5H), 1.377 (s, 0.5H), 1.36-1.23 (m, 4H), 1.11-0.92 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 7H) ppm.

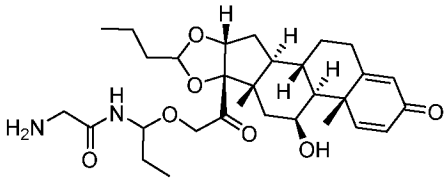
[00370] **(2*S*)-2-[(2*S*)-2-аминопропанамидо]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид, соль TFA (PII-5)**



В соответствии с похожей процедурой для **PII-4** получили нагрузку **PII-5** (10 мг, выход 44%, соль TFA) из **PII-2** и Fmoc-аланина. ИЭР м/з: 602.2 (M + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.85 (t, J = 6.2 Гц, 0.6H), 8.84 (t, J = 5.8 Гц, 0.4H), 8.46 (s, 1H), 7.321 (d, J = 10.1 Гц, 0.6H), 7.320 (br s, 3H), 7.313 (d, J = 10.1 Гц, 0.4H), 6.170 (dd, J = 10.1 и 1.6 Гц, 0.6H), 6.166

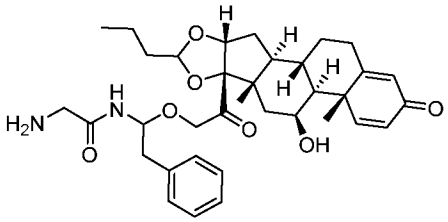
(dd, J = 10.1 и 1.6 Гц, 0.4H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.8 Гц, 0.4H), 5.03 (d, J = 7.2 Гц, 0.4H), 4.764 (s, 0.4H), 4.756 (s, 0.6H), 4.73-4.62 (m, 1.6H), 4.60 (t, J = 4.4 Гц, 0.6H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.29 (br s, 2H), 4.20 (d, J = 18.9 Гц, 0.6H), 4.15 (d, J = 18.5 Гц, 0.4H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 7H), 1.382 (s, 1.8H), 1.377 (s, 1.2H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.15-0.90 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 6H) ppm.

[00371] **2-амино-*N*-(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пропил)ацетамид (PII-6)**



В соответствии с Общей процедурой A для нагрузок, начиная с соединения **4d** и будесонида, получили нагрузку **PII-6** (40 мг, выход 4.1%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР: 567.2 (M + 23)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 10 и 1.6Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.15 (t, J = 4.8 Гц, 0.4H), 5.10-4.95 (m, 1.8H), 4.83-4.40 (m, 2.8H), 4.29 (br s, 1H), 4.28-4.05 (m, 1H), 3.13 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.18 (m, 3H), 1.13-0.90 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 9H) ppm.

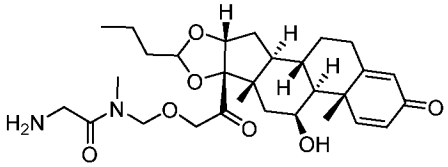
[00372] **2-амино-*N*-(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}-2-фенилэтил)ацетамид (PII-7)**



В соответствии с Общей процедурой B для нагрузок, начиная с соединения **4e** и будесонида, получили нагрузку **PII-7** (80 мг, выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 629 (M + 23)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.45-8.26 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 10.2, 1.9 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 5.02 (d, J = 7.6 Гц, 0.5H), 4.78 (dd, J = 9.6, 3.6 Гц, 0.5H), 4.74-4.68 (m, 0.5H), 4.60-4.46 (m, 1.5H), 4.31-4.11 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H),

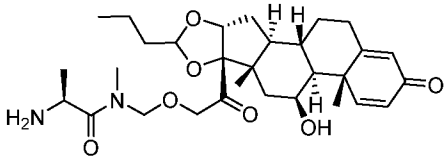
2.12-1.92 (m, 2H), 1.79-1.39 (m, 7H), 1.38 (s, 1.5H), 1.37 (s, 1.5H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.14-0.89 (m, 3H), 0.88-0.75 (m, 6H) ppm.

[00373] **2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)-*N*-метилацетамид (PII-8)**



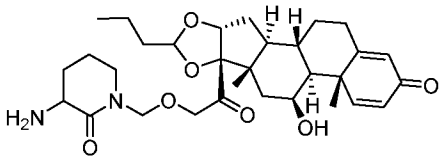
В соответствии с Общей процедурой А для нагрузок, начиная с соединения **4f** и будесонида, получили нагрузку **PII-8** (64 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 531 (M + 1)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 7.35-7.23 (m, 1H), 6.20-6.13 (d, J = 10 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-4.44 (m, 6H), 4.33-4.08 (m, 2H), 3.441 (s, 0.5H), 3.436 (s, 0.5H), 3.37 (s, 1H), 2.91 (s, 1.5H), 2.895 (s, 0.75H), 2.891 (s, 0.75H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-1.65 (m, 6H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.383 (s, 1.5H), 1.377 (s, 1.5H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.14-0.91 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.
ЯМР с переменной температурой (T = 60 °C) показал присутствие ротамеров.

[00374] **(2*S*)-2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)-*N*-метилпропанамид (PII-11)**



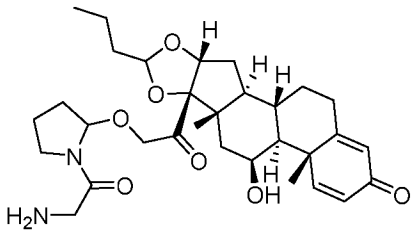
В соответствии с Общей процедурой А для нагрузок, начиная с соединения **4g** и будесонида, получили нагрузку **PII-11** (0.13 г, выход 23%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 545 (M + 1)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 7.31 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 0.5H), 5.08-5.01 (m, 0.5H), 4.92-4.39 (m, 5H), 4.34-4.07 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.76-3.69 (m, 0.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.63-1.23 (m, 10H), 1.12-1.06 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.

[00375] **3-амино-1-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пиперидин-2-он (PII-12)**



В соответствии с Общей процедурой A для нагрузок, начиная с соединения **4h** и будесонида, получили нагрузку **PII-12** (19 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 557 (M + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.17 (d, J = 10 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-4.97 (m, 2H), 4.92-4.48 (m, 5H), 4.32-4.12 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.61-1.24 (m, 12H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

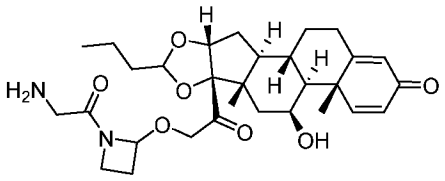
[00376] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-аминоацетил)пирролидин-2-ил]окси}ацетил)-11-гидрокси-9,13-диметил-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-16-он (PII-9)** (ФИГ. 2A)



К раствору соединения **4J** (0.40 г, 1.1 ммоль) в DCM (15 мл) добавили хлортриметилсилан (TMSCl) (0.35 г, 3.3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов под контролем ЖХМС. Летучие вещества удалили и остаток повторно растворили в DCM (6 мл). К раствору добавили будесонид (0.94 г, 2.2 ммоль) и DIPEA (0.28 г, 2.2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток очистили посредством обращенно-фазовой хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили **Fmoc-P-GCII-9** (ИЭР м/з: 801 (M + 23)$^{+}$), который затем растворили в DMF (3 мл). К раствору добавили пиперидин (0.12 г, 1.4 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до полного удаления Fmoc согласно ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили нагрузку **PII-9** (0.10 г, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 579 (M + 23)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 7.34-7.29 (m,

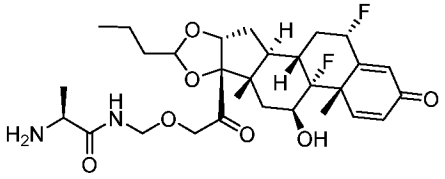
1H), 6.16 (dd, J = 10.4 и 1.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.52-4.99 (m, 2.3H), 4.81-4.47 (m, 3H), 4.35-4.15 (m, 1.7H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 4.7H), 1.84-1.66 (m, 5.7H), 1.61-1.42 (m, 4.6H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 6H) ppm.

[00377] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-аминоацетил)азетидин-2-ил]окси}ацетил)-11-гидрокси-9,13-диметил-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-16-он (PII-13)**



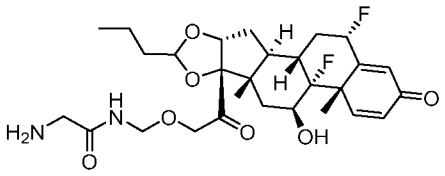
В соответствии с Общей процедурой А для нагрузок, начиная с соединения **4i** и будесонида, получили нагрузку **PII-13** (30 мг, выход 7%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 543 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.35 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m,1H), 5.95 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 0.55H), 5.05-5.00 (m, 0.55H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.40-4.20 (m, 2.45H), 3.80-3.20 (m, 6.45H), 3.20 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 13H), 1.20-1.00 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 6H) ppm.

[00378] **(2*S*)-2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид (PIII-5)**



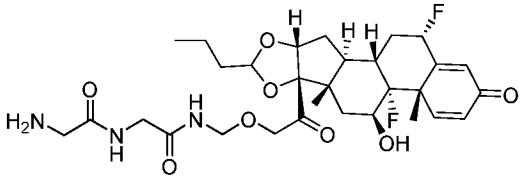
В соответствии с Общей процедурой А для нагрузок, начиная с соединения **4b** и лекарственного средства **III**, получили нагрузку **PIII-5** (90 мг, выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 567 $(M + 1)^+$.

[00379] **2-амино-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)ацетамид (PIII-1)**



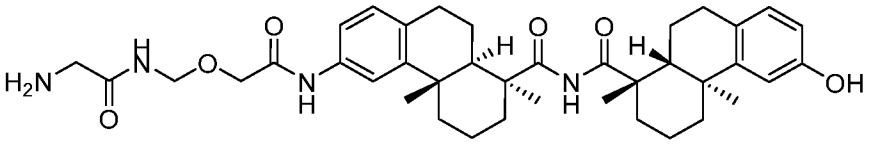
В соответствии с Общей процедурой А для нагрузок, начиная с соединения **4a** и лекарственного средства/нагрузки **III**, получили нагрузку **PIII-1** (0.26 г, выход 23%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 553 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.75 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.7 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73-5.49 (m, 2H), 5.19 (t, J = 4.9 Гц, 0.25H), 5.08 (d, J = 7.1 Гц, 0.25H), 4.75 (s, 0.75H), 4.69-4.63 (m, 3.75H), 4.26 (d, J = 18.9 Гц, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.83-1.21 (m, 8H), 1.48 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00380] **2-амино-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}ацетамид (PIII-4)**



К раствору соединения **PIII-1** (55 мг, 0.10 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавили DIPEA (40 мг, 0.31 ммоль), Fmoc-Glycine (30 мг, 0.10 ммоль) и HATU (50 мг, 0.13 ммоль), соответственно, при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов под контролем ЖХМС. К раствору затем добавили пиперидин (43 мг, 0.50 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Смесь напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил in *вод.* бикарбонате аммония (0.08%)) и получили соединение **PIII-4** (50 мг, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 610 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.71 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.9 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.72-5.54 (m, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.64 (t, J = 4.1 Гц, 1H), 4.61 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 4.49 (d, J = 18.9 Гц, 1H), 4.23 (d, J = 18.9 Гц, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.70 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00381] **(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-{2-[(2-аминоацетамидо)метокси]ацетамидо}-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбоксамид (PIV)**

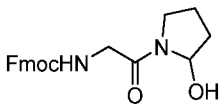


К раствору **LXR агониста 7** (63 мг, 0.12 ммоль, см. WO 2018/213082 A1), в DMF (5 мл) добавили HATU (79 мг, 0.21 ммоль) и DIPEA (54 мг, 0.44 ммоль) при КТ и смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут и затем добавили промежуточное соединение **6a** (42 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ 4 часа под контролем ЖХМС. К смеси добавили пиперидин (0.2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение часа до полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили нагрузку **PIV** (34 мг, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 673 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.5 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Гц, 1H), 4.66 (d, J = 1.6 Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.94-2.64 (m, 4H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

Синтез нагрузок PII-9 и PII-10 ФИГ. 2

[00382] Нагрузки **PII-9** и **PII-10** синтезировали в соответствии с ФИГ.2 и следующими процедурами.

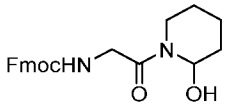
[00383] **9*H*-флуорен-9-илметил *N*-[2-(2-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат (4G)**



В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили сырое соединение **4G** (50 мг, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. Ацетатное промежуточное соединение не было получено. ИЭР м/з: 389 $(M + 23)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 7.90 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.3

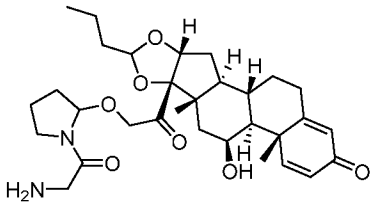
Гц, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.0 Гц, 0.25H), 5.39 (d, *J* = 4.0 Гц, 0.75H), 4.33-4.18 (m, 3H), 3.96 (d, *J* = 6.0 Гц, 1.5H), 3.75 (d, *J* = 6.0 Гц, 0.5H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 4H) ppm.

[00384] **9*H*-флуорен-9-илметил *N*-[2-(2-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат (4H)**



В соответствии с Общей процедурой B для Промежуточного соединения **4** получили соединение **4H** (40 мг, выход 31%) после преп-ВЭЖХ в виде твердого вещества белого цвета. Ацетатное промежуточное соединение не было получено. ИЭР м/з: 403 $(M + 23)^+$.

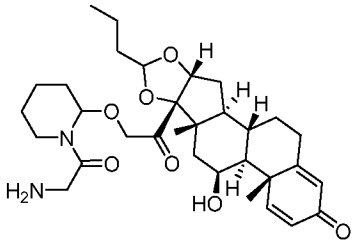
[00385] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-аминоацетил)пирролидин-2-ил]окси}ацетил)-11-гидрокси-9,13-диметил-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-16-он (PII-9)**



К раствору соединения **4G** (0.40 г, 1.1 ммоль) в DCM (15 мл) добавили хлоротриметилсилан (TMS-Cl) (0.35 г, 3.3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов до разрушения спирта под контролем ЖХМС. Летучие вещества удалили и остаток снова растворили в DCM (6 мл). К раствору добавили будесонид (0.94 г, 2.2 ммоль) и DIPEA (0.28 г, 2.2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток очистили посредством обращенно-фазовой хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили **Fmoc-P-GCII-9** (ИЭР м/з: 801 $(M + 23)^+$), который растворили в в DMF (3 мл). К раствору добавили пиперидин (0.12 г, 1.4 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до полного удаления Fmoc согласно ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили нагрузку **PII-9** (0.10 г, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 579 $(M + 23)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 6.16 (dd, *J* = 10.4 и 1.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.52-4.99 (m, 2.3H), 4.81-4.47 (m, 3H), 4.35-4.15 (m, 1.7H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 4.7H),

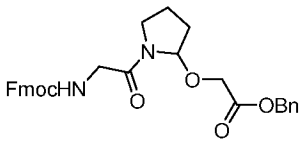
1.84-1.66 (m, 5.7H), 1.61-1.42 (m, 4.6H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 6H) ppm.

[00386] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-аминоацетил)пиперидин-2-ил]окси}ацетил)-11-гидрокси-9,13-диметил-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-16-он (PII-10)**



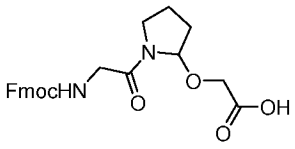
В соответствии со схожей процедурой, применяемой для **PII-9**, получили нагрузку **PII-10** (0.10 г, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 593 (M + 23)$^{+}$.

[00387] **Бензил 2-{[1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетил)пирролидин-2-ил]окси}ацетат (5b)**



К раствору соединения **4J** (0.30 г, 0.82 ммоль) в DCM (25 мл) добавили хлортриметилсилан (TMSCl) (0.27 г, 2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток разбавили DCM (25 мл). К раствору добавили бензил гликолят (0.27 г, 1.6 ммоль) и DIPEA (0.21 г, 1.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили соединение **5b** (0.11 г, 25% выход, чистота >99%; и 50 мг с чистотой 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 537.3 (M + Na)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 9H), 5.51-5.09 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 5H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.19-1.64 (m, 4H) ppm.

[00388] **2-{[1-(2-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}ацетил)пирролидин-2-ил]окси}уксусная кислота (6b)**



К раствору соединения **5b** (89 мг, 0.17 ммоль) в метаноле (3 мл) и THF (7 мл) добавили влажный палладий на угле (10% Pd, 20 мг) в атмосфере азота. Смесь дегазировали, продули водородом и перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Реакционную смесь отфильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили соединение **6b** (36 мг, выход 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 447.1 $(M + Na)^+$.

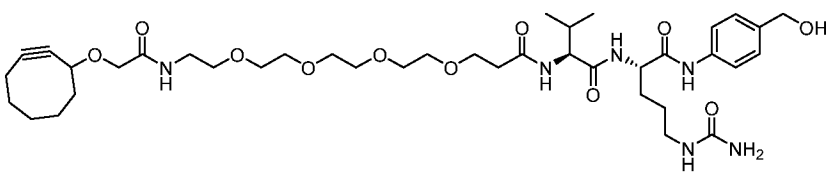
Синтез линкер-нагрузок

Синтез линкер-нагрузок L1-P-#

[00389] Линкер-нагрузки **L1-PI**, **L1-PII-1**, **L1-PII-2**, **L1-PII-3**, **L1-PII-4**, **L1-PII-5**, **L1-PII-6**, **L1-PII-7**, **L1-PII-8**, **L1-PII-11**, **L1-PII-12**, **L1-PII-9**, **L1-PIII-1**, **L19-PIII-1** и **L1-PIII-4** синтезировали в соответствии с ФИГ. 3 и следующими процедурами; линкер-нагрузки **L8-PII-1** и **L2-PIII-1** синтезировали в соответствии с ФИГ. 4 и следующими процедурами. Промежуточное соединение **L-3b** синтезировали в соответствии с WO 2018/089373. Линкеры **vcPAB** (CAS: 1497404-26-8), **L-1a** (CAS: 1427004-19-0) и **L-1b** (CAS: 2101206-50-0) **L-1c** (CAS: 1702356-19-1) были коммерчески доступными.

Синтез Промежуточного соединения L-3a (ФИГ. 3)

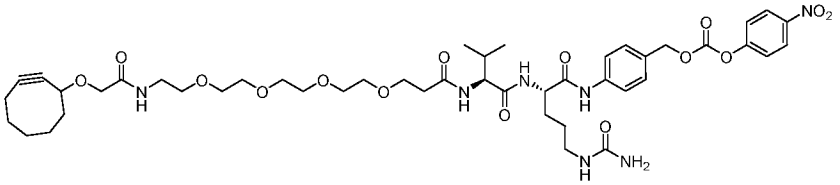
[00390] ***N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-{[4-(гидроксиметил)фенил]карбамоил}бутил]карбамоил}-2-метилпропил]-1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амид (L-2a)**



К раствору соединения **L-1a** (0.17 г, 0.33 ммоль) в DMF (10 мл) добавили DIPEA (0.13 г, 1.0 ммоль) и **vcPAB** (0.13 г, 0.34 ммоль) последовательно и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь

напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-80% ацетонитрил в воде) и получили соединение **L-2a** (0.18 г, выход 70%) в виде бесцветного масла. ИЭР м/з: 791.3 $(M + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.98 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H),), 4.43 (s, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.87 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 3.75(d, J = 14.8 Гц, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 12H), 3.43 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 3H), 1.99-1.66 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Гц, 3H) ppm.

[00391] **{4-[(2*S*)-5-(карбамоиламино)-2-[(2*S*)-2-{1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо}-3-метилбутанамидо]пентанамидо]фенил}метил 4-нитрофенил карбонат (L-3a)**



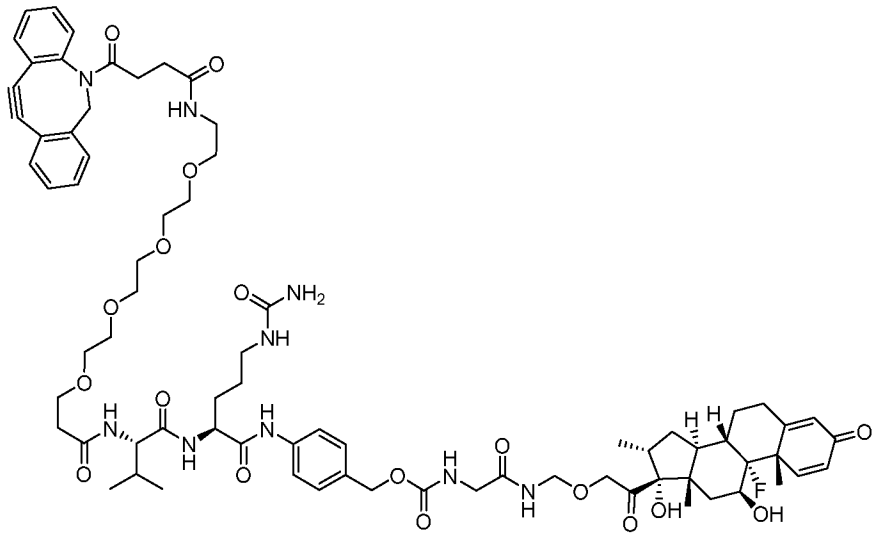
Суспензию соединения **L-2a** (80 мг, 0.10 ммоль), DMAP (12 мг, 0.10 ммоль) и DIPEA (26 мг, 0.20 ммоль) в сухом DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавили бис(4-нитрофенил) карбонат (61 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-80% ацетонитрил в воде) и получили соединение **L-3a** (53 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 956.3 $(M + H)^+$.

Общая процедура для vcPAB линкер-нагрузок L1-PI, L1-PII-1, L1-PII-2, L1-PII-3, L1-PII-4, L1-PII-5, L1-PII-6, L1-PII-7, L1-PII-8, L1-PII-11, L1-PII-12, L1-PII-9, L1-PIII-1, L19-PIII-1 и L1-PIII-4 (ФИГ. 3)

[00392] К раствору нагрузки (1.0 эквив.) в DMF (5-10 мМ) добавили соединение **L-3a,b** (1.0 эквив.), HOBt (0-0.05 эквив.) и DIPEA (2.0 эквив.) и смесь перемешивали при КТ на протяжении ночи под контролем ЖХМС. Полученную смесь напрямую очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили vcPAB линкер-нагрузки **L1-PI**, **L1-PII-1**, **L1-PII-2**, **L1-PII-3**, **L1-PII-4**, **L1-PII-5**, **L1-PII-6**, **L1-PII-7**, **L1-PII-8**, **L1-PII-11**, **L1-PII-12**, **L1-PII-9**,

L1-PIII-1, **L19-PIII-1** и **L1-PIII-4** (выход 11-68%; см. Таблицу 3) в виде твердого вещества белого цвета.

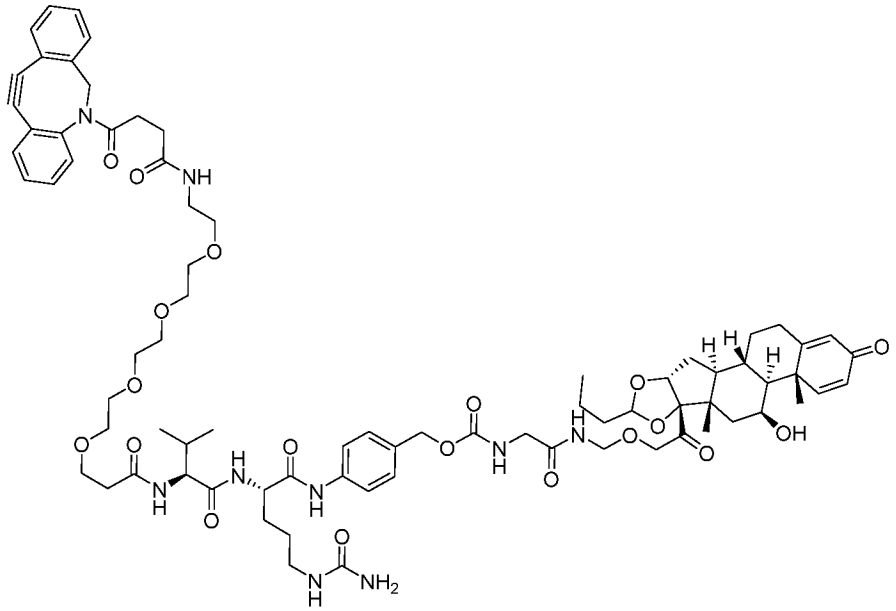
[00393] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-фтор-14,17-дигидрокси-2,13,15-триметил-5-оксотетрацикло[8.7.0.0^{2},^{7}.0^{11},^{15}]гептадека-3,6-диен-14-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PI)**



В соответствии с Общей процедурой для vc PAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PI** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PI** (8.2 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 710 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.01 (s, 1H), 8.72 (t, J = 6.7 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.42-7.21 (m, 6H), 6.22 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 6.05-5.96 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.06-4.90 (m, 4H), 4.63-4.48 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 12H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.14-2.84 (m, 4H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.48-1.88 (m, 10H), 1.82-1.53 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.5 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 0.78 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

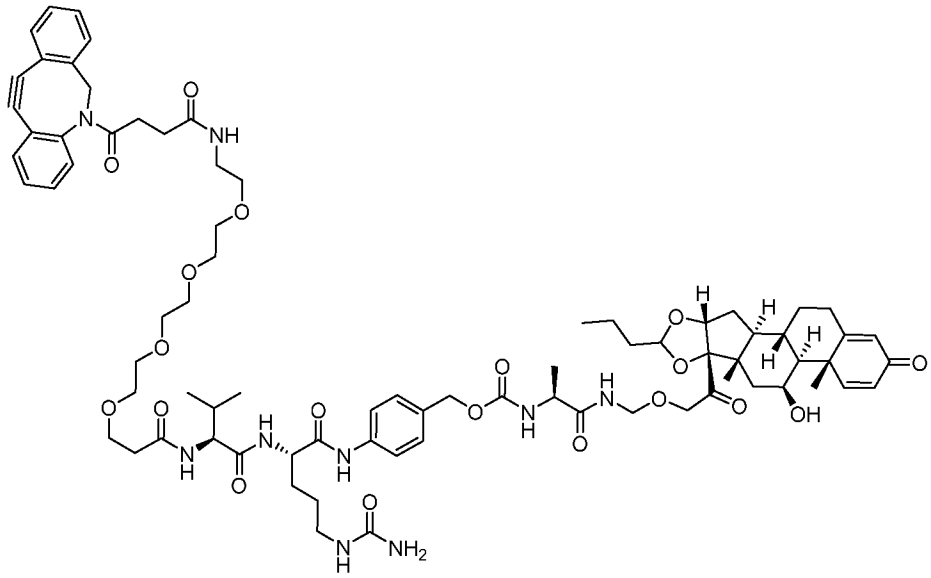
[00394] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-**

гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PII-1)



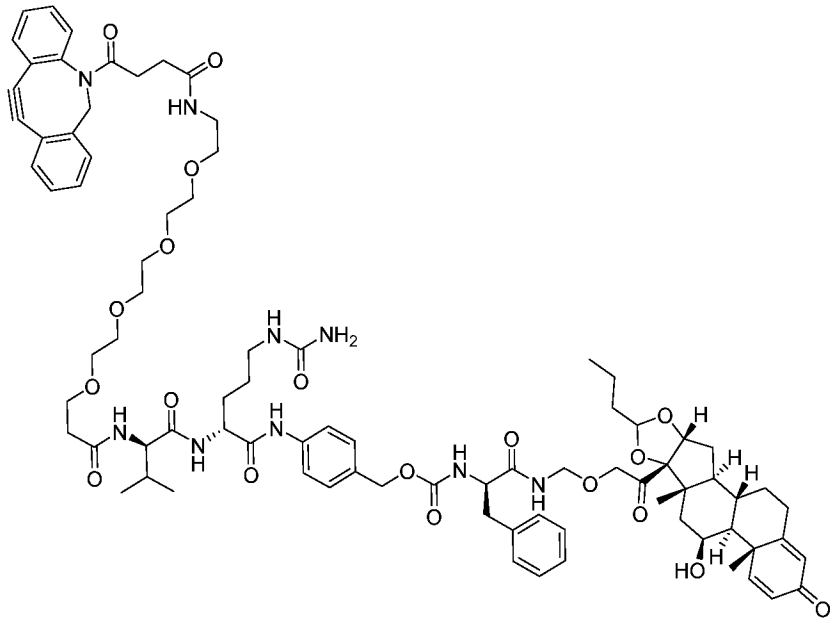
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-1** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-1** (5.0 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 729 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.90-7.50 (m, 5H), 7.50-7.20 (m, 10H), 6.15-6.10 (m, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 3H), 4.80-4.30 (m, 8H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 14H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 14H) ppm.

[00395] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамат (L1-PII-2)**



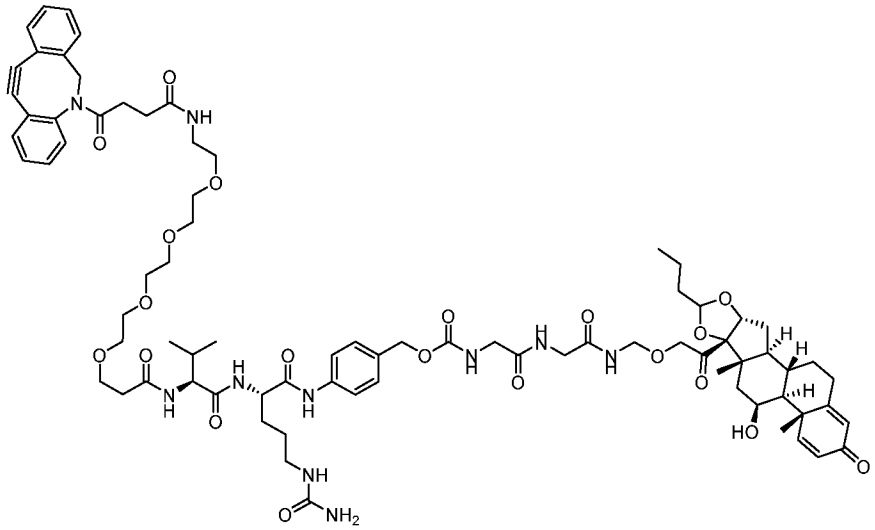
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-2** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-2** (1.0 мг, выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1041 (M – Bud)$^+$, 736 (M/2 + 1)$^+$, 521 [(M – Bud)/2]$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 9.95 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.75-7.70 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.65-7.20 (m, 15H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.10-4.60 (m, 4H), 4.55-4.10 (m, 11H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 14H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H), 1.20-1.05 (m, 6H), 1.05-1.00 (m, 3H), 0.85-0.75 (m, 12H) ppm.

[00396] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пропил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PII-3)**



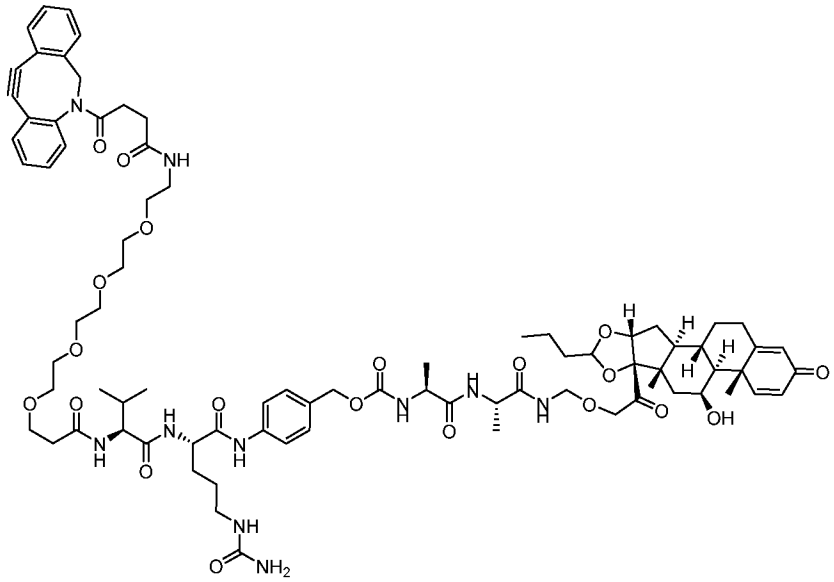
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-3** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-3** (0.10 г, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 774 $(M/2 + 1)^+$, 1116.5 $(M - Bud)^+$, 558.9 $[(M-Bud)/2]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.96 (s, 1H), 8.93-8.91 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.75 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 7.69-7.45 (m, 9H), 7.39-7.26 (m, 9H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.16 (d, J = 10.0Гц, 1H), 5.97-5.92 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.17-5.01 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.73-4.54 (m, 5H), 4.49-4.13 (m, 6H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 13H), 3.11-2.92 (m, 5H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.43-1.24 (m, 9H), 0.99-0.82 (m, 15H) ppm.

[00397] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамат (L1-PII-4)**



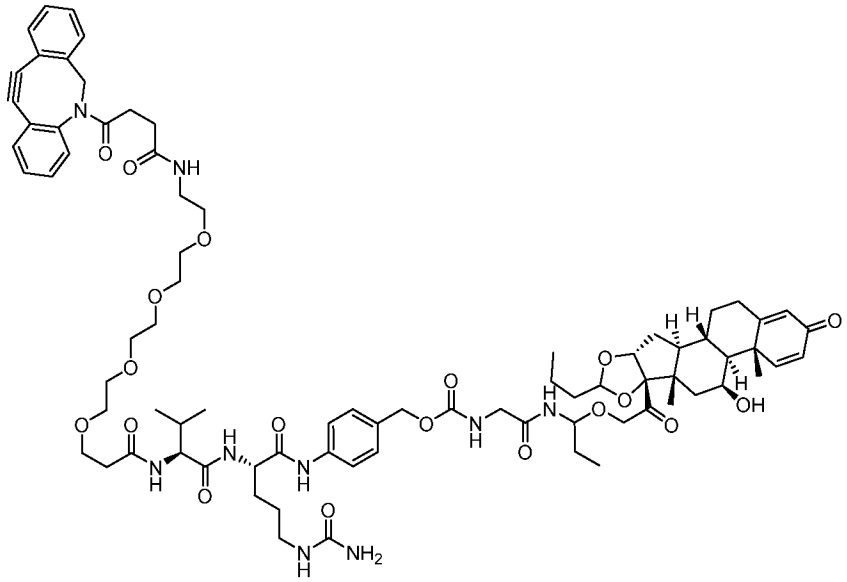
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-4** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-4** (45 мг, выход 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 757.5 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 6.17-6.15 (m, 1H), 5.97 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.16 (t, J = 5.5 Гц, 0.5H), 5.04-5.01 (m, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 4.73-4.71 (m, 1.5H), 4.61-4.58 (m, 2.5H), 4.49 (t, J = 19.0 Гц, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.67 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 10H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 3H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 5H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.37 (d, J = 3.0 Гц, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 12H) ppm.

[00398] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамат (L1-PII-5)**



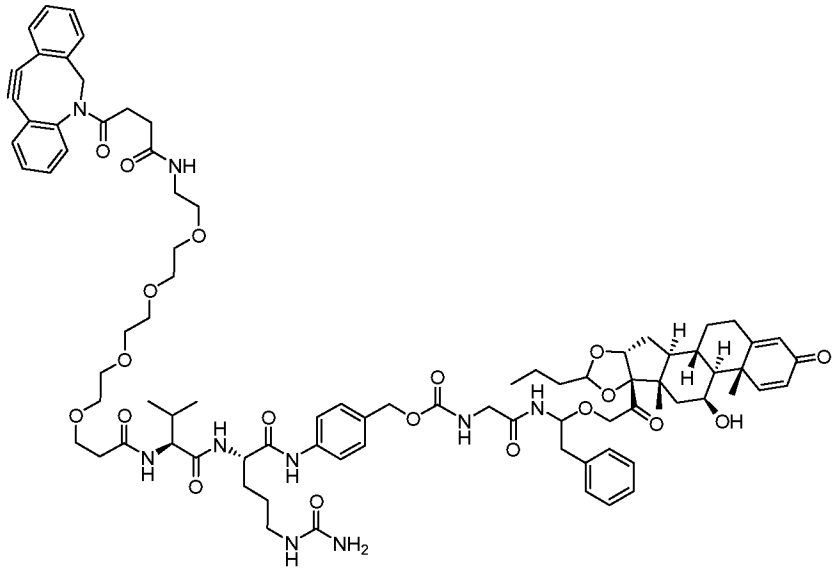
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-5** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-5** (4 мг, выход 25%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 771.5 $(M/2 + 1)^+$, 556.3 $[(M - Bud)]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.79-8.63 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.77 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.71-7.54 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.16 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 5.99 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.24-4.87 (m, 4H), 4.80-4.00 (m, 11H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 12H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.68-2.45 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 4H), 1.64-1.39 (m, 7H), 1.377 (s, 1.8H), 1.371 (s, 1.2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.12-0.89 (m, 2H), 1.12-0.91 (m, 12H) ppm.

[00399] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пропил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PII-6)**



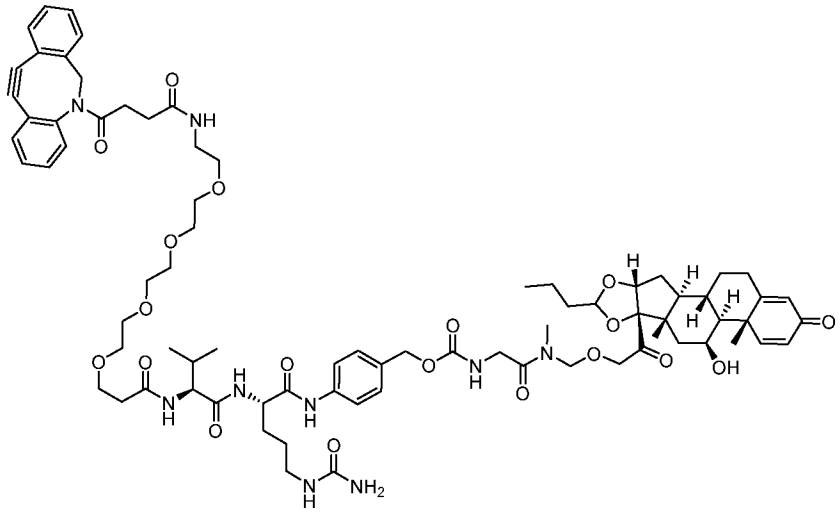
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-6** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-6** (20 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1055 (M представляет собой Bud)$^+$, 528 [(M представляет собой Bud)/2]$^+$, ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.32-7.21 (m, 4H), 6.15 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20-4.88 (m, 5H), 4.75-4.08 (m, 7H), 3.70-3.53 (m, 5H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.13-2.89 (m, 4H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.47-1.21 (m, 8H), 1.11-0.90 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 15H) ppm.

[00400] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}-2-фенилэтил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PII-7)**



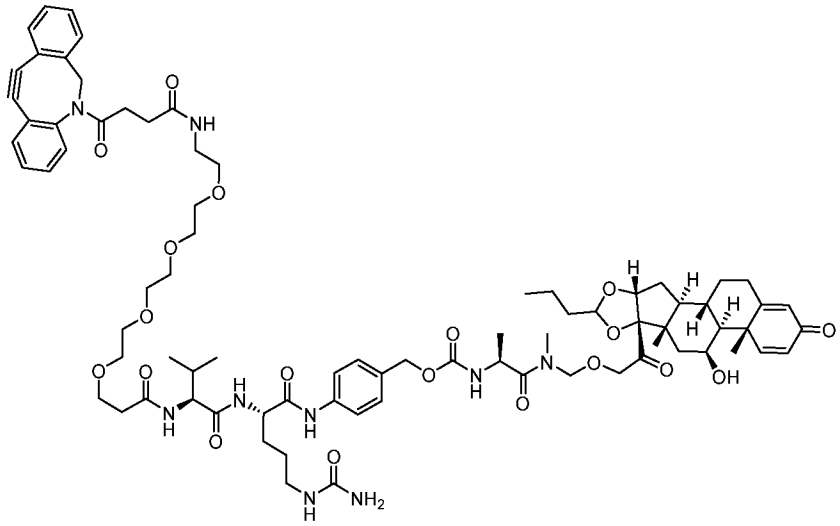
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-7** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-7** (25 мг, выход 33%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1116.5 $(M - Bud)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.31-7.14 (m, 9H), 6.14 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 0.5H), 5.05-5.00 (m, 1.5H), 4.99-4.89 (m, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.13-2.83 (m, 6H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 5H), 2.10-1.91 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.63-1.20 (m, 15H), 1.11-0.89 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 12H) ppm.

[00401] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)(метил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PII-8)**



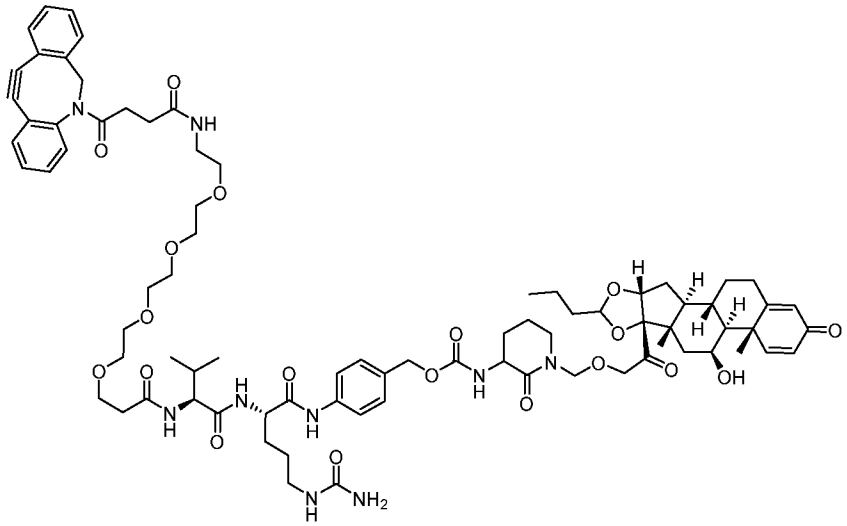
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-8** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-8** (60 мг, выход 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 736 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.40-7.18 (m, 5H), 6.19-6.12 (m, 1H), 6.00 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.20-5.13 (m, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 4.85-4.08 (m, 10H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.81-1.65 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 4H), 1.15-0.90 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 12H) ppm.

[00402] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[(1*S*)-1-[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)(метил)карбамоил]этил]карбамат (L1-PII-11)**



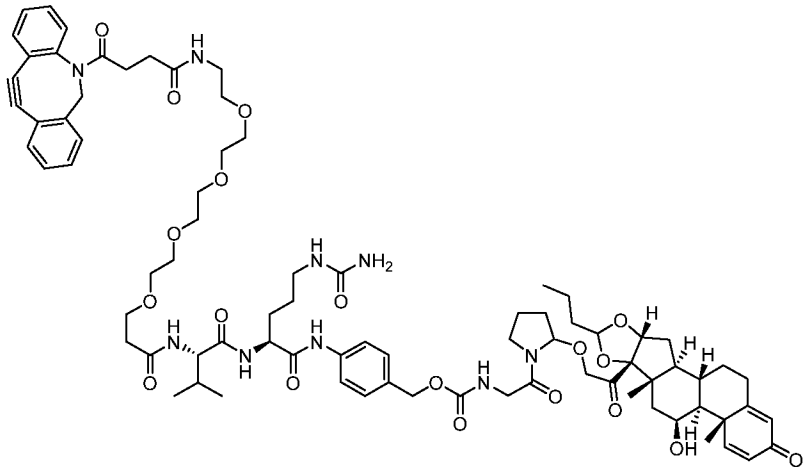
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB-линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-11** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-11** (50 мг, выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 743 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.40-7.24 (m, 6H), 6.15 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Гц, 1H),5.92 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.20-4.83 (m, 5H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.33-4.12 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 12H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.12-2.84 (m, 7H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 4H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 12H) ppm.

[00403] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[1-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат (L1-PII-12)**



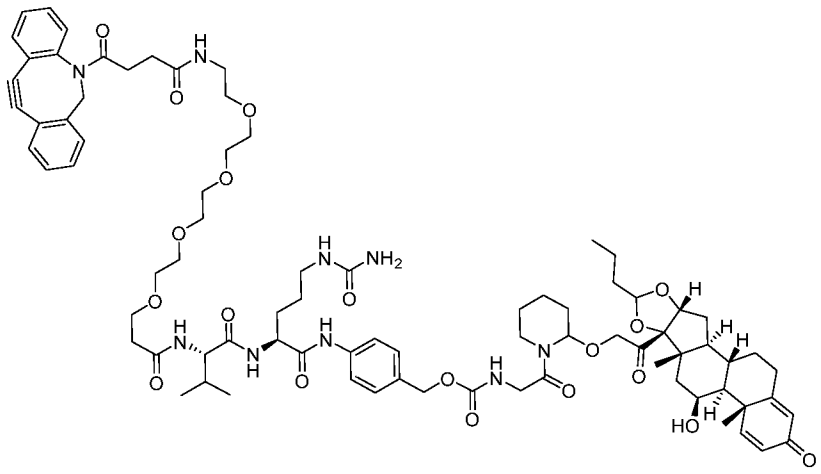
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB-линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-12** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-12** (5.0 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 749 (M/2 + 1)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.51-7.25 (m, 9H), 6.17-6.14 (m, 1H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.33-5.15 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.95-4.47 (m, 7H), 4.40-4.18 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 11H), 3.32-3.26 (m, 5H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H), 2.02-1.68 (m, 13H), 1.60-1.28 (m, 14H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 12H) ppm.

[00404] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4},^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат (L1-PII-9)**



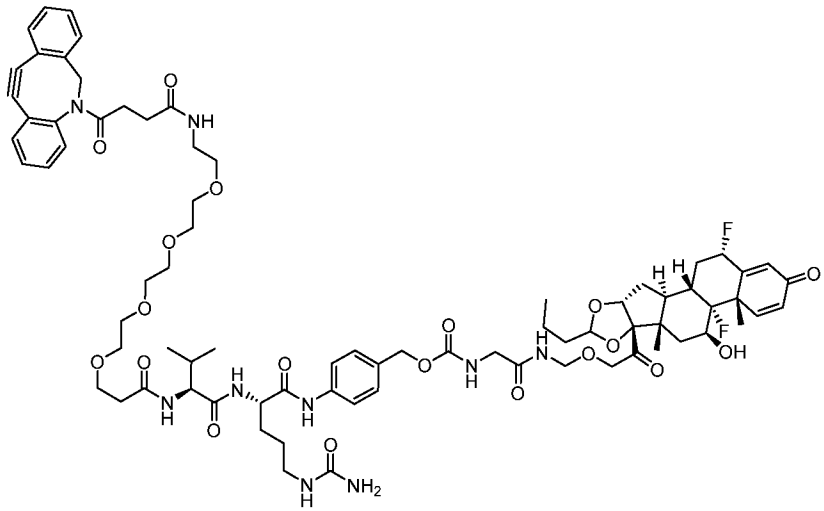
В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-9** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-9** (42 мг, выход 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1066 (M представляет собой Bud)$^+$, 534 [(M-Bud)/2]$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.04 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.40-7.23 (m, 7H), 6.18-6.16 (m, 1H), 6.03-6.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.04-4.94 (m, 4H), 4.74-4.50 (m, 4H), 4.38-4.37 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 3H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 12H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 7H), 1.85-1.64 (m, 7H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.19 (m, 4H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 12H) ppm.

[00405] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]карбамат (L1-PII-10)**



В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PII-10** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PII-10** (50 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1080 (M представляет собой Bud)$^+$, 541 [(M-Bud)/2]$^+$.

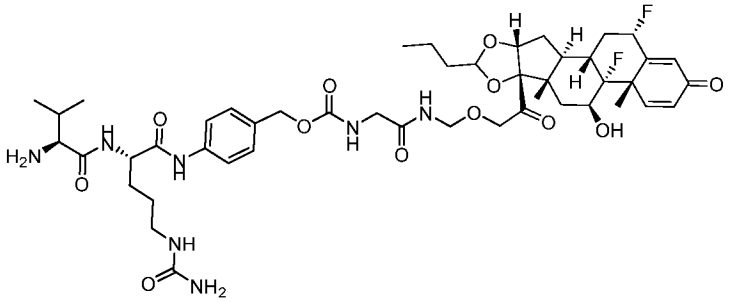
[00406] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат (L1-PIII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PIII-1** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PIII-1** (23 мг, выход 58%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 747 (M/2 + 1)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 10.08 (s, 1H), 8.83-8.71 (m, 1H), 8.15 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 5.4

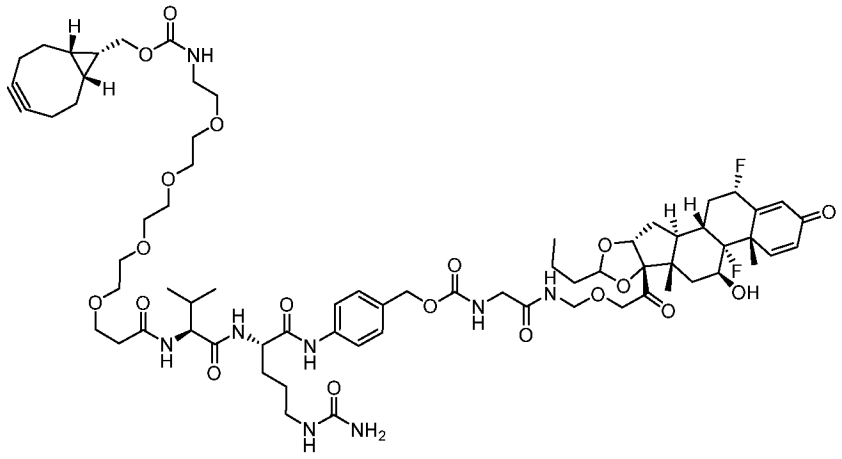
Гц, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.41-7.22 (m, 6H), 6.29 (d, *J* = 10.2 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.99 (t, *J* = 5.0 Гц, 1H), 5.73-5.36 (m, 4H), 5.22-4.93 (m, 3H), 4.78-4.45 (m, 4H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 3H), 3.67-3.54 (m, 5H), 3.52-3.41 (m, 12H), 3.29 (t, *J* = 5.9 Гц, 2H), 3.18-2.89 (m, 4H), 2.72-2.42 (m, 3H), 2.42-2.18 (m, 4H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.19 (m, 6H), 0.90-0.75 (m, 12H) ppm.

[00407] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат**



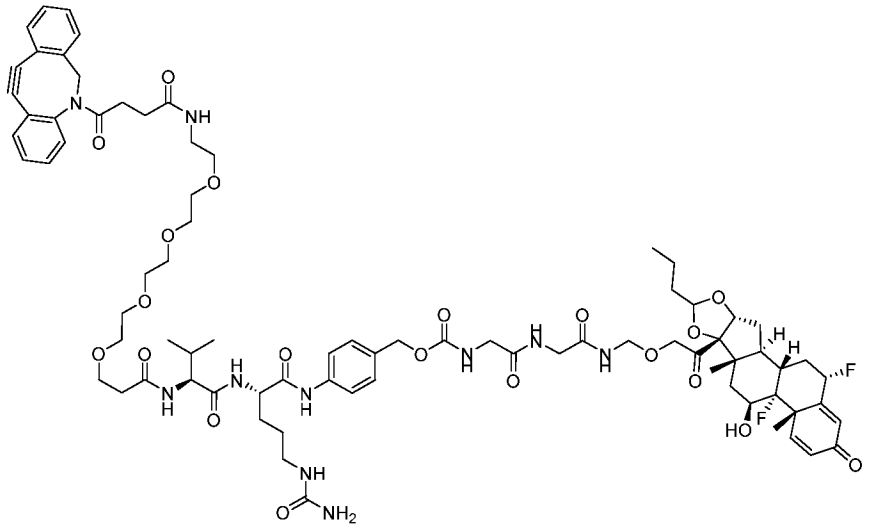
К раствору Fmoc-vcPAB-PNP (**L-4**) (60 мг, 78 мкмоль) в DMF (2 мл) добавили нагрузку **PIII-1** (44 мг, 80 мкмоль) и DIPEA (31 мг, 0.24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов под контролем ЖХМС. К полученной смеси добавили пиперидин (34 мг, 0.40 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа до полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Реакционную смесь напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили соединение **L-5** (45 мг, выход 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР м/з: 958 $(M + 1)^+$.

[00408] **(1*R*,8*S*,9*R*)-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметил *N*-(14-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ил)карбамат (L19-PIII-1)**



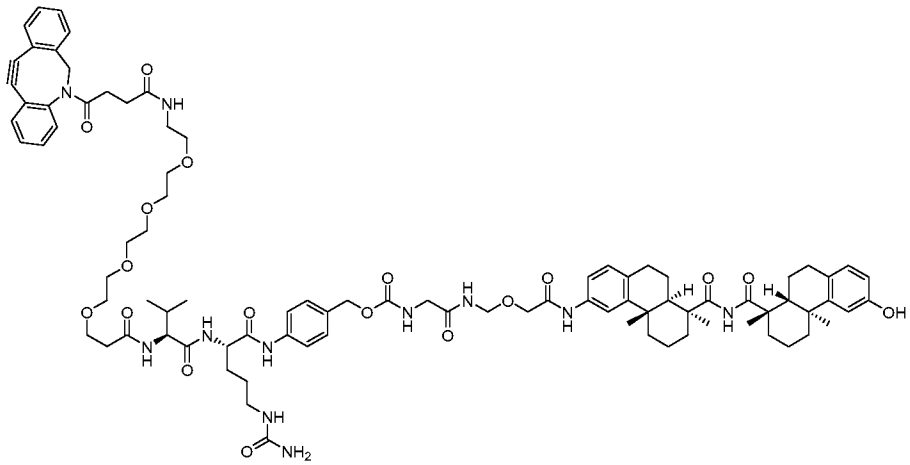
К раствору соединения **L-5** (30 мг, 31 мкмоль) в DMF (2 мл) добавили соединение **L-1c** (34 мг, 63 мкмоль) и DIPEA (12 мг, 93 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь напрямую очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.05%)) и получили линкер-нагрузку **L19-PIII-1** (8.0 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 691 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.75 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.47 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4 и 1.6 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.72-5.56 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.67-4.49 (m, 4H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 12H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 7H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.59-1.22 (m, 17H), 0.87-0.82 (m, 15H) ppm.

[00409] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамат (L1-PIII-4)**



В соответствии с Общей процедурой для vcPAB линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PIII-4** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PIII-4** (30 мг, выход 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 775 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.29 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 0.5H), 5.60-5.53 (m, 0.5H), 5.48 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.03 (d, J = 14.1 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.67-4.57 (m, 3H), 4.50 (d, J = 18.7 Гц, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.72 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 3.67 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 13H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.20 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 12H) ppm.

[00410] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^4,^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-({[({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-гидрокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбонил]карбамоил}-4b,8-диметил-4b,5,6,7,8,8a,9,10-октагидрофенантрен-3-ил]карбамоил}метокси)метил]карбамоил}метил)карбамат (L1-PIV)**

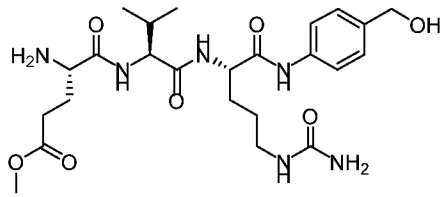


В соответствии с Общей процедурой для vcPAB-линкер-нагрузок, начиная с Нагрузки **PIV** и соединения **L-3b**, получили линкер-нагрузку **L1-PIV** (20 мг, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 807 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.19-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.77 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.53-7.25 (m, 9H), 6.96 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.02 (d, J = 14 Гц, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.65 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.70-3.54 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 12H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.13-2.54 (m, 8H), 2.41-2.08 (m, 11H), 2.06-1.52 (m, 14H), 1.47-1.08 (m, 12H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 3H) ppm.

Синтез линкер-нагрузки L2-PIII-1

[00411] Линкер-нагрузки **L8-PII-1** и **L2-PIII-1** синтезировали в соответствии с ФИГ.4 и следующими процедурами.

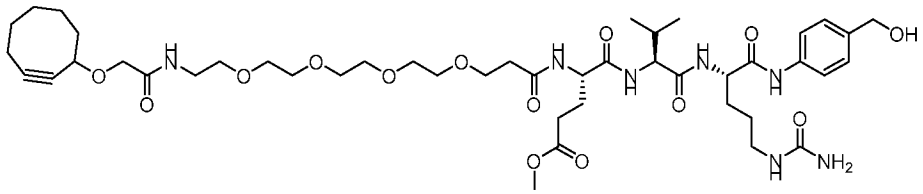
[00412] **Метил (4*S*)-4-амино-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-{[4-(гидроксиметил)фенил]карбамоил}бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутаноат (L-7)**



К раствору соединения **L-6** (26 мг, 0.10 ммоль) в DMF (1 мл) добавили HATU (38 мг, 0.10 ммоль) и DIPEA (26 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и затем добавили **vcPAB** (38 мг, 0.10 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение

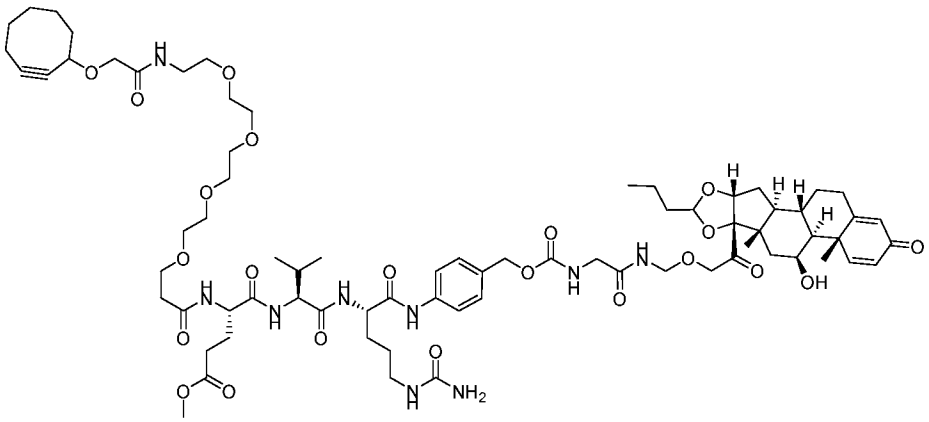
16 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь подвергли преп-ВЭЖХ и получили **Boc-L-7** с примесями (ИЭР м/з: 623 $(M + 1)^+$), который растворили в DCM (3 мл). К раствору добавили TFA (0.3 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов до полного удаления Boc согласно ЖХМС. Смесь сконцентрировали *in vacuo* и остаток растворили в метаноле (2 мл). После перемешивания при КТ на протяжении ночи смесь сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **L-7** (23 мг, выход 43%) в виде бесцветного масла. ИЭР м/з: 523 $(M + 1)^+$.

[00413] **Метил (4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-{[4-(гидроксиметил)фенил]карбамоил}бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}-4-{1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо}бутаноат (L-8a)**



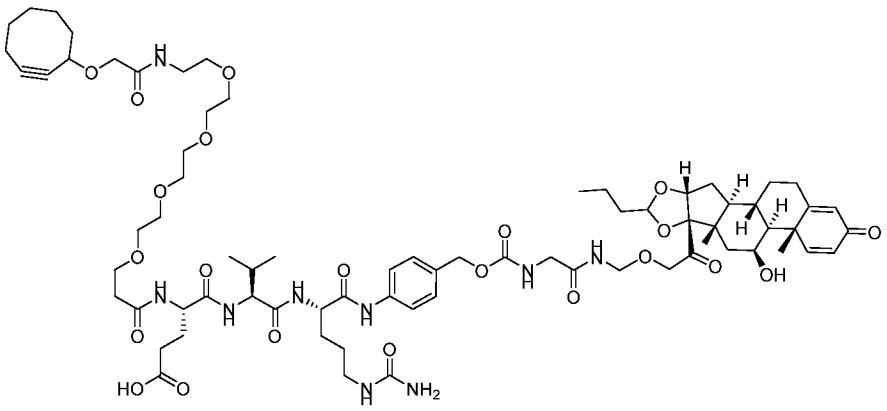
К раствору соединения **L-7** (0.10 г, 0.19 ммоль) в DMF (5 мл) добавили соединение **L-1a** (0.10 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (49 мг, 0.38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **L-8a** (0.11 г, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 934 $(M + 1)^+$.

[00414] **Метил (4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}-4-{1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо}бутаноат (L-10a)**



К раствору соединения **L-8a** (0.10 г, 0.11 ммоль) в DMF (3 мл) добавили 4-нитрофенил хлорформат (24 мг, 0.12 ммоль) и DIPEA (70 мг, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Раствор, содержащий **L-9a**, применили сразу для следующего этапа. ИЭР м/з: 550.5 (M/2 + 1)$^+$. К этому раствору (0.50 мл) добавили **PII-1** (9.5 мг, 18 мкмоль) и DIPEA (4.7 мг, 36 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Смесь очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **L-10a** (14 мг, выход 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1499 (M + 23)$^+$.

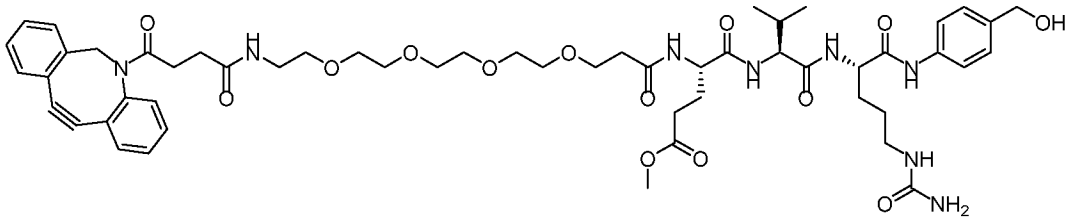
[00415] **(4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}-4-{1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо}бутановая кислота (L8-PII-1)**



К раствору соединения **L-10a** (30 мг, 20 мкмоль) в диоксане (0.6 мл) и воде (0.2 мл) добавили гидроксид лития (3.0 мг, 0.12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при

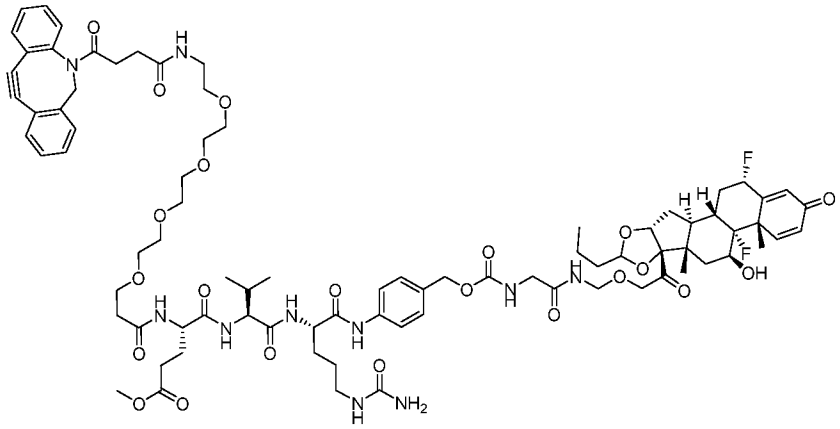
комнатной температуре в течение 18 часов под контролем ЖХМС. Остаток очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили **L8-PII-1** (24 мг, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1463 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Гц, 3H), 7.46 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 11.4, 6.0 Гц, 3H), 6.16 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.46-5.31 (m, 2H), 5.17-4.96 (m, 3H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 3.87 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 3.75 (d, J = 14.7 Гц, 1H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.42 (t, J = 6.0 Гц, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.14-2.84 (m, 3H), 2.44-1.80 (m, 18H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.63-1.40 (m, 10H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 14H) ppm.

[00416] **Метил (4*S*)-4-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-{[4-(гидроксиметил)фенил]карбамоил}бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутаноат (L-8b)**



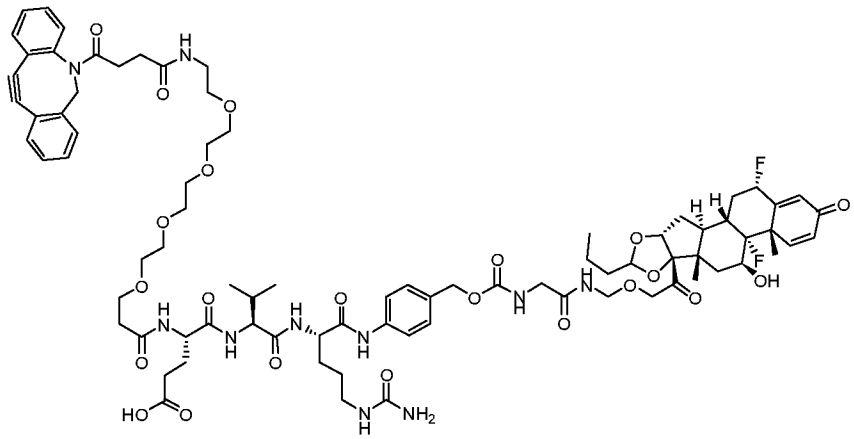
В соответствии со схожей процедурой для **L-8a**, за исключением замены **L-1a** на **L-1b** , получили соединение **L-8b** (70 мг, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 529 $(M/2 + 1)^+$.

[00417] **Метил (4*S*)-4-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутаноат (L-10b)**



К раствору соединения **L-8b** (7.0 мг, 6.6 мкмоль) в DMF (0.5 мл) добавили 4-нитрофенил хлорформат (1.3 мг, 6.7 мкмоль) и DIPEA (1.7 мг, 13 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Раствор, содержащий соединение **L-9b**, применили на следующем этапе без очистки. ИЭР м/з: 612 $(M/2 + 1)^+$. К этому раствору (2.4 мкмоль (*calc.*)) добавили **PIII-1** (1.4 мг, 2.4 мкмоль) и DIPEA (0.6 мг, 4.8 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Смесь очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **L-10b** (3 мг, выход 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 819 $(M/2 + 1)^+$.

[00418] **(4*S*)-4-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутановая кислота (L2-PIII-1)**



К раствору соединения **L-10b** (9 мг, 5.5 мкмоль) в диоксане (0.6 мл) и воде (0.2 мл) добавили гидроксид лития (0.42 мг, 16.7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в

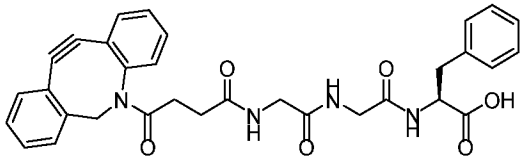
течение 4 часов под контролем ЖХМС. Летучие вещества удалили *in vacuo* и остаток очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили линкер-нагрузку **L2-PIII-1** (3 мг, выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 812 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 10.20 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.90-7.20 (m, 13H), 6.15-6.10 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.80-5.50 (m, 4H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.75-4.50 (m, 4H), 4.40-4.10 (m, 5H), 3.60-3.55 (m, 26H), 3.50-3.25 (m, 6H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.90-1.20 (m, 15H), 0.90-0.80 (m, 8H) ppm.

Синтез линкер-нагрузок L4-PI, L9-PII-1, L10-PII-1, L11-PII-2, L12-PII-2, L13-PII-1, L14-PII-1, L3-PIII-1, L9-PIII-1, L12-PIII-5, L13-PIII-1, L4-PIII-1 и L14-PIV

[00419] Линкер-нагрузки **L4-PI, L9-PII-1, L10-PII-1, L11-PII-2, L12-PII-2, L13-PII-1, L14-PII-1, L3-PIII-1, L9-PIII-1, L12-PIII-5, L13-PIII-1, L4-PIII-1** и **L14-PIV** синтезировали в соответствии с ФИГ. 5 и следующими процедурами.

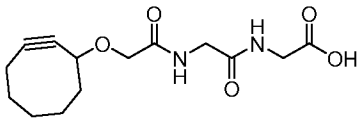
Синтез Промежуточных соединений L-12a-g

[00420] **(2*S*)-2-{2-[2-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)ацетамидо]ацетамидо}-3-фенилпропановая кислота (L-12a)**



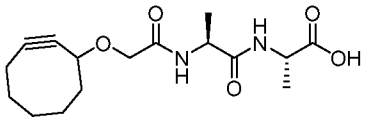
К раствору соединения **L-1e** (0.28 г, 0.69 ммоль) и пептида **L-11a** (Gly-Gly-Phe-OH, 0.19 г, 0.69 ммоль) в DMF (10 мл) добавили DIPEA (0.37 мл, 2.1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили сразу посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили соединение **L-12a** (0.31 г, выход 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 567.0 $(M + H)^+$.

[00421] **2-{2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]ацетамидо}уксусная кислота (L-12b)**



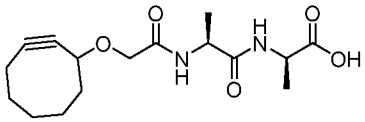
В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на Gly-Gly-OH (**L-11b**) и замены **L-1e** на **L-1d**, получили промежуточное соединение **L-12b** (36 мг, выход 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 297.2 $(M + 1)^+$.

[00422] **(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]пропанамидо]пропановая кислота (L-12c)**



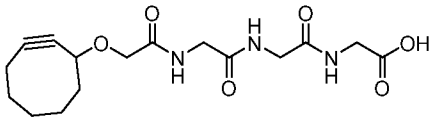
В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на Ala-Ala-OH (**L-11c**) и замены **L-1e** на **L-1d** , получили промежуточное соединение **L-12c** (35 мг, выход 91%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 325.3 $(M + 1)^+$.

[00423] **(2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]пропанамидо]пропановая кислота (L-12d)**



В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на Ala-(*D*)-Ala-OH (**L-11d**) и замены **L-1e** на **L-1d**, получили промежуточное соединение **L-12d** (38 мг, выход 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 325.2 $(M + 1)^+$.

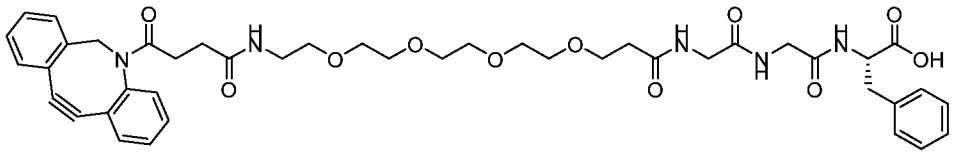
[00424] **2-(2-{2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]ацетамидо}ацетамидо)уксусная кислота (L-12e)**



К суспензии пептида **L-11e** (Gly-Gly-Gly-OH, 0.34 г, 1.8 ммоль) в DMF (13 мл) добавили раствор **L-1d** (0.50 г, 1.8 ммоль) в THF (6 мл) и DIPEA (0.69 г, 5.4 ммоль) и мутную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь отфильтровали, чистый раствор фильтрата сконцентрировали *in vacuo* и остаток очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-20% ацетонитрил в воде) и получили соединение **L-12e** (0.13 г, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 354.2 $(M + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 12.6 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.15 (t, J = 6.0

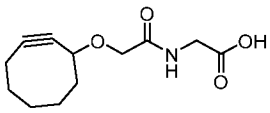
Гц, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.94 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 3.83-3.73 (m, 7H), 2.29-2.06 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 1H) ppm.

[00425] **(2*S*)-2-(2-{2-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]ацетамидо}ацетамидо)-3-фенилпропановая кислота (L-12f)**



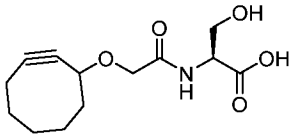
В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены соединения **L-1e** на **L-1b**, получили промежуточное соединение **L-12f** (15 мг, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 408.2 $(M/2 + 1)^+$.

[00426] **2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]уксусная кислота (L-12g)**



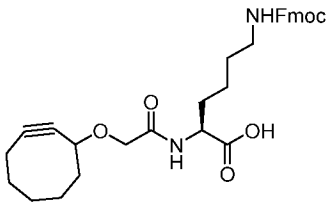
В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на глицин и замены **L-1e** на **L-1d**, получили промежуточное соединение **L-12g** (0.10г, выход 61%) в виде бесцветного масла. ИЭР м/з: 240.2 $(M + 1)^+$.

[00427] **(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3-гидроксипропановая кислота (L-12h)**



В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на серин и замены **L-1e** на **L-1d**, получили промежуточное соединение **L-12h** (90 мг, выход 93%) в виде масла желтого цвета. ИЭР м/з: 270.3 $(M + 1)^+$.

[00428] **(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-6-{[(9*H*-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}гексановая кислота (L-12i)**

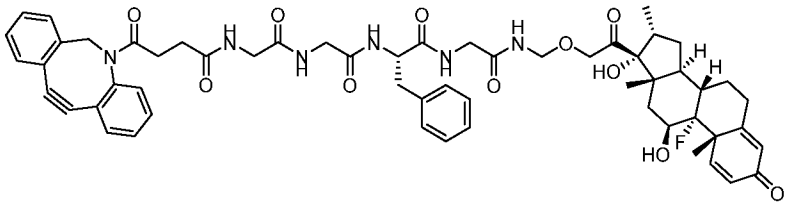


В соответствии со схожей процедурой для **L-12a**, за исключением замены Gly-Gly-Phe-OH на H-Lys(Fmoc)-OH и замены **L-1e** на **L-1d**, получили промежуточное соединение **L-12i** (30 мг, выход 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 533.1 $(M + 1)^+$.

Общая процедура for пептидных линкер-нагрузок (ФИГ. 5)

[00429] К смеси промежуточного соединения **L-12** (1.0 эквив.) в DMF или DCM (25 мМ) добавили HATU, EDCI или HOSu (1.5 эквив.) и DIPEA (3.0 эквив.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавили соответствующую нагрузку (1.0 эквив.), HOBt и DIPEA в DMF. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2-20 часов под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили пептидную линкер-нагрузку (выход 22-56%) в виде твердого вещества белого цвета.

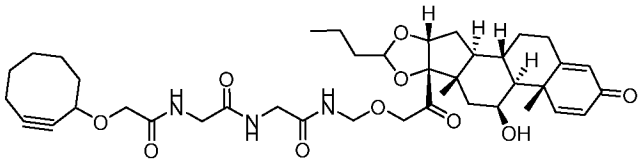
[00430] **4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-фтор-14,17-дигидрокси-2,13,15-триметил-5-оксотетрацикло[8.7.0.0^{2,7}.0^{11,15}]гептадека-3,6-диен-14-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)-2-фенилэтил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}-4-оксобутанамид (L4-PI)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12a** и **PI** получили линкер-нагрузку **L4-PI** (13 мг, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 606.0 $(M - M_{NHCH2DEX})^+$, 635.1 $(M - M_{Dex} + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 8.20-7.95 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.01 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.37-2.23 (m,

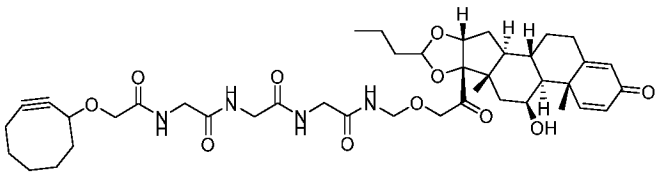
3H), 2.17-2.03 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 МГц, DMSO$_{d6}$) δ -164.47 ppm.

[00431] **2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)-*N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]ацетамид (L9-PII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12g** и **PII-1** получили линкер-нагрузку **L9-PII-1** (20 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* муравьиной кислоте (0.01%)). ИЭР м/з: 308.1 (M – M$_{bud}$ + H)$^+$, 738.3 (M + H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.68-8.64 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.16 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 4.72-4.45 (m, 5H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.96-3.72 (m, 6H), 2.31-1.71 (m, 13H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 7H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

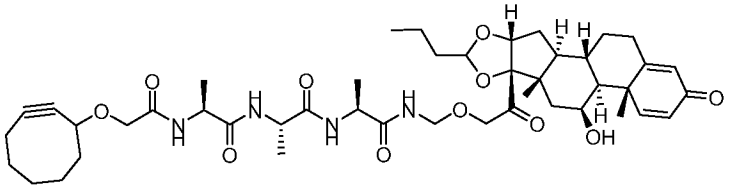
[00432] **2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)-*N*-({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)ацетамид (L10-PII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12b** и **PII-1** линкер-нагрузку **L10-PII-1** (20 мг, выход 54%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* муравьиной кислоте (0.01%)). ИЭР м/з: 365.1 (M – M$_{bud}$ + H)$^+$, 795.3 (M + H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.69-8.63 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.17 (d, J = 10.5

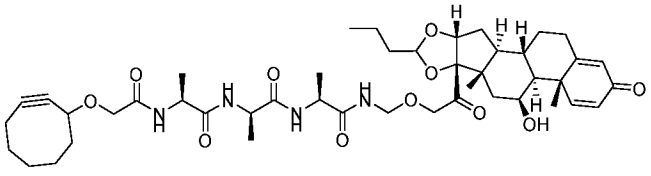
Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.75-4.46 (m, 5H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.95-3.71 (m, 8H), 2.31-1.70 (m, 13H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.48-1.24 (m, 7H), 1.04-0.81 (m, 8H) ppm.

[00433] **(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]пропанамидо]пропанамидо]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид (L11-PII-2)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12c** и **PII-2** линкер-нагрузку **L11-PII-2** (3.0 мг, выход 22%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 407.3 (M – M_{bud} + H)$^+$, 859.5 (M + Na)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол $_{d4}$) δ 7.47 (dd, J = 10.4, 3.6 Гц, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.36 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.65-4.48 (m, 2H), 4.46-4.25 (m, 6H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.71-2.63 (m,1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 7H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 10H), 1.24-1.23 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 7H) ppm.

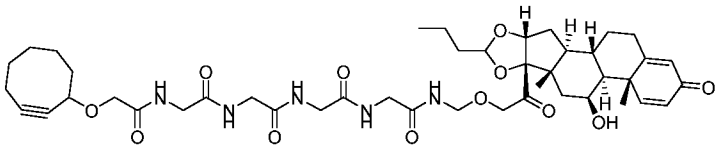
[00434] **(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]пропанамидо]пропанамидо]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид (L12-PII-2)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12d** и **PII-2** линкер-нагрузку **L12-PII-2** (3.5 мг, выход 22%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 407.3 (M – M_{bud} + H)$^+$, 859.5 (M + Na)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

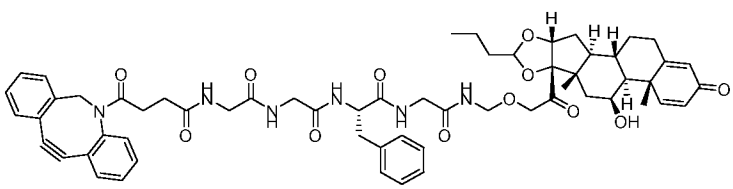
метанол $_{d4}$) δ 7.47 (dd, J = 10.4, 3.6 Гц, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.36 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 6H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.72-2.61 (m,1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 7H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.75-1.58 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 10H), 1.36-1.27 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 7H) ppm.

[00435] **2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)-*N*-{[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}ацетамид (L13-PII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12e** и **PII-1** линкер-нагрузку **L13-PII-1** (14 мг, выход 16%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* аммиаке (10 мМ)). ИЭР м/з: 422.3 (M – M_{bud} + H)$^+$, 874.5 (M + Na)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.68-8.63 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 3H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 0.5H), 5.04-5.02 (m, 0.5H), 4.73-4.45 (m, 5H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.95-3.71 (m, 10H), 2.36-1.69 (m, 12H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 8H), 1.01-0.81 (m, 8H) ppm.

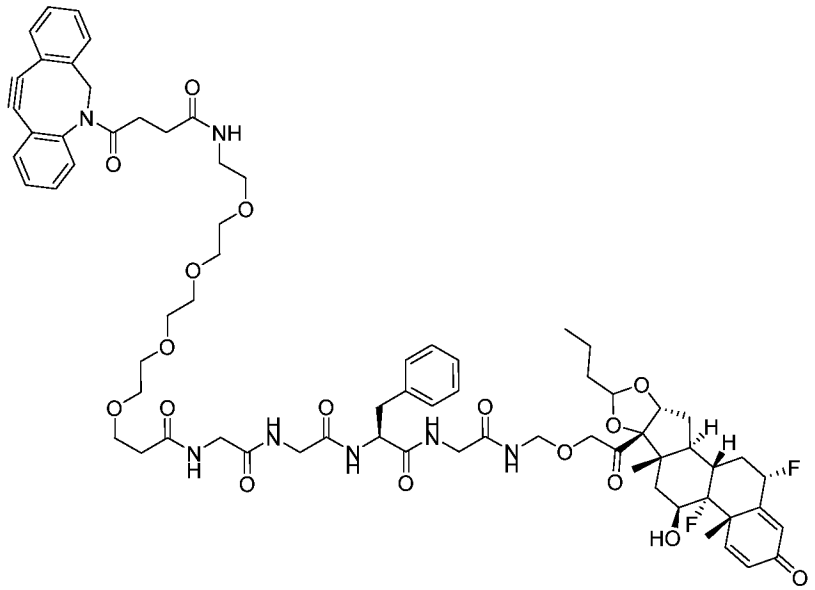
[00436] **4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)-2-фенилэтил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}-4-оксобутанамид (L14-PII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12a** и **PII-1** линкер-нагрузку **L14-PII-1** (0.22 г, выход 64%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 606.0 (M – $M_{NHCH2Bud}$)$^+$, 635.0 (M – M_{Bud} + H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400

МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.63-8.53 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.20-7.97 (m, 3H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.16 (t, J = 4.8 Гц, 0.5H), 5.03 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 0.5H), 4.73-4.72 (m, 2H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.19 (t, J = 18.5 Гц, 1H), 3.79-3.68 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 13.7, 4.0 Гц, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 0.5H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 0.5H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.38-1.37 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 6H) ppm.

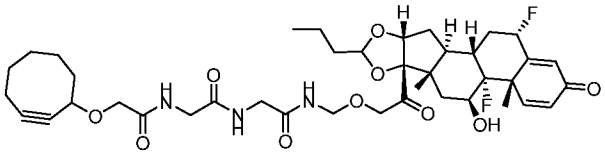
[00437] **1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)-2-фенилэтил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амид (L3-PIII-1)**



К раствору соединения **L-12f** (60 мг, 74 мкмоль) в DCM (6 мл) добавили HOSu (19 мг, 0.16 ммоль) и EDCI (31 мг, 0.16 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа. Реакционную смесь разбавили DCM (40 мл) и промыли водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический раствор высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток затем растворили в сухом DMF (2 мл). К раствору добавили DIPEA (45 мг, 0.35 ммоль) и **PIII-1** (48 мг, 88 мкмоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов

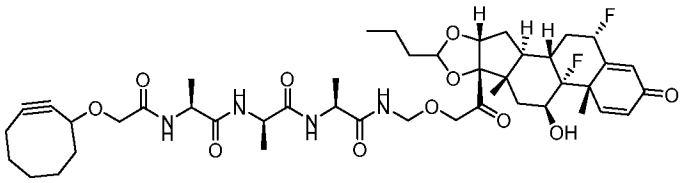
под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили **L3-PIII-1** (5 мг, выход 4%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 882.3 $(M - Bud)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.20-7.97 (m, 3H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.72-5.48 (m, 2H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 4H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.54-3.39 (m, 12H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.62-1.24 (m, 10H), 0.91-0.75 (m, 6H) ppm.

[00438] **2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)-*N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]ацетамид (L9-PIII-1)**



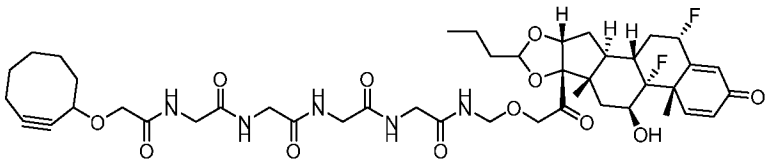
В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12g** и **PIII-1** линкер-нагрузку **L9-PIII-1** (13 мг, выход 31%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 774.3 $(M + H)^+$, 308.1 $(M - M_{III} + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.66 (t, J = 6.7 Гц, 1H), 8.27 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.27 (dd, J = 10.3, 0.8 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.8 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73-5.53 (m, 1H), 5.47 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.65 (t, J = 4.1 Гц, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 6H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 3H), 2.13-1.81 (m, 5H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.29 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00439] **(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]пропанамидо]пропанамидо]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)пропанамид (L12-PIII-5)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12d** и **PIII-5** получили линкер-нагрузку **L12-PIII-5** (3.5 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 895.5 $(M+Na)^+$, 407.3 $(M-M_{III}+H)^+$. Н ЯМР (400 МГц, метанол $_{d4}$) δ 7.40-7.32 (m, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.64-5.47 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 6H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 5H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 10H), 1.35-1.33 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 7H) ppm.

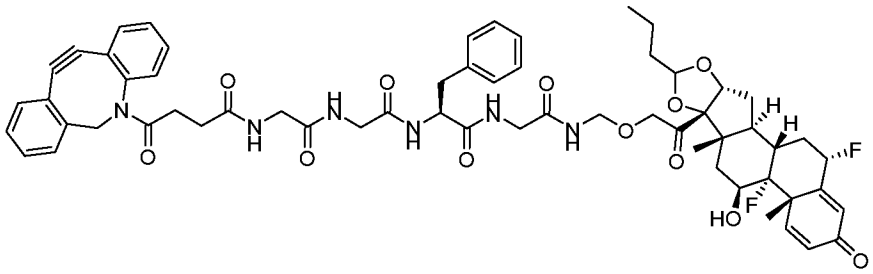
[00440] **2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)-*N*-{[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}ацетамид (L13-PIII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12e** и **PIII-1** линкер-нагрузку **L13-PIII-1** (8 мг, выход 17%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 888.4 $(M+H)^+$, 422.1 $(M-M_{III}+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.73-8.63 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.85 (t, J = 5.2 Гц, 1H),7.27 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4, 1.6 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.74-5.47 (m, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 3H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 8H), 3.30 (s, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 3H), 2.12-1.91 (m, 4H), 1.90-1.66 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.20 (m, 5H), 0.96-0.92 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 6H) ppm.

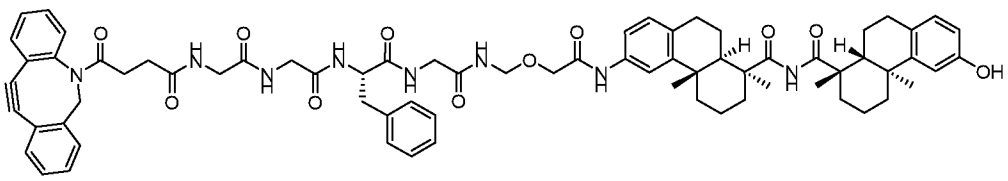
[00441] **4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-**

диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)-2-фенилэтил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}-4-оксобутанамид (L4-PIII-1)



В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12a** и **PIII-1** линкер-нагрузку **L4-PIII-1** (23 мг, выход 25%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 1124.5 $(M + Na)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.97-8.20 (m, 3H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.72-5.52 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.62-4.44 (m, 4H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46-1.22 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 6H) ppm.

[00442] **(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-[2-({2-[(2*S*)-2-{2-[2-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)ацетамидо]ацетамидо}-3-фенилпропанамидо]ацетамидо}метокси)ацетамидо]-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбонил]-6-гидрокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбоксамид (L14-PIV)**



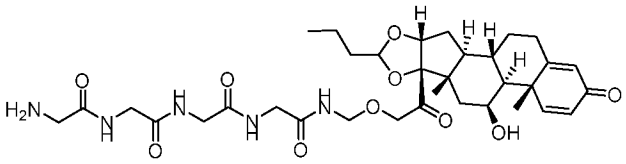
В соответствии с Общей процедурой для пептидных линкер-нагрузок из **L-12a** и **PIV** линкер-нагрузку **L14-PIV** (8.4 мг, выход 46%) получили в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)). ИЭР м/з: 635 $(M - M_{IV} + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 9.53 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 8.20-7.96 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.19-7.13 (m,

1H), 6.95 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2 и 2.2 Гц, 1H), 4.99 (dd, J = 13.9 и 1.9 Гц, 1H), 4.64 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.91-2.59 (m, 7H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

Синтез линкер-нагрузок L15-PII-1, L16-PII-1 и L5-PIII-1 (ФИГ. 6)

[00443] Линкер-нагрузку **L15-PII-1**, **L16-PII-1** и **L5-PIII-1** синтезировали в соответствии с ФИГ. 6 и следующими процедурами.

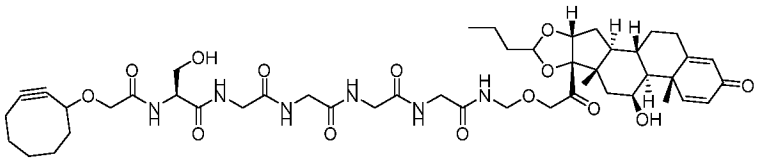
[00444] **2-амино-*N*-({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)ацетамид (L-14a)**



К смеси Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH (**L-11g**, 41 мг, 0.10 ммоль) в DMF (4.0 мл) добавили HATU (38 мг, 0.10 ммоль) и DIPEA (39 мг, 0.30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем добавили соединение **PII-1** (50 мг, 97 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили соединение **L-13a** (36 мг, ИЭР м/з: 932.1 (M + Na)$^{+}$) в виде твердого вещества белого цвета, которое затем растворили в DMF (2 мл). К раствору добавили пиперидин (17 мг, 0.20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов до полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили соединение **L-14a** (26 мг, выход 39%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 688.2 (M + H)$^{+}$.

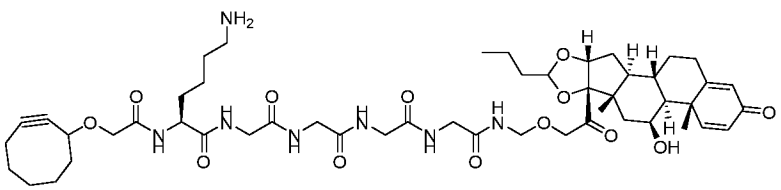
[00445] **(2*S*)-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-3-гидрокси-*N*-{[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-**

оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}пропанамид (L15-PII-1)



К раствору соединения **L-12h** (50 мг, 0.19 ммоль) в DMF (4.0 мл) добавили HOSu (40 мг, 0.38 ммоль) и EDCI (70 мг, 0.38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов до полного разрушения **L-12h**. Реакционную смесь очистили напрямую посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в воде) и получили активный сложный эфир. Этот активный сложный эфир (9.0 мг, сырой) добавили в смесь соединения **L-14a** (15 мг, 22 мкмоль) и DIPEA (9.0 мг, 70 мкмоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили линкер-нагрузку **L15-PII-1** (11 мг, выход 14% из **L-14a**) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 509.1 $(M - M_{Bud} + H)^+$; 961.4 $(M + Na)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.80-8.65 (m, 1H), 8.41-8.06 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.17 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 4.84-4.43 (m, 5H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 8H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.98-0.90 (m, 5H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.

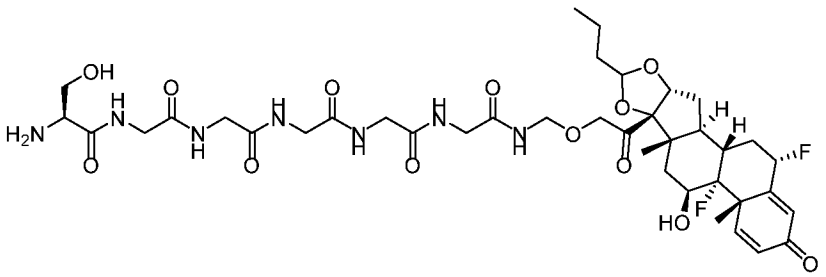
[00446] **(2*S*)-6-амино-2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-*N*-{[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}гексанамид (L16-PII-1)**



К раствору **L-12i** (25 мг, 47 мкмоль) в DMF (2.0 мл) добавили HOSu (11 мг, 94 мкмоль) и EDCI (18 мг, 94 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очистили напрямую посредством обращенно-

фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в воде) и получили активный сложный эфир (17 мг). Этот активный сложный эфир (12 мг, 18 мкмоль) добавили к раствору соединения **L-14a** (12 мг, 17 мкмоль) в DMF (2.0 мл) и затем добавили DIPEA (6.6 мг, 51 мкмоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение часа под контролем ЖХМС. Полученную смесь отделили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили Fmoc-**L16-PII-1** (11 мг) в виде твердого вещества белого цвета, которое затем растворили в DMF (2.0 мл). К раствору добавили пиперидин (4.3 мг, 51 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа до полного удаления Fmoc под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили линкер-нагрузку **L16-PII-1** (12 мг, выход 76% из **L-14a**) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 490.9 $(M/2 + H)^+$, 980.7 $(M + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.80-8.73 (m, 1H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 14.0, 7.9 Гц, 1H), 7.32 (dd, J = 10.1, 2.7 Гц, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 0.5H), 5.03 (d, J = 7.4 Гц, 0.5H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Гц, 0.5H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 3H), 4.24 (s, 0.5H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 6H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.15-1.83 (m, 7H), 1.82-1.64 (m, 6H), 1.64-1.46 (m, 8H), 1.45-1.23 (m, 9H), 1.17-1.06 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 6H) ppm.

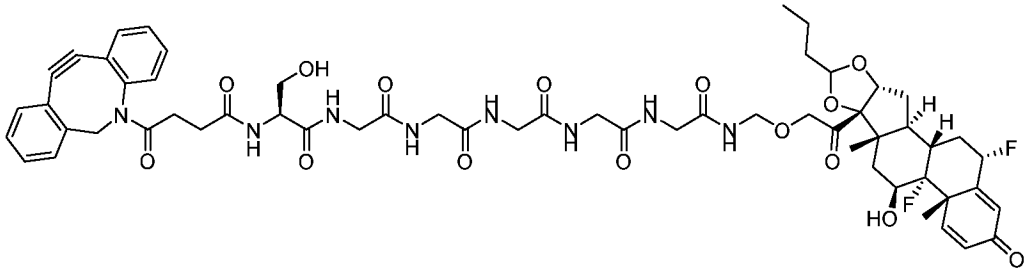
[00447] **(2*S*)-2-амино-*N*-[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]-3-гидроксипропанамид (L-14b)**



К раствору нагрузки **PIII-1** (0.20 г, 0.36 ммоль) и пептида Fmoc-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly **L-11h** (0.20 г, 0.36 ммоль) в DMF (4 мл) добавили HATU (0.21 г, 0.55 ммоль) и DIPEA (0.14 г, 1.1 ммоль) и смесь перемешивали при КТ на протяжении ночи под контролем ЖХМС.

Реакционную смесь очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили **L-13b** (0.16 г, ИЭР м/з: 624 $(M - M_{Ш} + H)^+$), которое растворили в DMF (2 мл). К раствору добавили пиперидин (42 мг, 0.50 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение часа до полного удаления Fmoc согласно ЖХМС. Реакционную смесь очистили посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **L-14b** (98 мг, выход 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 868 $(M + 1)^+$.

[00448] **4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4},^{9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-*N*-[(1*S*)-1-{[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}карбамоил)метил]карбамоил}-2-гидроксиэтил]-4-оксобутанамид (L5-PIII-1)**



К раствору соединения **L-14b** (0.11 г, 0.13 ммоль) в DMF (4 мл) добавили соединение **L-1e** (39 мг, 0.13 ммоль), HATU (72 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (49 мг, 0.38 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили линкер-нагрузку **L5-PIII-1** (35 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1177 $(M + 23)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.66 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 8.24-7.93 (m, 6H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.61 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.30 (dd, J = 10 и 2.0 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.74-5.46 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 3H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.39-4.11 (m, 3H), 3.83-3.67 (m, 9H), 3.66-3.47 (m, 3H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.481 (s, 3H), 1.44-1.20 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 0.86-0.78 (m, 6H) ppm.

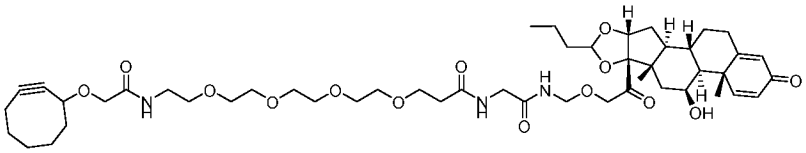
Синтез линкер-нагрузок L7-PII-1, L17-PII1, L6-PII-9 и L6-PII-13

[00449] Линкер-нагрузки **L6-PII-9 и L7-PII-1** синтезировали в соответствии с ФИГ. 7 и следующими процедурами.

Общая процедура для чувствительных к pH линкер-нагрузок

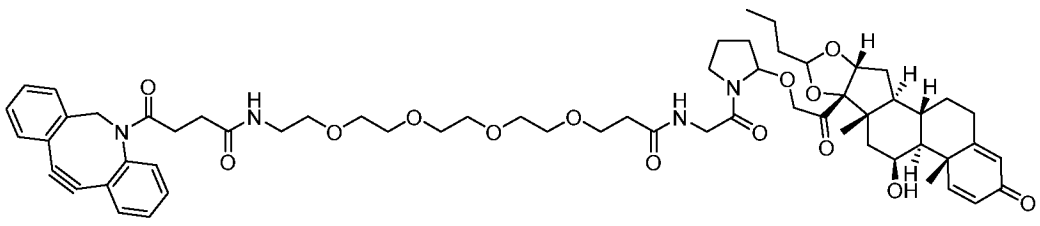
[00450] К смеси соединения **L1-a,b,d,e** (1.0 эквив.) в DMF (25 мМ) добавили нагрузку **PII-1**, **PII-9 или PII-13** (1.0 эквив.) и DIPEA (3.0 эквив.) и затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили линкер-нагрузку **L7-PII-1**, **L17-PII1**, **L6-PII-9** или **L6-PII-13** (выход 19-51%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00451] **1-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амид (L17-PII-1)**



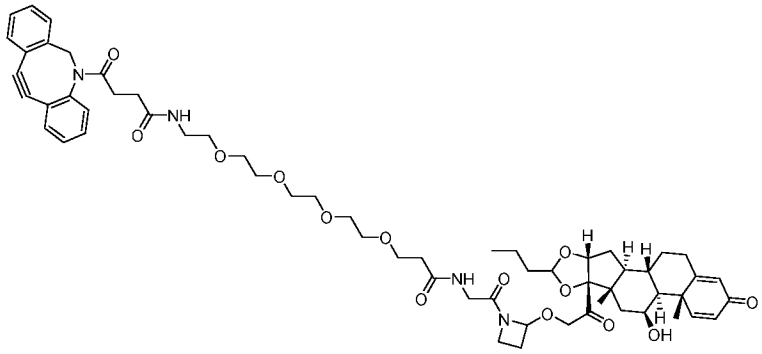
В соответствии с Общей процедурой для чувствительных к pH линкер-нагрузок из **L-1a** и **PII-1** получили линкер-нагрузку **L17-PII-1** (30 мг, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 498.3 (M –M_{Bud} + H)$^+$, 950.6 (M + Na)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO$_{d6}$) δ 8.73-8.59 (m, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.60 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.4 Гц, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 4H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.34-4.10 (m, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.42 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 8H), 1.14-0.90 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 6H) ppm.

[00452] **1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-*N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амид (L6-PII-9)**



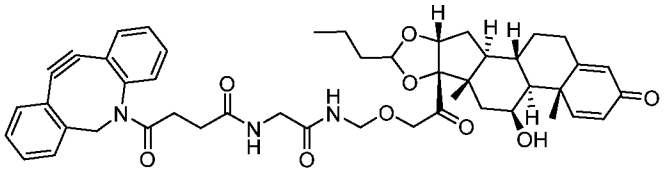
В соответствии с Общей процедурой для чувствительных к pH линкер-нагрузок из **L-1b** и **PII-9** получили линкер-нагрузку **L6-PII-9** (30 мг, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 661.5 (M –M_{Bud} + H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.11-8.02 (m, 1H), 7.77 (t, J = 5.2Гц, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 4H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.85-4.48 (m, 3H), 4.33-4.17 (m, 2H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.48-3.45 (m, 13H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 6H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.38-1.23(m, 7H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

[00453] **1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-*N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}азетидин-1-ил)-2-оксоэтил]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амид (L6-PII-13)**



В соответствии с Общей процедурой для чувствительных к pH линкер-нагрузок из **L-1b** и **PII-13** получили линкер-нагрузку **L6-PII-13** (20 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 539.1 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.20 (s, 1H), 7.90-7.25 (m, 9H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.80-4.50 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 9H), 3.20-3.15 (m, 3H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 5H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 9H), 1.20-1.05 (m, 3H), 0.85-0.75 (m, 8H) ppm.

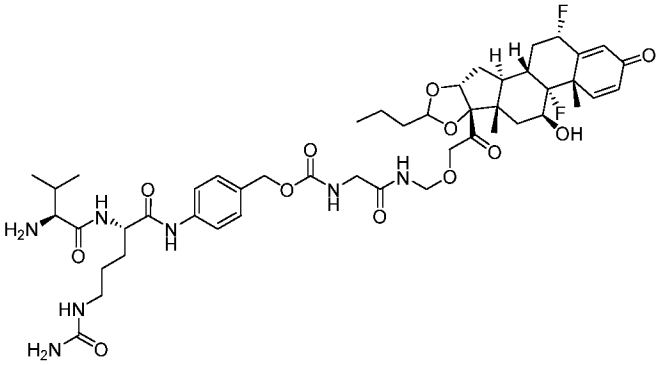
[00454] **4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}-4-оксобутанамид (L7-PII-1)**



В соответствии с Общей процедурой для чувствительных к pH линкер-нагрузок из **L-1e** и **PII-1** получили линкер-нагрузку **L7-PII-1** (30 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 804 $(M + 1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.62-8.53 (m, 1H), 8.23-8.11 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.43-7.26 (m, 4H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.76-4.40 (m, 5H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 7H), 1.14-0.90 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 6H) ppm.

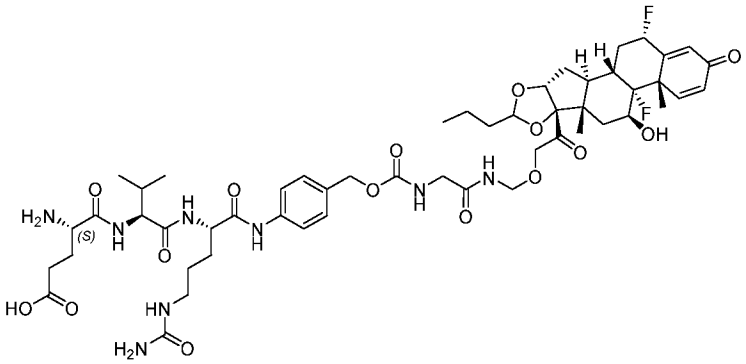
Синтез хиральных линкер-нагрузок, включающих (*R*)-Glu и (*S*)-Glu в L2-PIII-1 (ФИГ. 8)

[00455] **{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо]-5-(карбамоиламино)пентанамидо]фенил}метил *N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат (103-8b)**



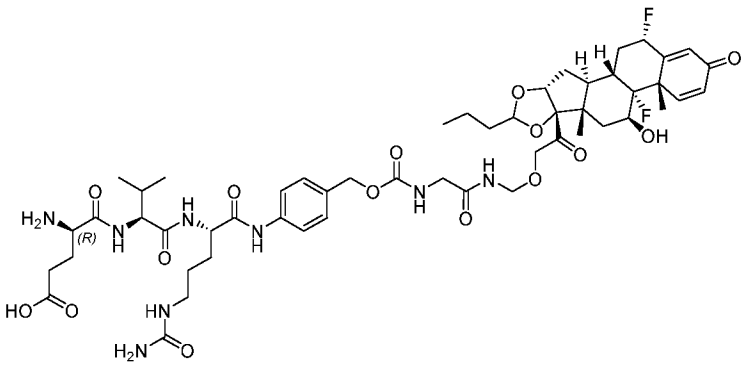
К раствору сырого соединения **103b** в DMF добавили Fmoc-vcPAB-PNP (**11d**), DMAP и DIPEA (50 мг, 0.39 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов до разрушения большей части исходных материалов под контролем ЖХМС. Затем к реакционной смеси добавили пиперидин. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение часа произошло полное удаление Fmoc согласно ЖХМС. Реакционную смесь очистили посредством преп-ВЭЖХ (способ B) и получили соединение **103-8b** (28 мг, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 480 $(M/2 + H)^+$.

[00456] **(4*S*)-4-амино-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутановая кислота (103-9a)**



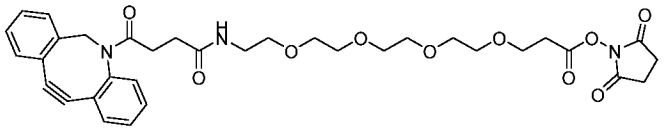
К раствору соединения Boc-*L*-Glu(OTBU)-OH (0.15 г, 0.50 ммоль) в DMF (5 мл) добавили HATU (0.19 г, 0.50 ммоль) и DIPEA (0.13 г, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 минут и затем соединение **103-8b** (0.48 г, 0.50 ммоль) добавили к реакционной смеси. Затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов до полного разрушения **103-8b** согласно ЖХМС. Смесь экстрагировали EtOAc и объединенный органический раствор промыли водой, высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в DCM (10 мл). К раствору добавили TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов под контролем ЖХМС. Реакционную смесь сконцентрировали и остаток очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ (способ B) и получили соединение **103-9a** (0.41 г, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

[00457] **(4*R*)-4-амино-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутановая кислота (103-9b)**



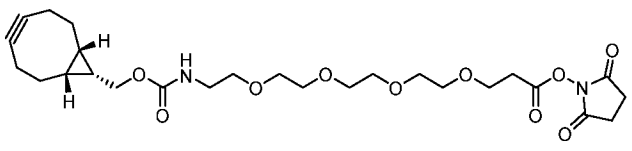
В соответствии со схожей процедурой для **103-9a**, за исключением замены Boc-*L*-Glu(OTBU)-OH на Boc-*D*-Glu(OTBU)-OH, получили соединение **103-9b** (0.40 г, выход 74%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

[00458] **2,5-диоксопирролидин-1-ил 1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оат (5-1c)**



К раствору коммерчески доступного соединения **5c** (160 мг, 0.290 ммоль) в DCM (20 мл) добавили HOSu (73.3 мг, 0.637 ммоль) и EDCI (122 мг, 0.637 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 24 часов под контролем ЖХМС. Реакционную смесь разбавили DCM (50 мл) и органический слой промыли водой (50 мл) и рассолом, высушили над безводным Na_2SO_4 и сконцентрировали *in vacuo* и получили соединение **5-1c** (159 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла, которое использовали без очистки. ИЭР м/з: 650 $(M + H)^+$.

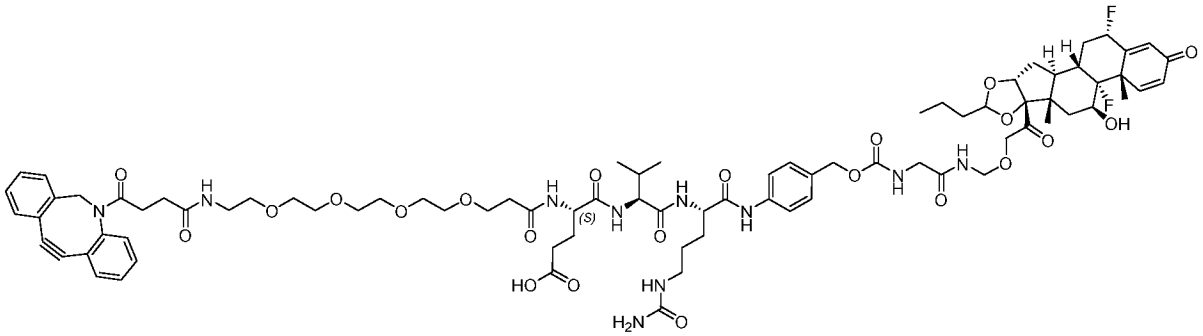
[00459] **2,5-диоксопирролидин-1-ил 1-[({*эндо*-бицикло[6.1.0]нон-4-ин-9-илметокси}карбонил)амино]-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оат (5-1d)**



В соответствии со схожей процедурой для **5-1c**, за исключением замены **5c** на **5d**, получили соединение **5-1d** (150 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ИЭР м/з: 539 $(M + H)^+$.

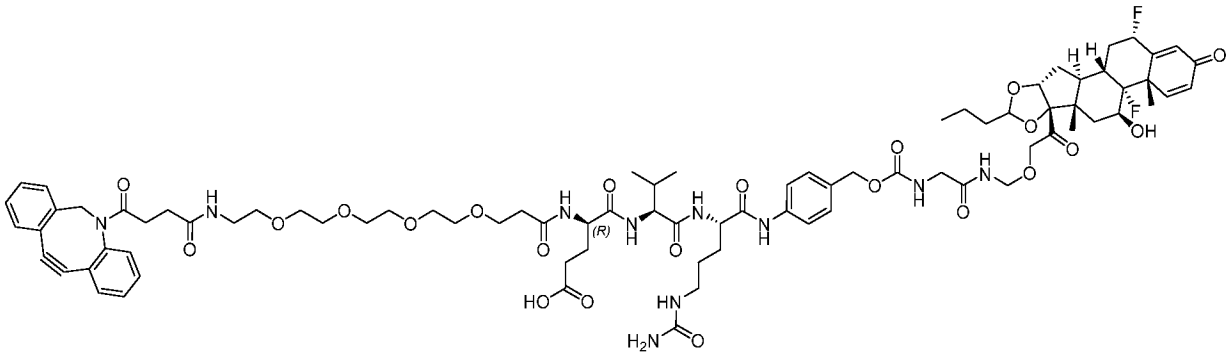
[00460] **(4*S*)-4-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-4-{[(1*S*)-1-**

{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутановая кислота (L2-PIII-1)



К раствору соединения **103-9a** (57 мг, 53 мкмоль) в DMF (1 мл) добавили соединение **5-1c** (36 мг, 56 мкмоль) и DIPEA (27 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ (способ B) и получили соединение **L2-PIII-1** (12 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 811.4 (M/2 + H)$^+$.

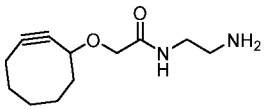
[00461] **(4*R*)-4-[1-(4-{2-азатрицикло[10.4.0.0^{4,9}]гексадека-1(12),4(9),5,7,13,15-гексаен-10-ин-2-ил}-4-оксобутанамидо)-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амидо]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(карбамоиламино)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-дифтор-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенил)карбамоил]бутил]карбамоил}-2-метилпропил]карбамоил}бутановая кислота (LP19)**



В соответствии со схожей процедурой для **L2-PIII-1**, за исключением замены **103-9a** на **103-9b**, получили соединение **LP19** (14 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 811.4 (M/2 + H)$^+$.

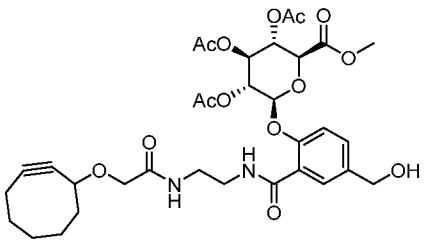
Синтез глюкозной линкер-нагрузки L18-PII-1 (ФИГ. 8B)

[00462] ***N*-(2-аминоэтил)-2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамид (L-15)**



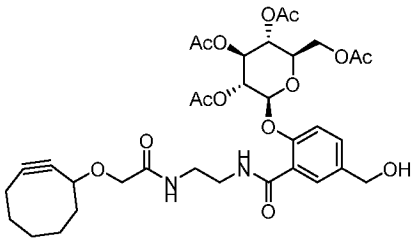
К раствору этилендиамина (0.71 г, 12 ммоль) в DMF (2.0 мл) медленно добавили DIPEA (0.30 г, 2.4 ммоль) и раствор соединения **L-1d** (0.33 г, 1.2 ммоль) в DMF (3.0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (0.8 мМ)) и получили соединение **L-15** (0.18 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ИЭР м/з: 225.2 $(M + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 7.74-7.63 (m, 1H), 4.28 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.27-2.06 (m, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 1H) ppm.

[00463] **Метил (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-трис(ацетилокси)-6-[2-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-(гидроксиметил)фенокси]оксан-2-карбоксилат (L-17a)**



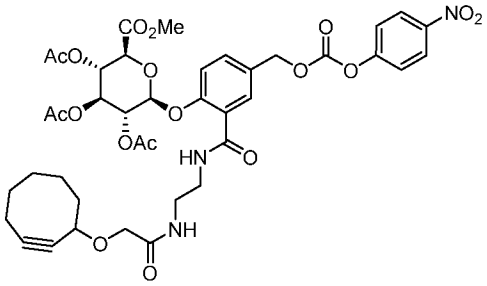
К смеси соединения **L-16a** (синтезированного в соответствии с WO 2018/182341 A1) (0.11 г, 0.23 ммоль) и HATU (96 мг, 0.25 ммоль) в сухом DMF (4 мл) добавили соединение **L-15** (51 мг, 0.23 ммоль) и DIPEA (89 мг, 0.69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов до полного разрушения **L-16a** под контролем ЖХМС. Полученную смесь очистили напрямую посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* TFA (0.01%)) и получили соединение **L-17a** (0.14 г, выход 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 691.4 $(M + H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.48 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 15H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.70-1.38 (m, 3H) ppm.

[00464] **[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-трис(ацетилокси)-6-[2-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-(гидроксиметил)фенокси]оксан-2-ил]метил ацетат (L-17b)**



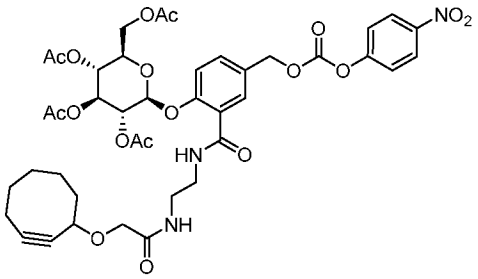
В соответствии со схожей процедурой для **L-17a**, за исключением замены **L-16a** на **L-16b**, получили соединение **L-17b** (0.10 г, выход 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 705.3 $(M + H)^+$.

[00465] **Метил (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-трис(ацетилокси)-6-[2-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-{[(4-нитрофеноксикарбонил)окси]метил}фенокси]оксан-2-карбоксилат (L-18a)**



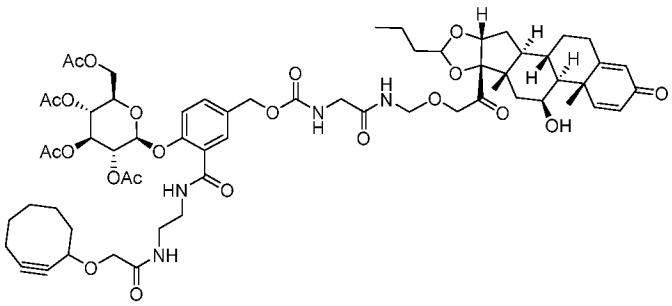
К раствору соединения **L-17a** (0.14 г, 0.20 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавили бис(4-нитрофенил) карбонат (55 мг, 0.18 ммоль) и DIPEA (26 мг, 0.20 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический раствор промыли рассолом (10 мл), высушили над безводным сульфатом натрия и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очистили посредством флэш-хроматографии (40-60% этилацетат в петролейном эфире) и получили соединение **L-18a** (85 мг, выход 49%) в виде бесцветного масла. ИЭР м/з: 856.0 $(M + H)^+$.

[00466] **[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-трис(ацетилокси)-6-[2-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-{[(4-нитрофеноксикарбонил)окси]метил}фенокси]оксан-2-ил]метил ацетат (L-18b)**



В соответствии со схожей процедурой для **L-18a**, за исключением замены **L-17a** на **L-17b**, получили соединение **L-18b** (62 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 870.3 $(M + H)^+$.

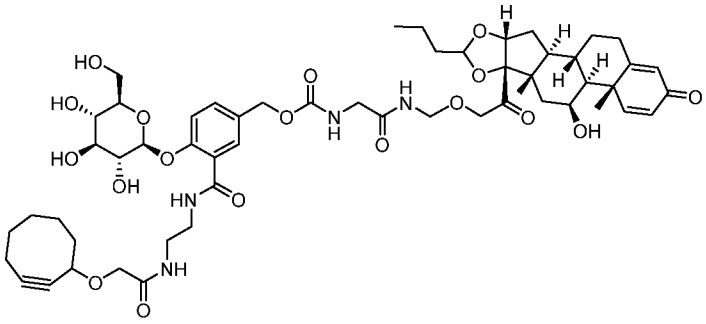
[00467] **[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-трис(ацетилокси)-6-[2-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамоил)окси]метил}фенокси]оксан-2-ил]метил ацетат (L-19a)**



К раствору соединения **L-18b** (59 мг, 68 мкмоль) в DMF (4.0 мл) добавили нагрузку **PII-1** (35 мг, 68 мкмоль), HOBt (9.1 мг, 68 мкмоль) и DIPEA (26 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь очистили сразу посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0-100% ацетонитрил в *вод.* бикарбонате аммония (10 мМ)) и получили соединение **L-19a** (25 мг, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 817.3 $(M - M_{Bud} + H)^+$.

[00468] **[3-({2-[2-(циклоокт-2-ин-1-илокси)ацетамидо]этил}карбамоил)-4-{[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-2-ил]окси}фенил]метил**

***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-гидрокси-9,13-диметил-16-оксо-6-пропил-5,7-диоксапентацикло[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]икоса-14,17-диен-8-ил]-2-оксоэтокси}метил)карбамоил]метил}карбамат (L18-PII-1)**



К смеси соединения **L-19a** (20 мг, 16 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавили *вод.* гидроксид лития (72 мМ, 2 мл) и смесь перемешивали при 15 °C в течение часа под контролем ЖХМС. Реакционную смесь окислили *вод.* гидрохлоридом (1 Н) до pH 3-4 и затем очистили посредством преп-ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил в *вод.* муравьиной кислоте (0.1%)) и получили линкер-нагрузку **L18-PII-1** (10 мг, выход 45%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 1101.6 $(M + Na)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $DMSO_{d6}$) δ 8.85-8.78 (m, 1H), 8.53-8.40 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.16 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.19-5.00 (m, 3H), 4.90 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 4.64-4.46 (m, 4H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.61 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 9H), 2.38-1.82 (m, 10H), 1.76-1.48 (m, 10H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.00-0.81 (m, 6H) ppm.

Пример 1

[00469] Данный пример демонстрирует конкретные процедуры для сайт-специфической конъюгации алкин-содержащей линкер-нагрузки и антитела.

[00470] В данном примере сайт-специфические конъюгаты антитело-лекарственное средство можно получить в два этапа. На первом этапе азидо соединительную группу, такую, как азид–$ПЭГ_3$–амин, ферментативным путем присоединяют к антителу, имеющему глутамин (например, Q-тэг), посредством микробной трансглутаминазы (MTG) (например, MTG EC 2.3.2.13, Zedira, Дармштадт, Германия; см. документ WO 2017/147542, который включается в настоящий документ полностью). Сайт-специфические конъюгаты антитело-лекарственное средство с DAR, равным двум, можно синтезировать посредством присоединения соединительных групп на остатках Q295 антитела, имеющего мутацию N297D. Сайт-специфические конъюгаты антитело-лекарственное средство с DAR, равным

четырем, можно синтезировать посредством присоединения соединительных групп к антителам, имеющим мутации N297Q. Глутамины Q295 и Q297 вступают в реакцию с соединительными группами посредством MTG и дают DAR, равный четырем. Второй этап включает присоединение линкер-нагрузки к азидо–функционализованному антителу посредством [2+3] циклоприсоединения, например, 1,3–диполярного циклоприсоединения между азидами и циклооктинами (что также известно как клик-химия без соединений меди). См. публикацию Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *PNAS* **2007**, *104 (43)*, 16793-7, которая включается в настоящий документ полностью посредством ссылки для любых целей. Когда реакционноспособной группой (**RG**) является группа DIBAC, конъюгация осуществляется с азидо-функционализованным антителом посредством [2+3] циклоприсоединения. Этот процесс дает сайт-специфические и стоихиометрические конъюгаты.

Синтез конъюгата антитело-лекарственное средство с 2DAR

Этап 1: Приготовление азидо–функционализованного антитела.

[00471] Агликозилированное человеческое антитело IgG (IgG1, IgG4 и т.д.) или изотип человеческого IgG1 с мутацией N297Q (система нумерации EU numbering), в PBS (pH 6.5-8.0) смешивают с ≥200 молярными эквивалентами азидо-dPEG$_3$-амина (MB = 218.26 г/моль). Полученный раствор смешивают с MTG (EC 2.3.2.13 от Zedira, Дармштадт, Германия, или Modernist Pantry [L# 210115A] - ACTIVA TI, который содержит Мальтодекстрин от Ajinomoto, Япония) (25 ед/мл; 5 ед MTG на мг антитела), в результате чего конечная концентрация составляет 0.5-5 мг/мл антитела, и затем раствор инкубируют при 37 °C в течение 4-24 ч с осторожным перемешиванием. Реакцию контролируют посредством ИЭР-МС. После завершения реакции избыточный амин и MTG удаляют посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) или колоночной хроматографии на основе белка A и получают азидо-функционализованное антитело. Данный продукт характеризуют посредством электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) и ИЭР-МС. Азидо–dPEG$_3$–амин добавляют к двум сайтам антитела, что дает повышение 204 Да для конъюгата антитело–PEG$_3$–азид с 2DAR.

Этап 2: Реакция азидо-функционализованных антител с линкер-нагрузками посредством клик-химии.

[00472] Сайт-специфические конъюгаты антитело-лекарственное средство с человеческим IgG (IgG1, IgG4 и т.д.) приготавливают посредством [2+3] клик-реакции между азидо-функционализованными антителами и алкин-содержащей линкер-нагрузкой.

Подробная процедура конъюгации следующая. mAb–PEG_3–N_3 (1-3 мг / мл) инкубируют в водной среде (например, PBS, PBS с содержанием 5% глицерина, HBS) с ≥ 6 молярными эквивалентами LP, растворенными в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, DMF или DMA (т.е. реакционная смесь содержит 5-20% органический растворитель, об/об), при 24 °C представляет собой 37 °C в течение более 6 ч. Течение реакции контролируют посредством ИЭР-МС, и отсутствие mAb–PEG_3–N_3 указывает на завершение конъюгации. Чрезмерное количество LP и органический растворитель удаляют при помощи SEC посредством элюирования с PBS или при помощи колоночной хроматографии на основе белка A посредством элюирования с кислым буфером с последующей нейтрализацией буферным раствором Трис (pH 8.0). Конечный продукт концентрируют посредством ультрацентрифугирования и характеризуют посредством УФ, эксклюзионной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия и/или ИЭР-МС.

Синтез конъюгата антитело-лекарственное средство с 4DAR

Этап 1: Приготовление азидо–функционализованного антитела.

[00473] Агликозилированное антитело с изотипом человеческого IgG1 в BupH™ (pH 7.6-7.8) смешивают с ≥ 200 молярными эквивалентами азидо–$dPEG_3$–амина (MB 218.26 г/моль). Затем полученный раствор смешивают с трансглутаминазой (25 ед/мл; 5ед MTG на мг антитела), что дает конечную концентрацию антитела в 0.5-3 мг/мл, и затем раствор инкубируют при 37 °C в течение 4-24 часов с осторожным перемешиванием. Реакцию контролируют посредством электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия или ИЭР-МС. По завершении реакции избыточный амин и MTG можно удалить посредством эксклюзионной хроматографии (SEC) для получения азидо-функционализованного антитела. Этот продукт можно анализировать посредством электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия и ИЭР-МС. Азидо–$dPEG_3$–амин добавляют к двум сайтам, Q295 и Q297, антитела, что дает повышение 804 Да для конъюгата агликозилированное антитело–PEG_3–азид с 4DAR.

Этап 2: Реакция азидо-функционализованных антител с линкер-нагрузками посредством клик-химии.

[00474] mAb–PEG_3–N_3 (1-3 мг / мл) инкубируют в водной среде (например, PBS, PBS с содержанием 5% глицерина, HBS) с ≥ 6 молярными эквивалентами LP, растворенными в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, DMF или DMA (т.е. реакционная смесь содержит 5-20% органический растворитель, об/об), при 24 °C

представляет собой 37 °C в течение более 6 ч. Течение реакции контролируют посредством ИЭР-МС, и отсутствие mAb–PEG_3–N_3 указывает на завершение конъюгации. Чрезмерное количество линкер-нагрузки и органический растворитель можно удалить при помощи эксклюзионной хроматографии посредством элюирования с PBS или при помощи колоночной хроматографии на основе белка A посредством элюирования с кислым буфером с последующей нейтрализацией буферным раствором Трис (pH 8.0). Очищенные конъюгаты можно проанализировать посредством эксклюзионной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия и ИЭР-МС.

Пример 2

[00475] Данный пример демонстрирует способ выполнения несайт-специфических конъюгаций лекарственного средства с антителом при помощи тиол-малеимидной реакции Михаэля. Конъюгация через цистеины антитела выполняется за два этапа с применением аналогичных способов, что описано в публикации *Mol Pharm*. 2015 Jun 1;12(6):1863-71, которая включается в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00476] Моноклональное антитело (mAb) (10 мг/мл в 50 мМ HEPES, 150 мМ NaCl) при pH 7.5 восстанавливают с помощью 1 мМ дитиотреитола (0.006 мг на мг антитела) или TCEP (2.5 молярные эквиваленты антитела) при 37 °C в течение 30 мин. Концентрацию антитела можно рассчитать на основании абсорбции при 280 нм на Nanodrop (ThermoFisher Scientific) и при помощи коэффициента экстинкции антитела. После гель-фильтрации (G-25, pH 4.5 ацетат натрия) линкер-нагрузку в DMSO (10 мг/мл) добавляют к восстановленному антителу и pH смеси корректируют до pH 7.0 при помощи 1 M HEPES (pH 7.4). Реакция продолжается в течение 3-14 часов. Полученный конъюгат можно очистить посредством эксклюзионной хроматографии. Значения DAR (УФ) определяют при помощи измеренных значений поглощения ncADC и коэффициентов экстинции антитела и линкер-нагрузки.

Пример 3

Анализ конъюгатов ADC

[00477] Для анализа целостности и чистоты конъюгатов ADC применили электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS–PAGE).

[00478] Согласно одному способу, условия SDS–PAGE включают невосстановленные и восставленные образцы (2-4 мкг) с набором предварительно окрашенных маркерных

белков BenchMark Pre-Stained Protein Ladder (Invitrogen, кат. № 10748–010; № партии 1671922), которые вводят на дорожку в (1.0 мм x 10 лунок) Novex 4-20% трис-глициновом геле и анализируют при 180 В, 300 мА в течение 80 мин. Невосстановленный образец приготавливают с использованием трис-глицинового SDS буфера Novex (2X) (Invitrogen, кат. № LC2676) и восстановленный образец приготавливают с использованием SDS буфера для образца (2X) с содержанием 10% 2-меркаптоэтанола.

[00479] Молекулярный вес антител и ncADC при SDS-PAGE определяют в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях. Сдвиги массы могут быть не очевидными в невосстанавливающих условиях из-за относительно малой процентной доли изменений массы. Тем не менее, массы тяжелых цепей повышаются от голых антител к азидо-функционализованным антителам и далее для конъюгата ncADC. Перекрестно-сшитый материал может быть обнаружен или нет.

[00480] ADC анализируют на чистоту посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

[00481] Для определения чистоты конъюгатов антитело-лекарственное средство применяют эксклюзионную хроматографию. Аналитические эксперименты посредством SEC проводят с использованием прибора Waters 600, на HR-колонке Superdex 200 (1.0 x 30 см), с расходом 0.80 мл/мин с применением PBS pH 7.4 и под контролем при λ = 280 нм с использованием Waters 2998 PDA. Образец для анализа состоит из 200 мкл PBS (pH 7.4) с 30-100 мкл контрольного образца. Выполняют препаративные очистки посредством SEC с использованием прибора AKTA Avant от GE Healthcare, на колонке Superdex 200 PG (2.6 x 60 см), с расходом в 2 мл/мин с элюированием с использованием PBSg pH 7.4, с контролем при λ = 280 нм.

[00482] Антитело и ADC анализируют посредством анализа массы исходного вещества при помощи ЖХ–ИЭР–МС, что описано далее.

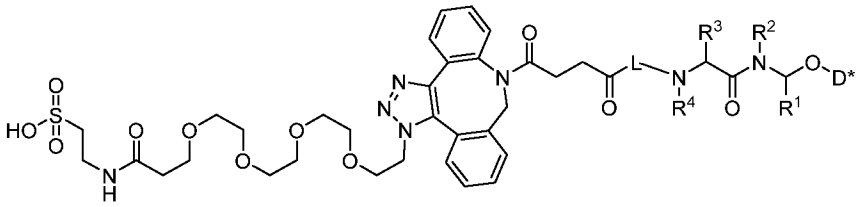
[00483] Измерение массы исходного вещества для образцов ADC выполняют посредством ЖХ-ИЭР-МС для определения профилей распределения лекарственное средство-нагрузка и вычисления среднего отношения DAR. Каждый анализируемый образец (20-50 нг, 5 мкл) вводят в колонку Acquity UPLC Protein BEH C4 (10K фунтов на кв. дюйм, 300 Å, 1.7 мкм, 75 мкм × 100 мм; кат. № 186003810). После обессоливания в течение 3 мин белок элюируют и масс-спектры получают при помощи масс-спектрометра Waters Synapt G2-Si.

Пример 4

Общая процедура для охлаждения линкер-нагрузок

[00484] Для проведения модельных исследований на описанных здесь линкер-нагрузках, например, исследований стабильности pH, исследований carB, исследований химической стабильности и исследований стабильности в плазме, в качестве суррогатов синтезировали “охлажденные линкер-нагрузки”. К раствору линкер-нагрузок (2 мг) в ацетонитриле и воде (об/об = 1, 0.4 мл) добавили DIPEA (5 эквив.) и азид (CD-N_3 или таурин-PEG4-азид; 3 эквив.) последовательно. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 часов под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили охлажденные линкер-нагрузки. Например, на **L1-PII-1**, **L1-PII-6**, **L1-PII-7**, **L1-PII-8** и **L1-PII-9** воздействовали таурин-PEG_4-N_3 и получили соответствующие охлажденные линкер-нагрузки (**Q1L1-PII-#**); и на **L1-PII-1**, **L6-PII-1** и **L7-PII-1** воздействовали CD-N_3 и получили соответствующие охлажденные линкер-нагрузки (**Q2L1-PII-1**, **Q2L6-PII-1** и **Q2 L7-PII-1**). Все охлажденные линкер-нагрузки указаны в Таблице 3d и/или Таблице 6 далее.

[00485] Q1Ln-нагрузки



[00486] Q2Ln-нагрузки

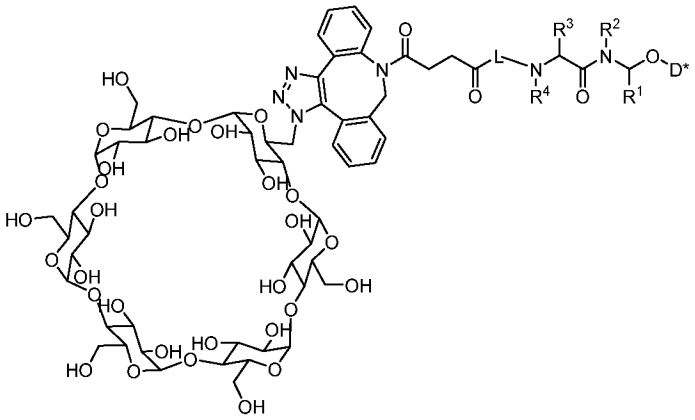
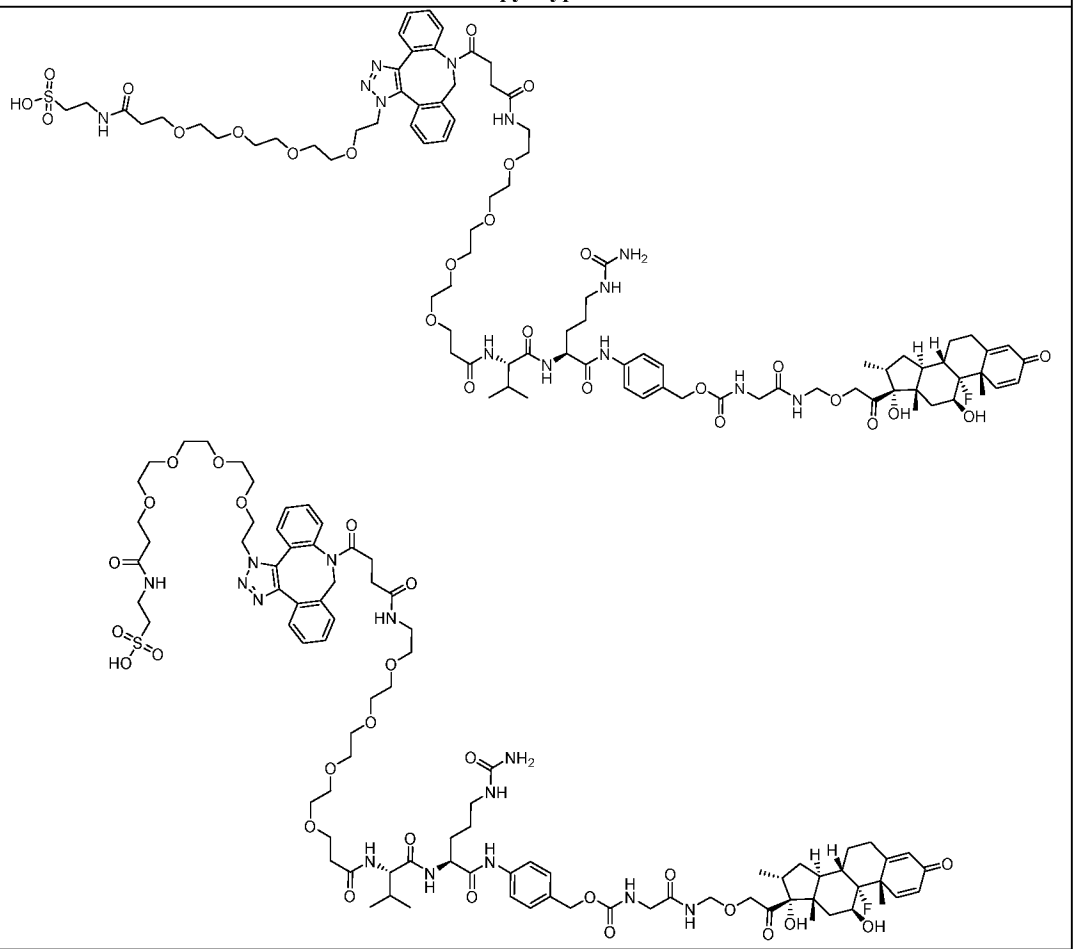
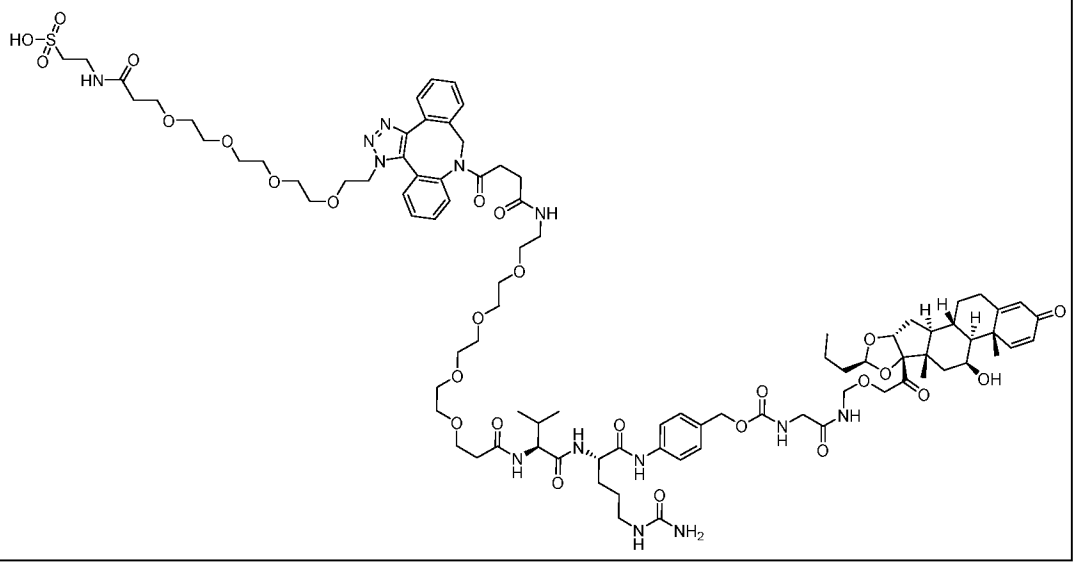
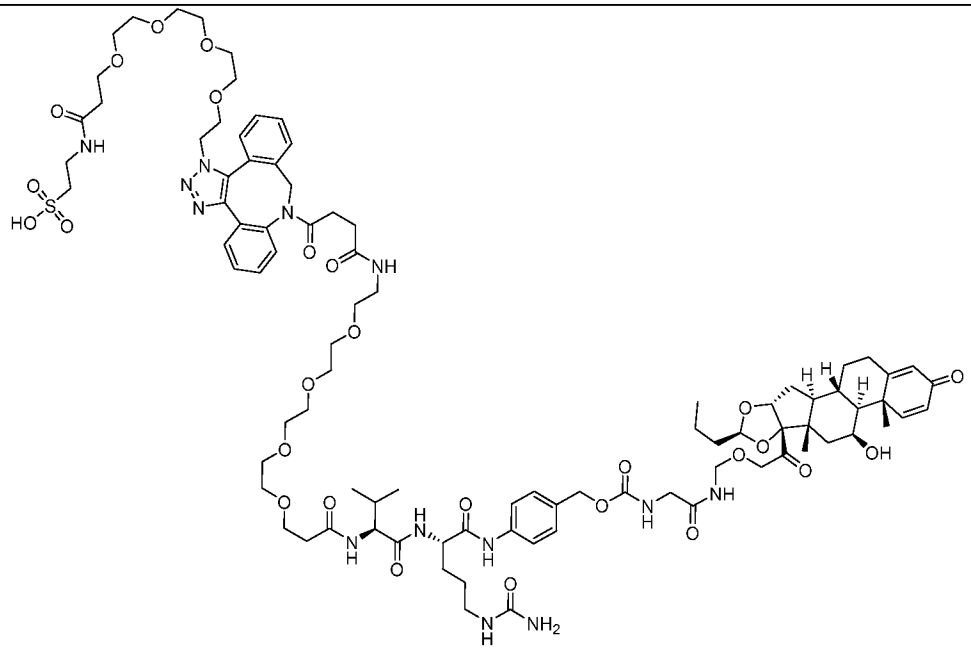
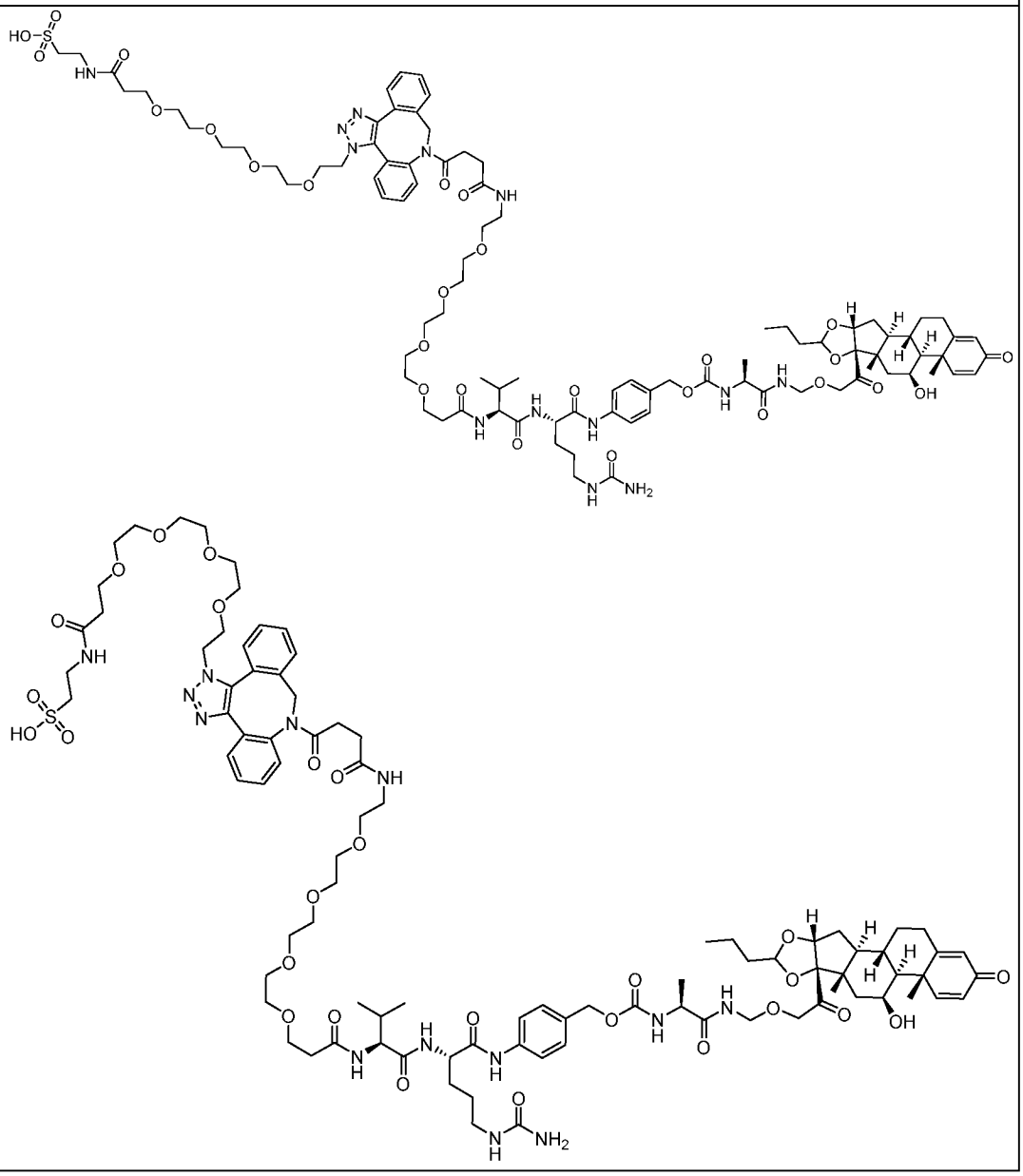
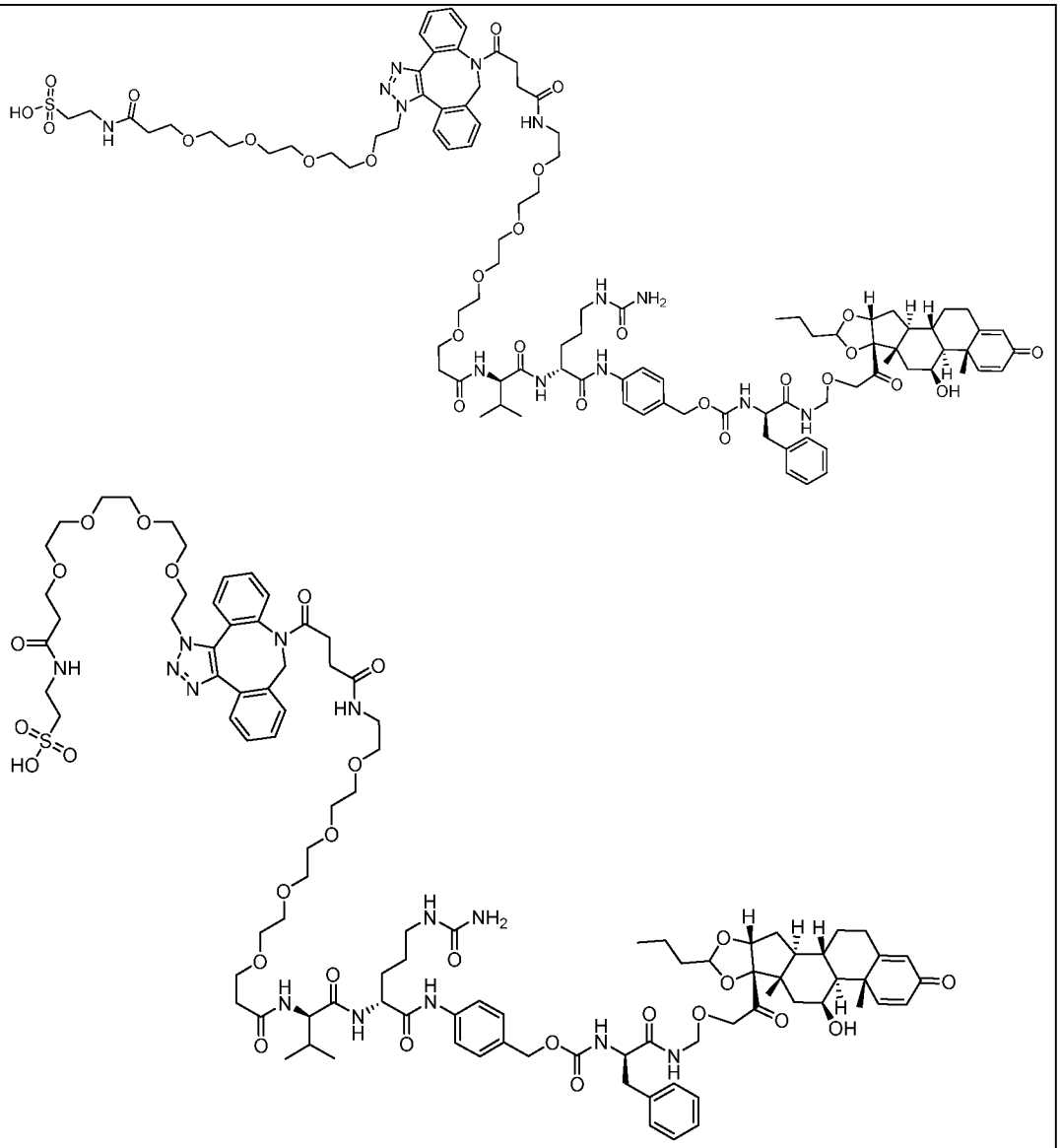
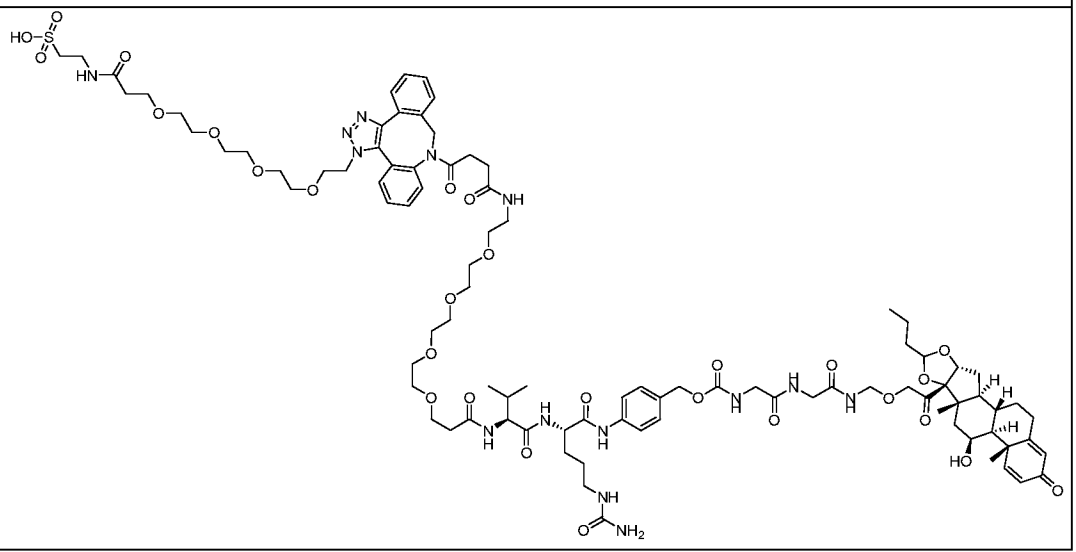
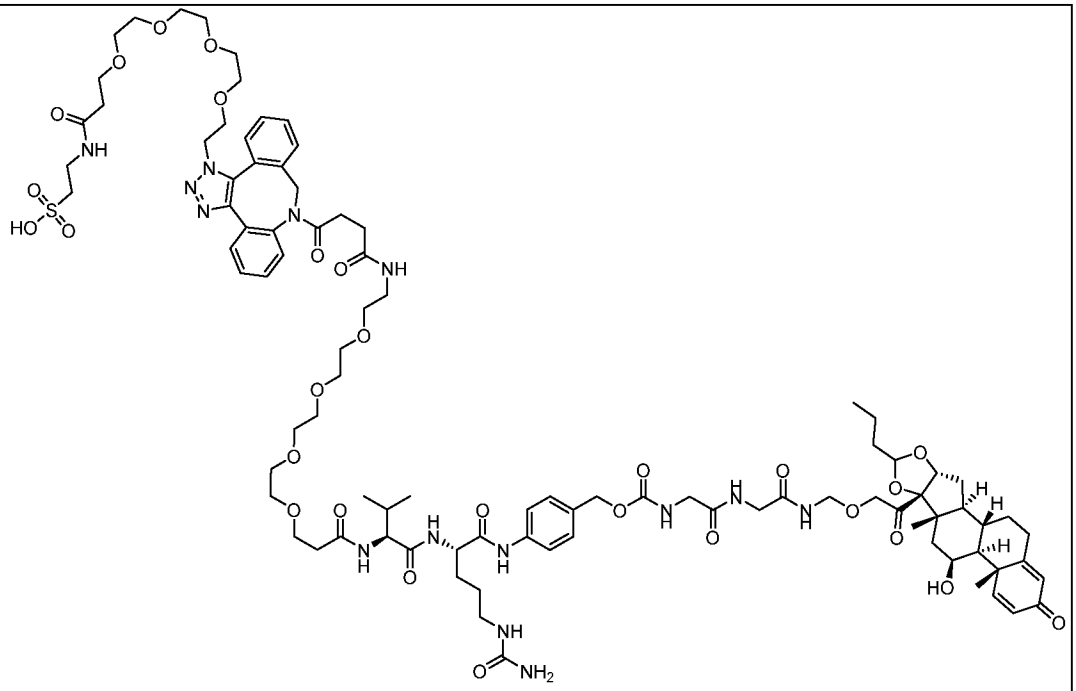
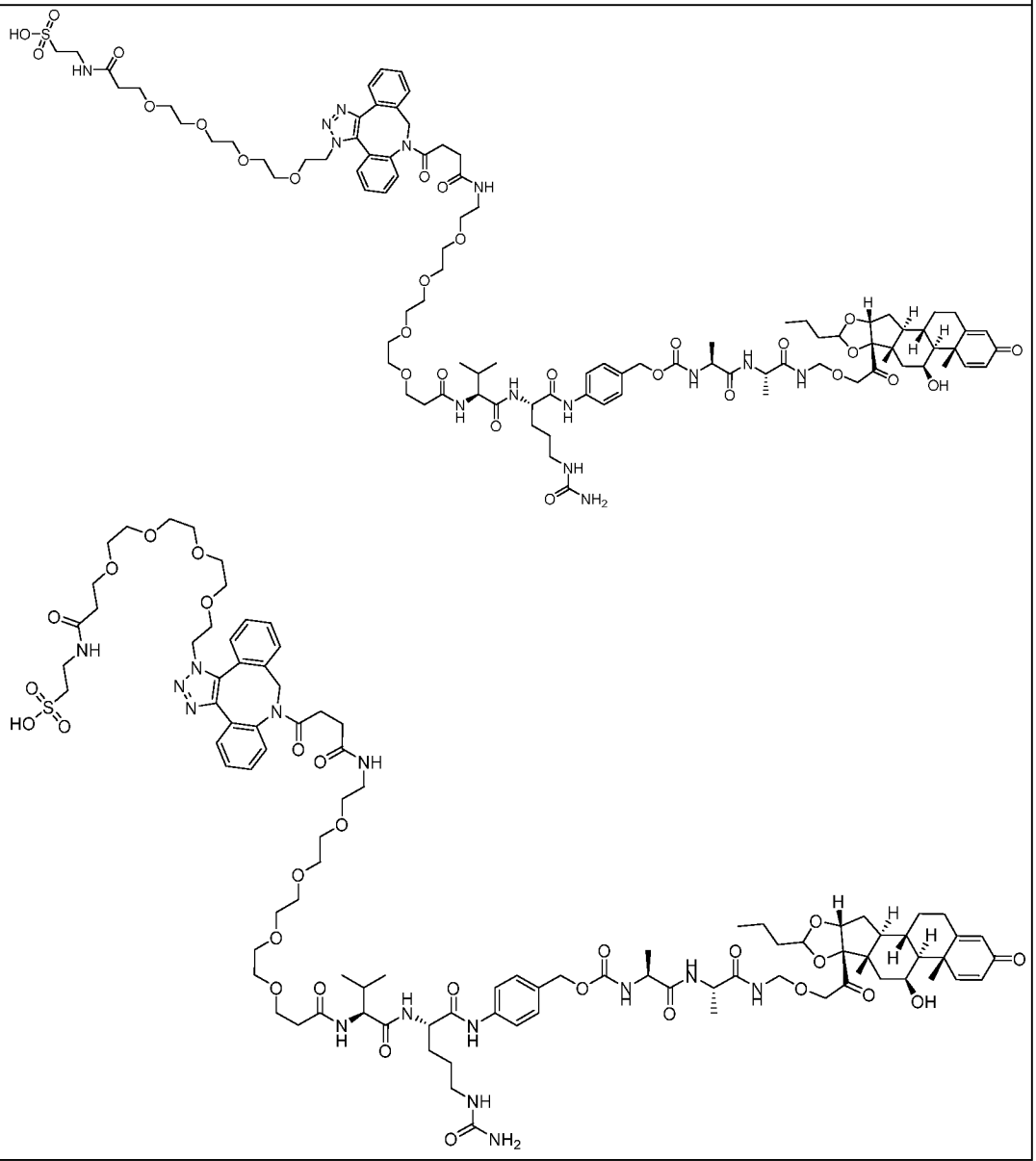


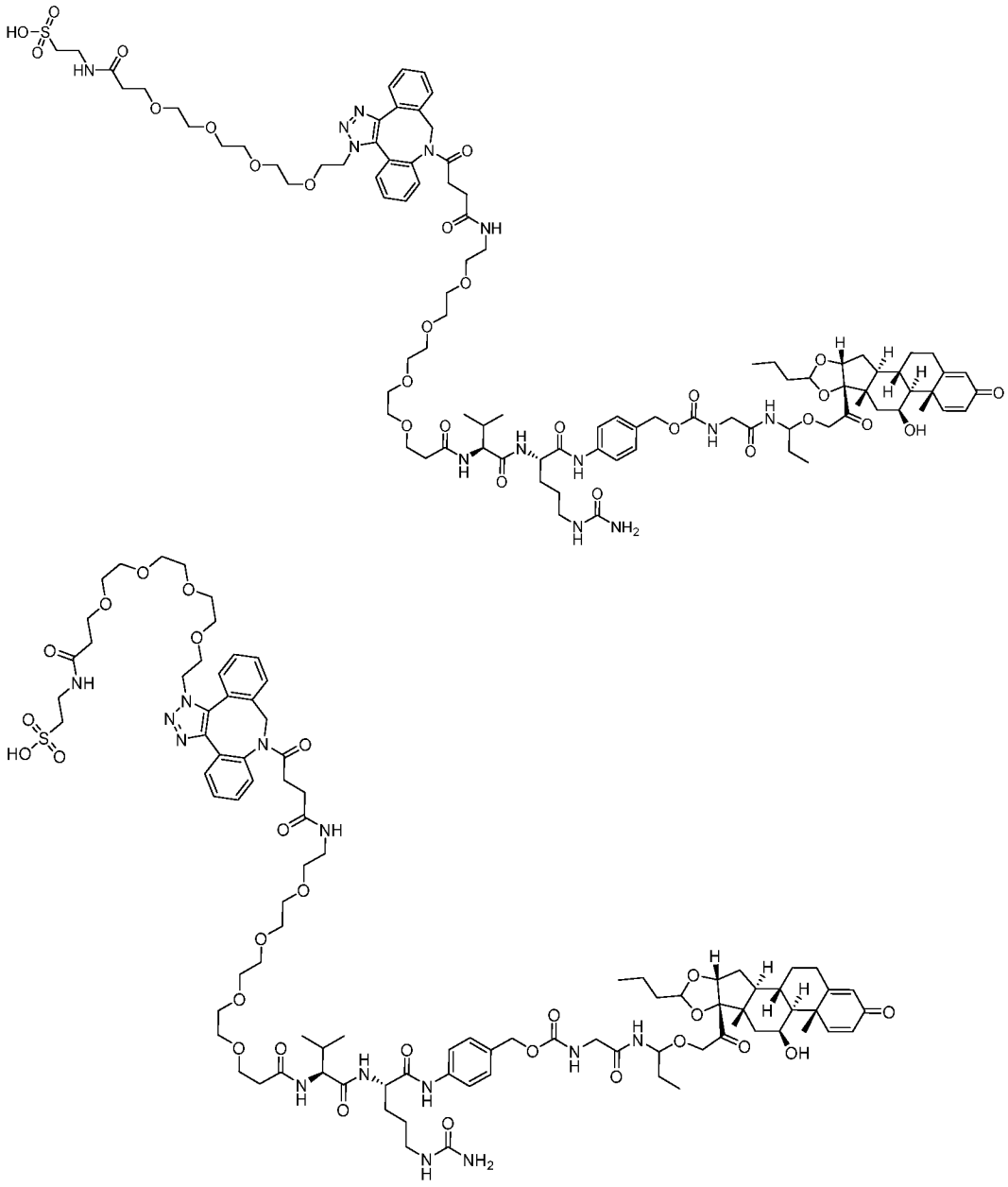
Таблица 6.

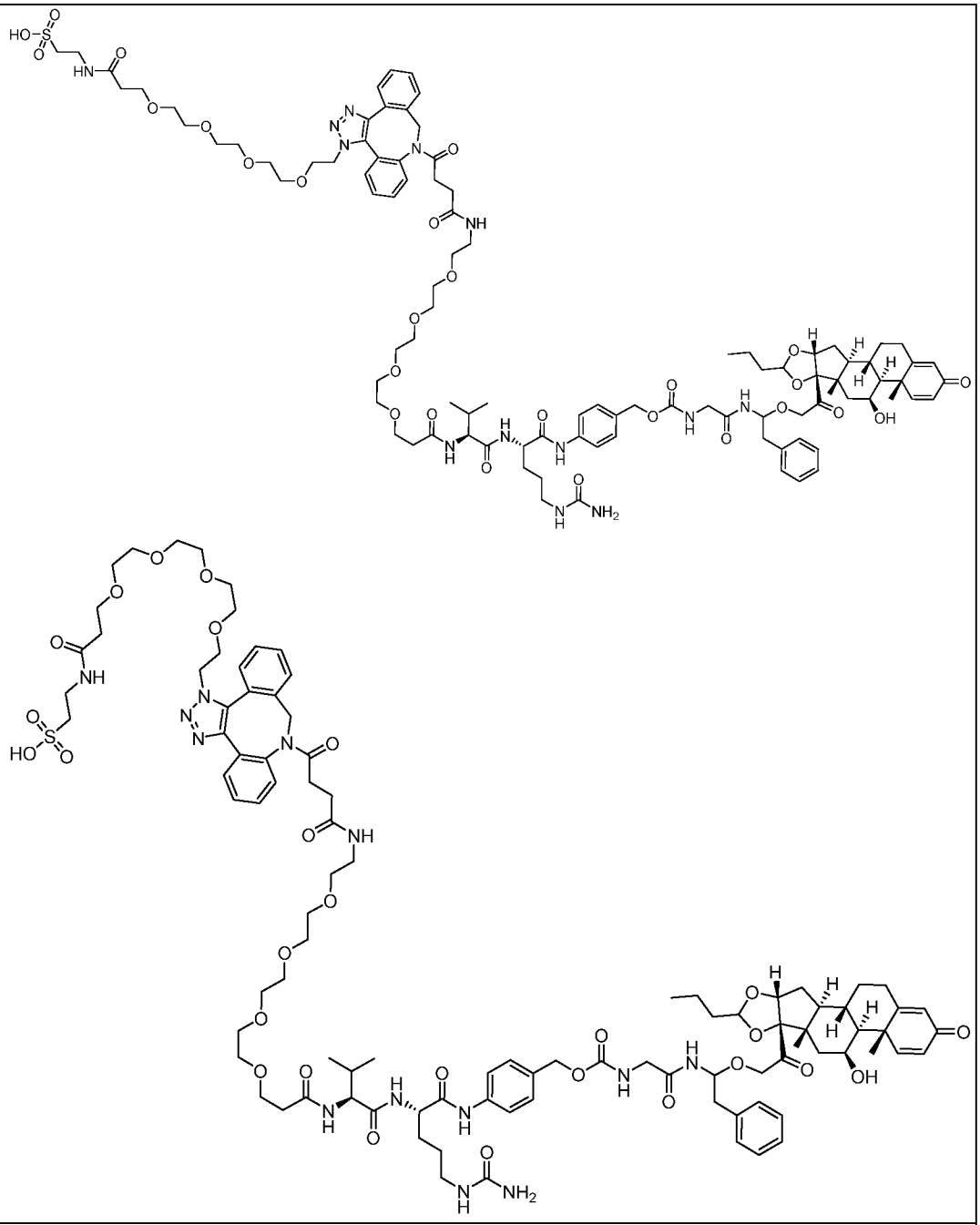
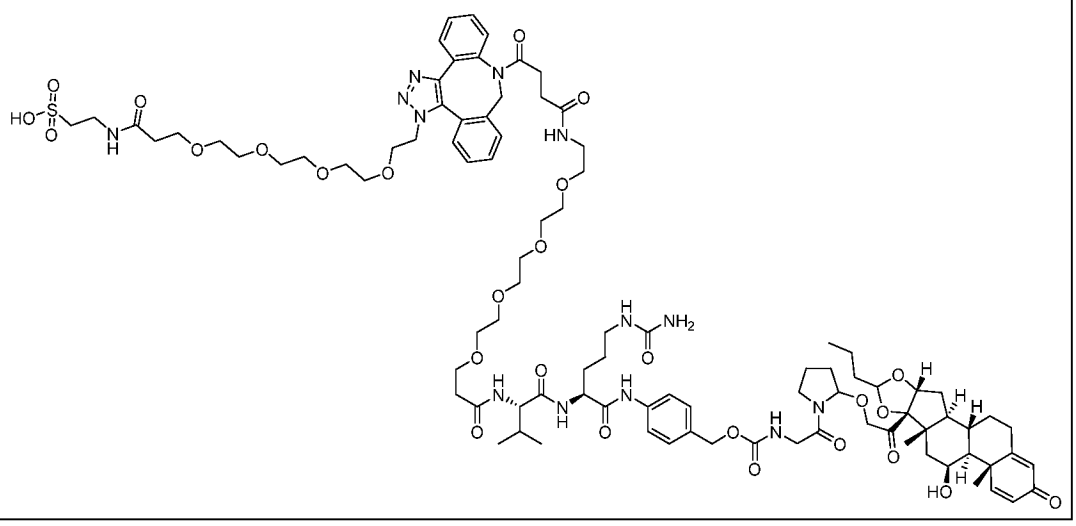
№ ОЛН	Структуры
Q1L1-PI	
Q1L1-PII-1	

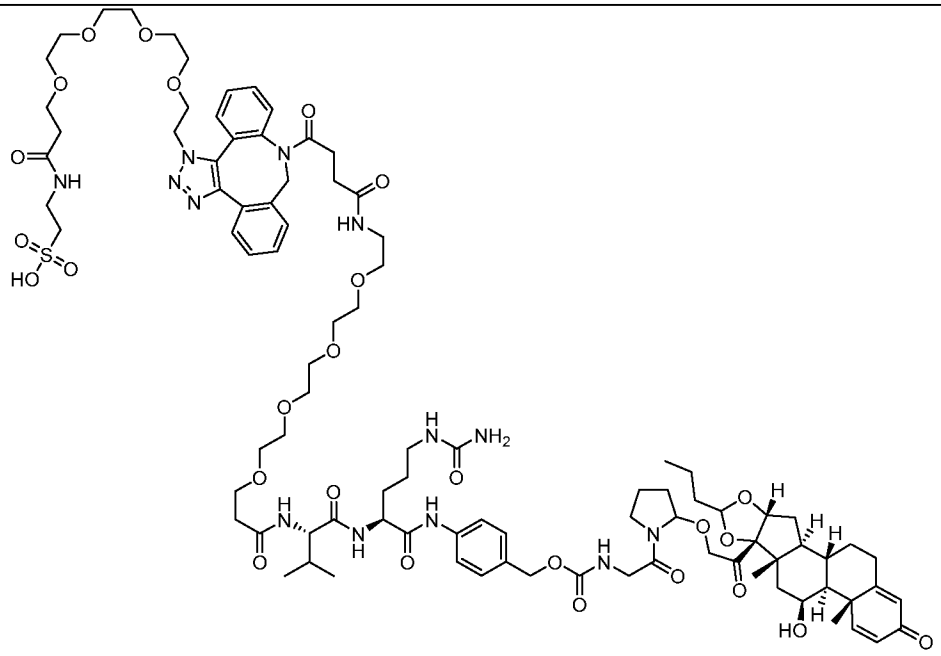
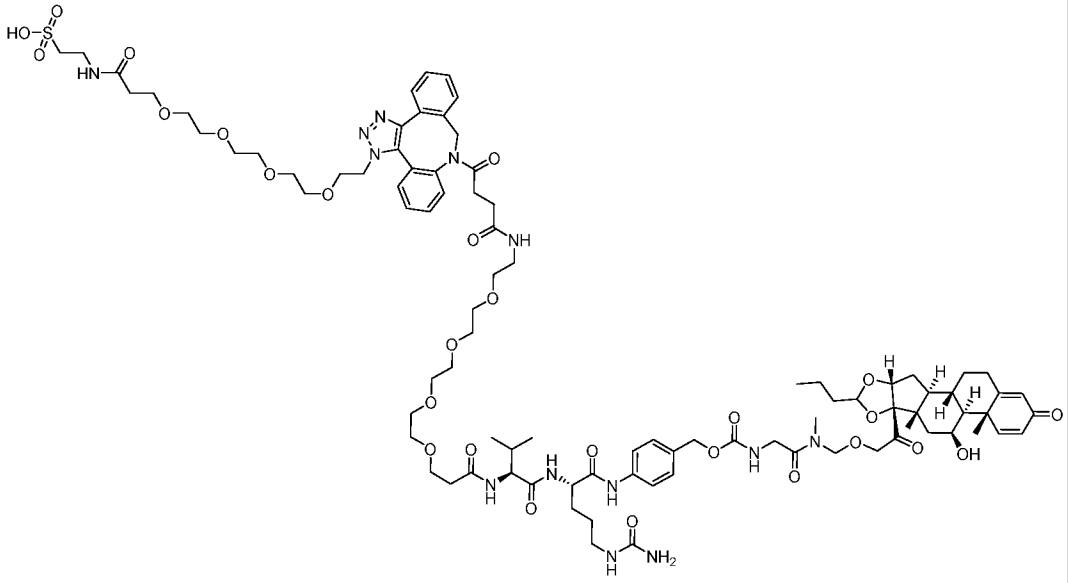
	
Q1L1-PII-2	

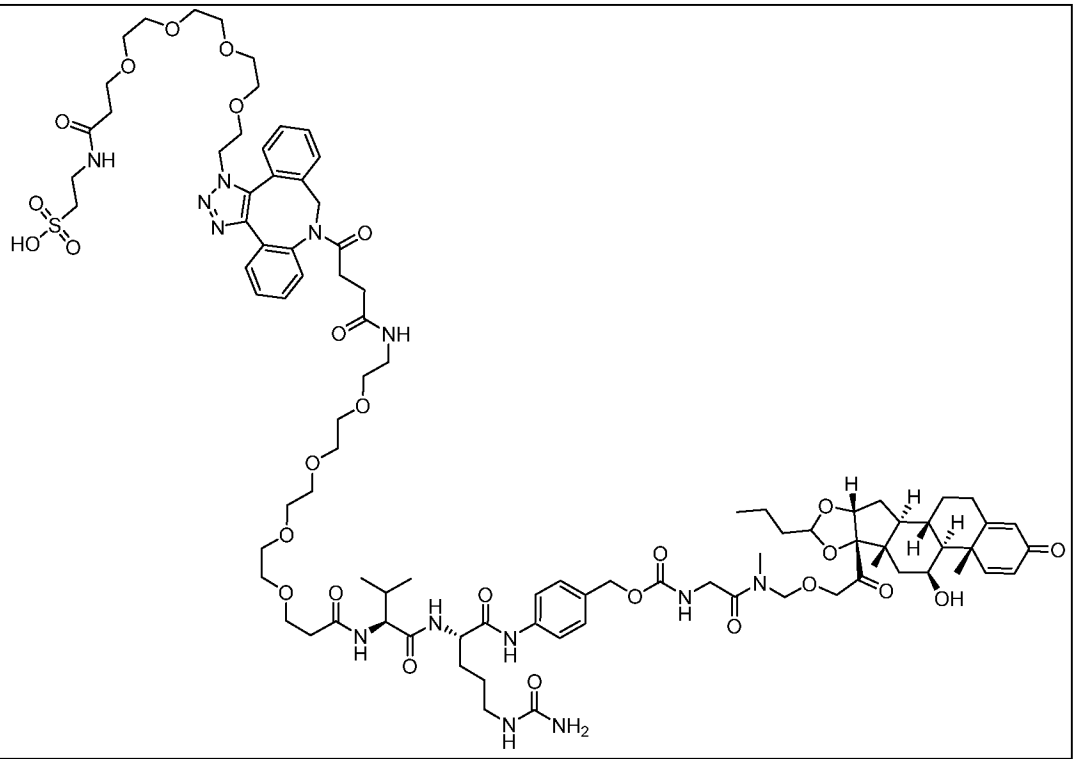
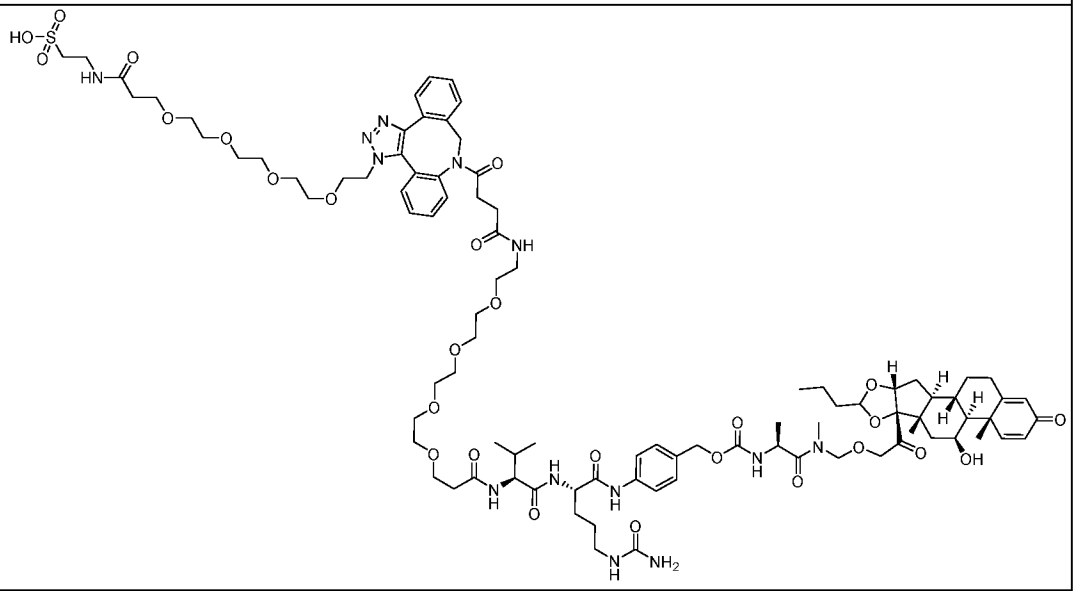
Q1L1-PII-3	
Q1L1-PII-4	

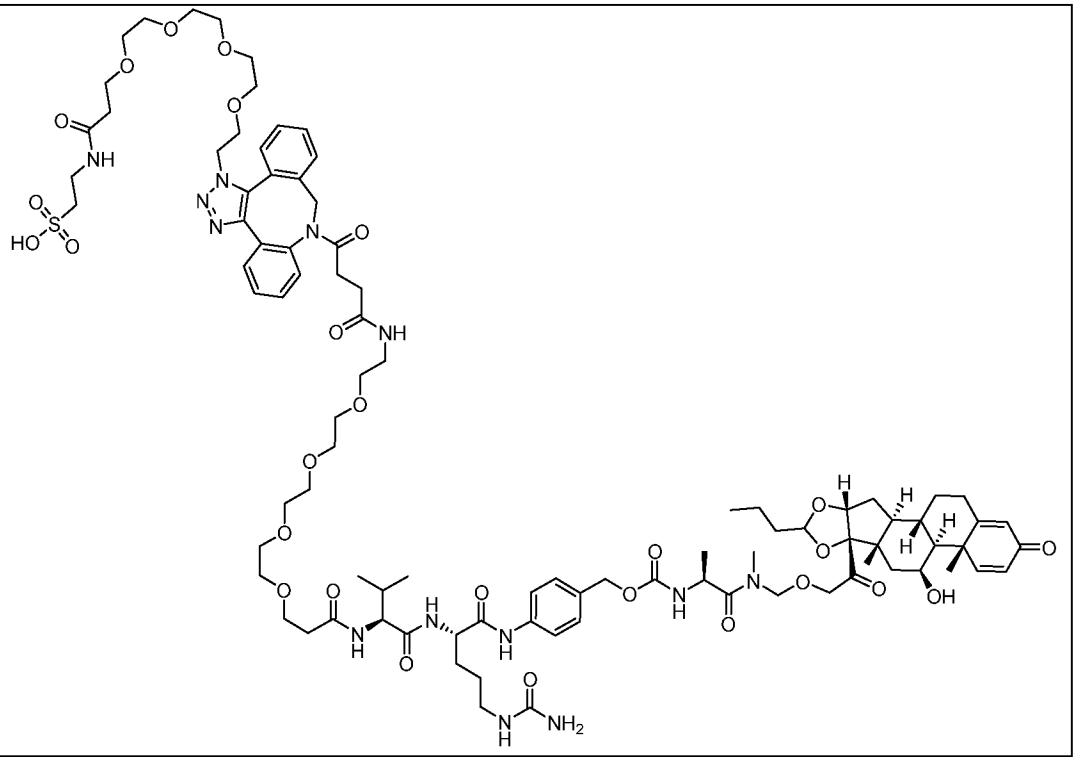
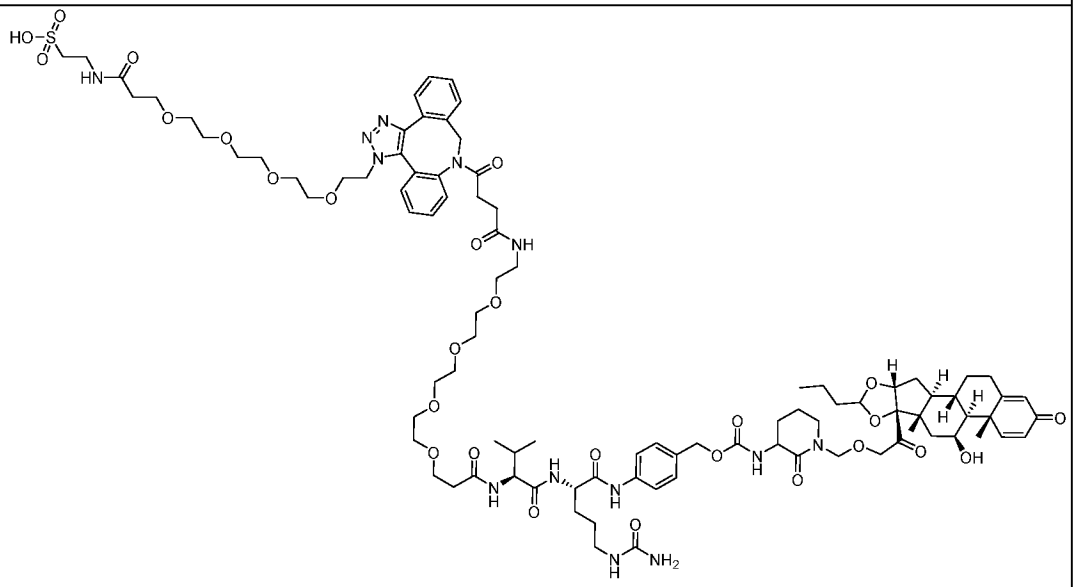
	
Q1L1-PII-5	

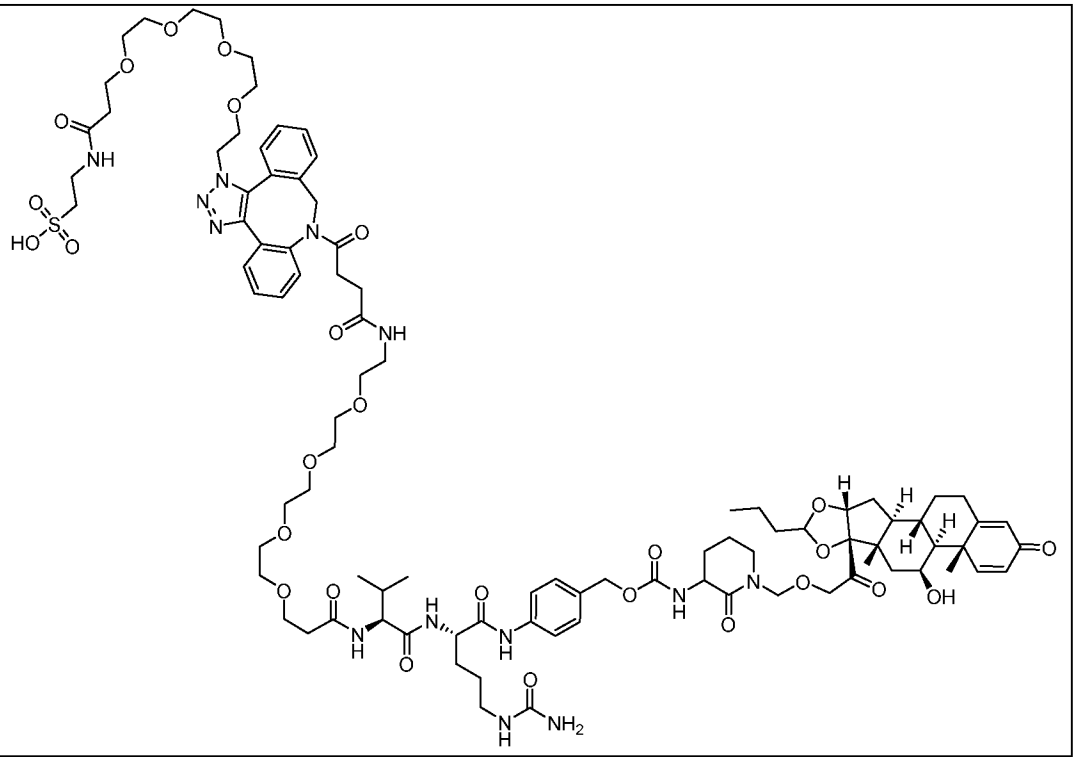
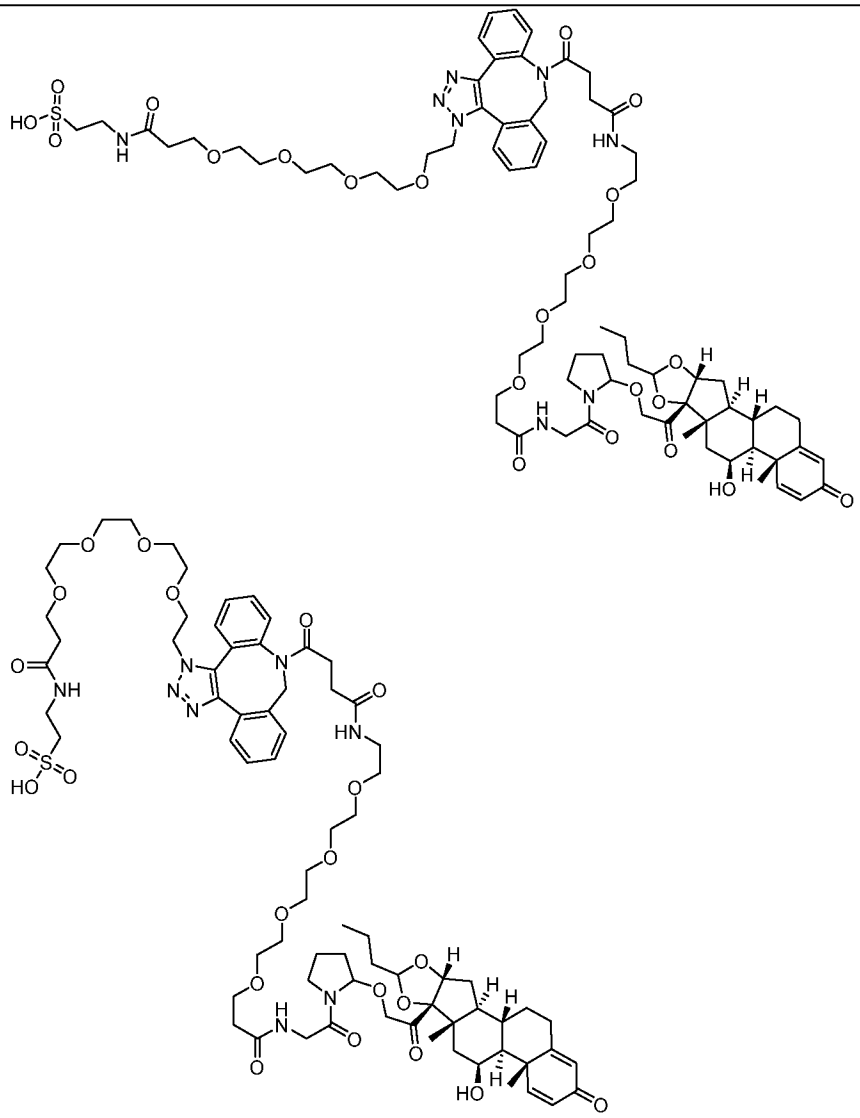
Q1L1-PII-6	

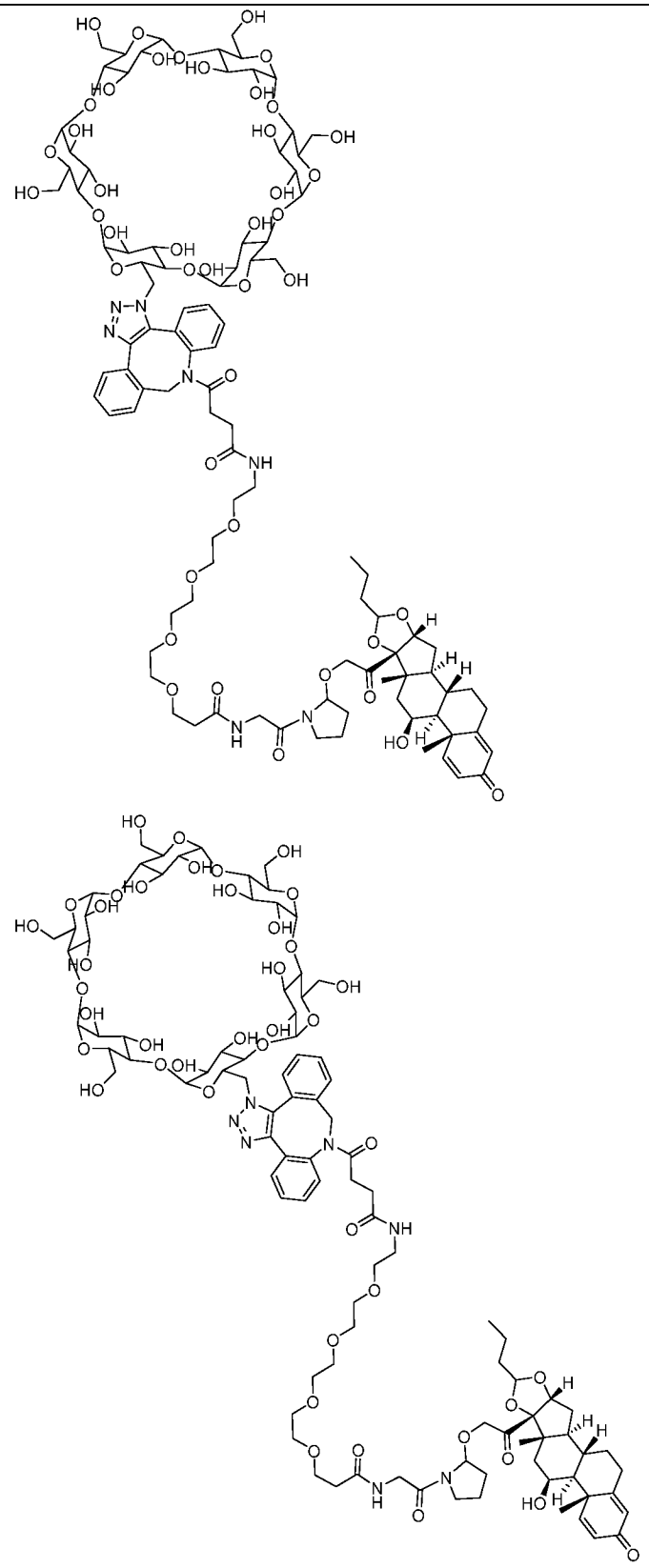
Q1L1-PII-7	
Q1L1-PII-9	

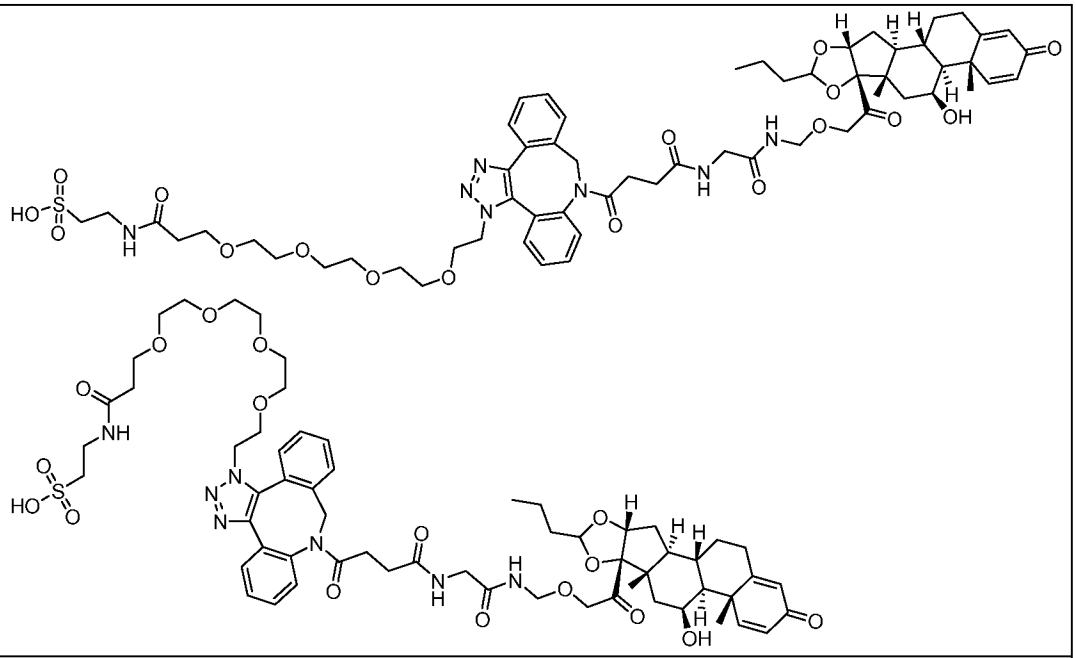
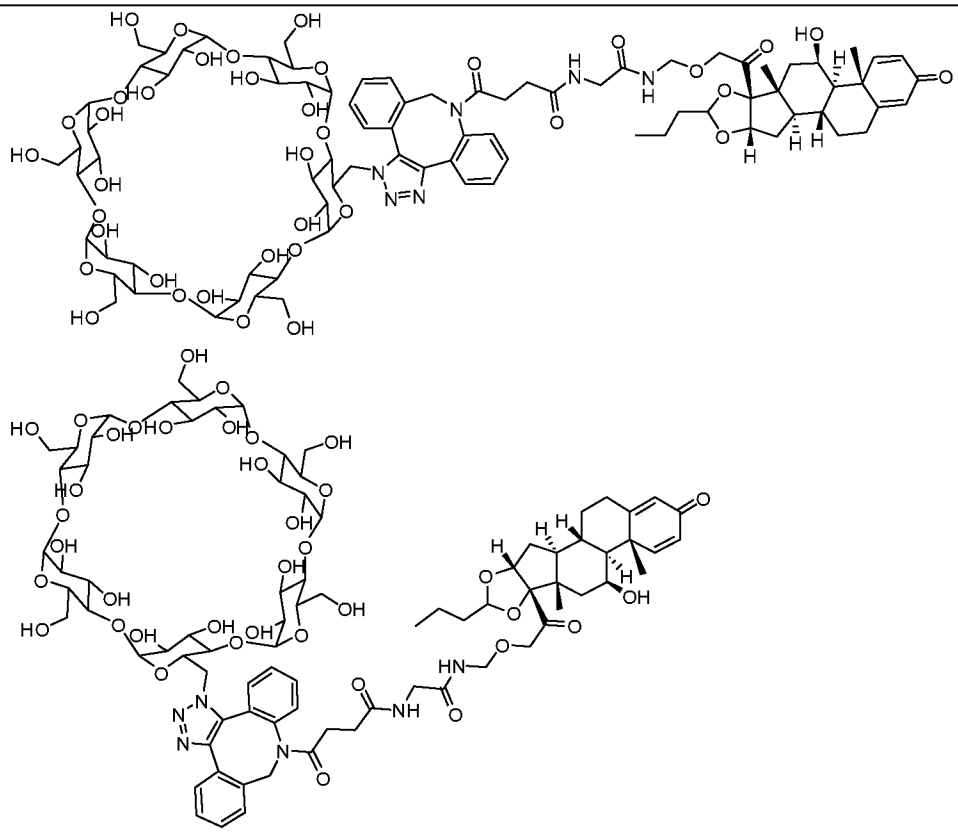
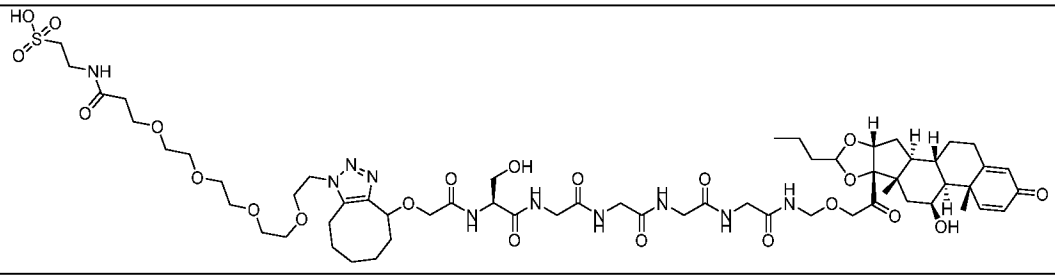
	
Q1L1-PII-8	

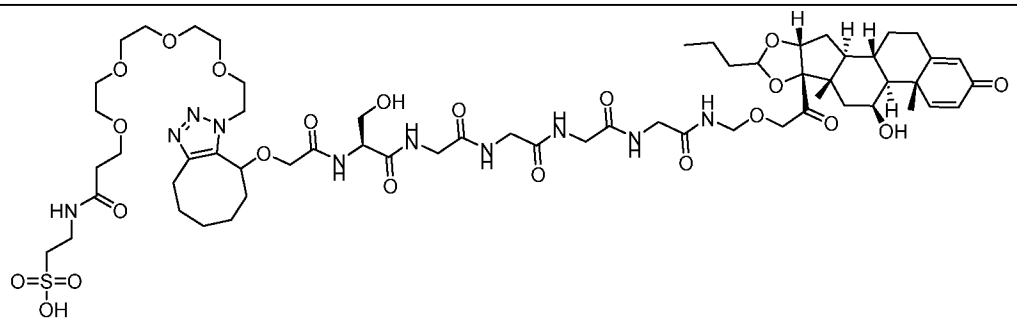
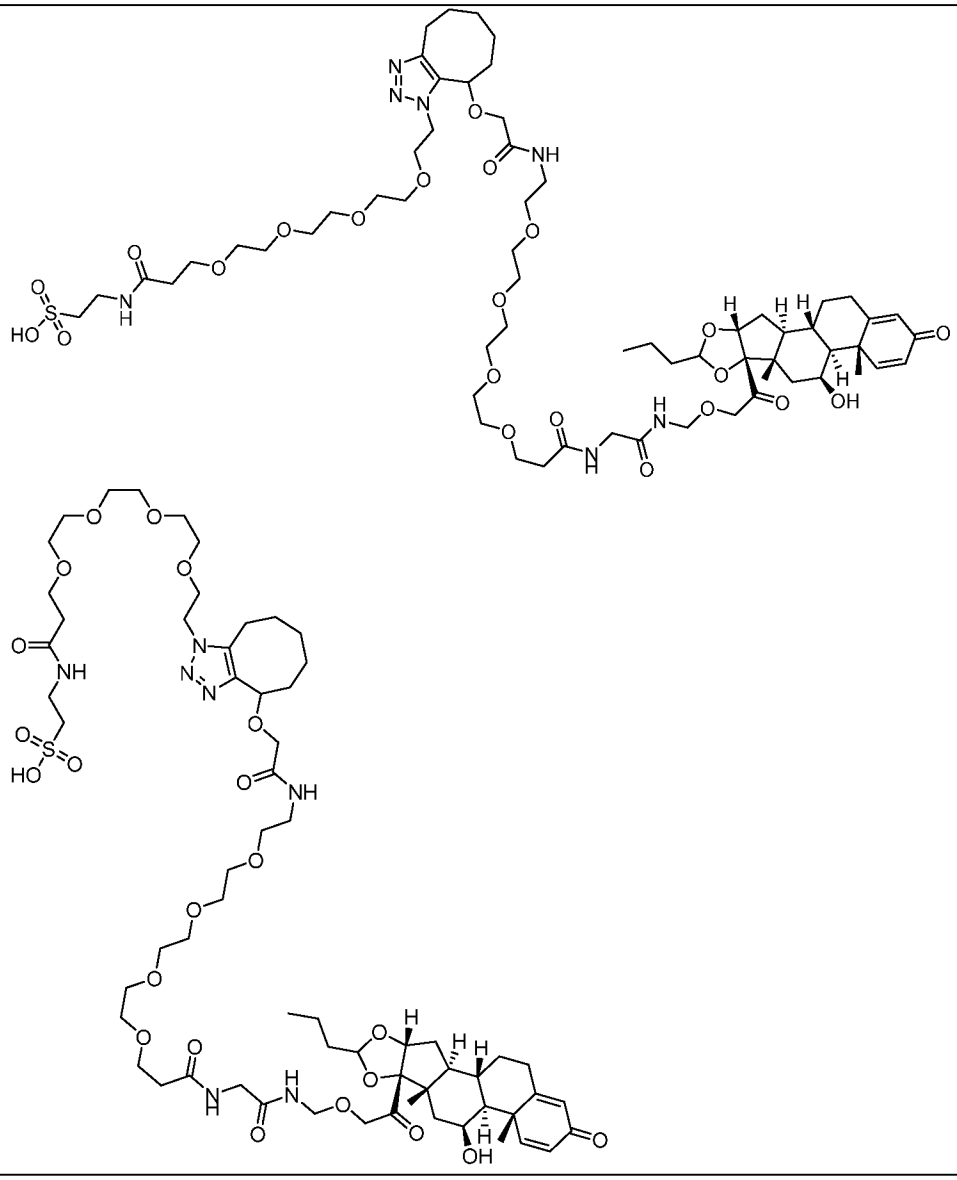
	
Q1L1-PII-11	

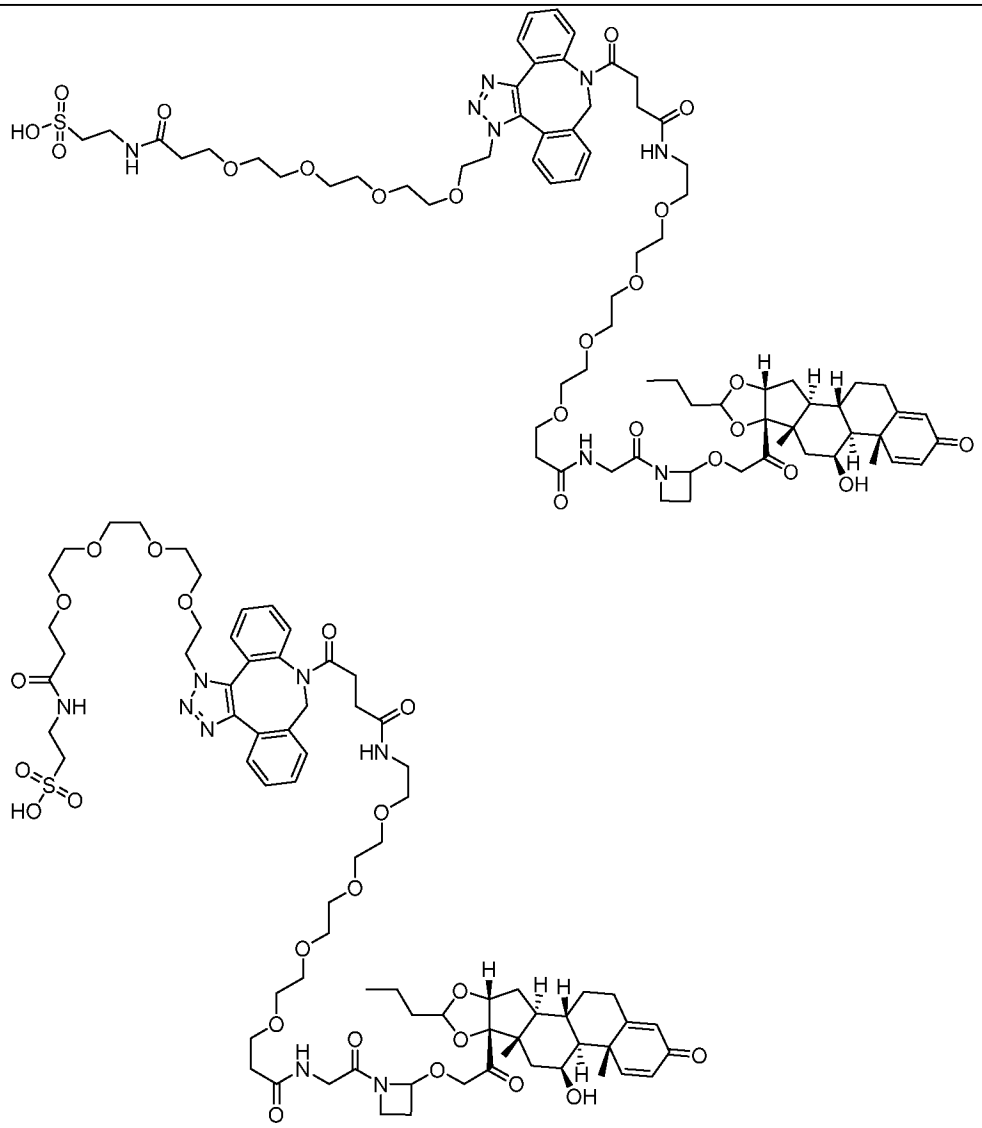
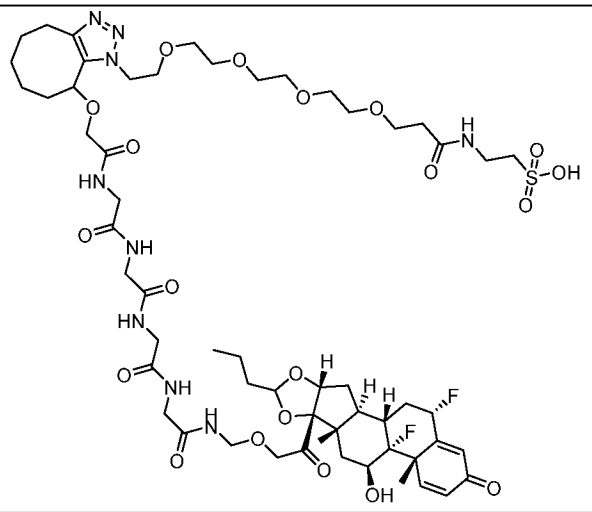
	
Q1L1-PII-12	

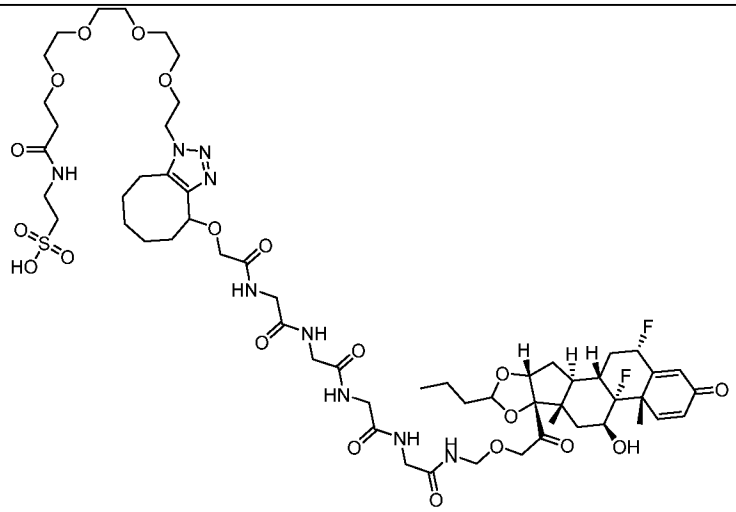
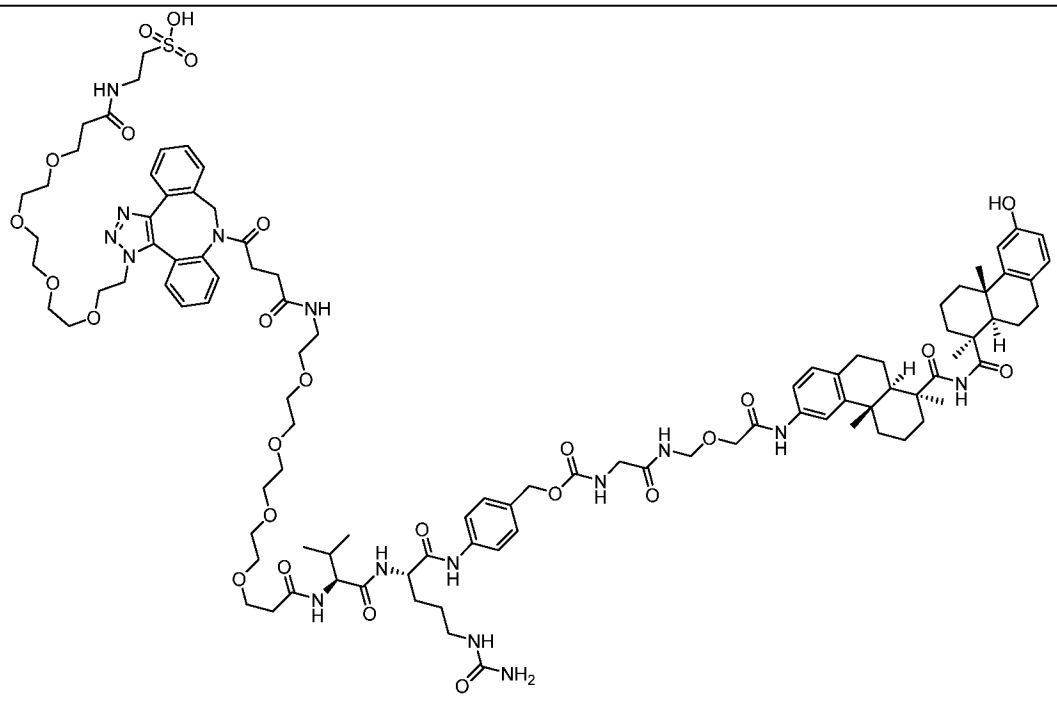
	
Q1L6-PII-9	
Q2L6-PII-9	



Q1L7-PII-1	
Q2L7-PII-1	
Q1L15-PII-1	

	
Q1L17-PII-1	

Q1L6-PII-13	
Q1L13-PIII-1	

	
Q1L1-PIV	

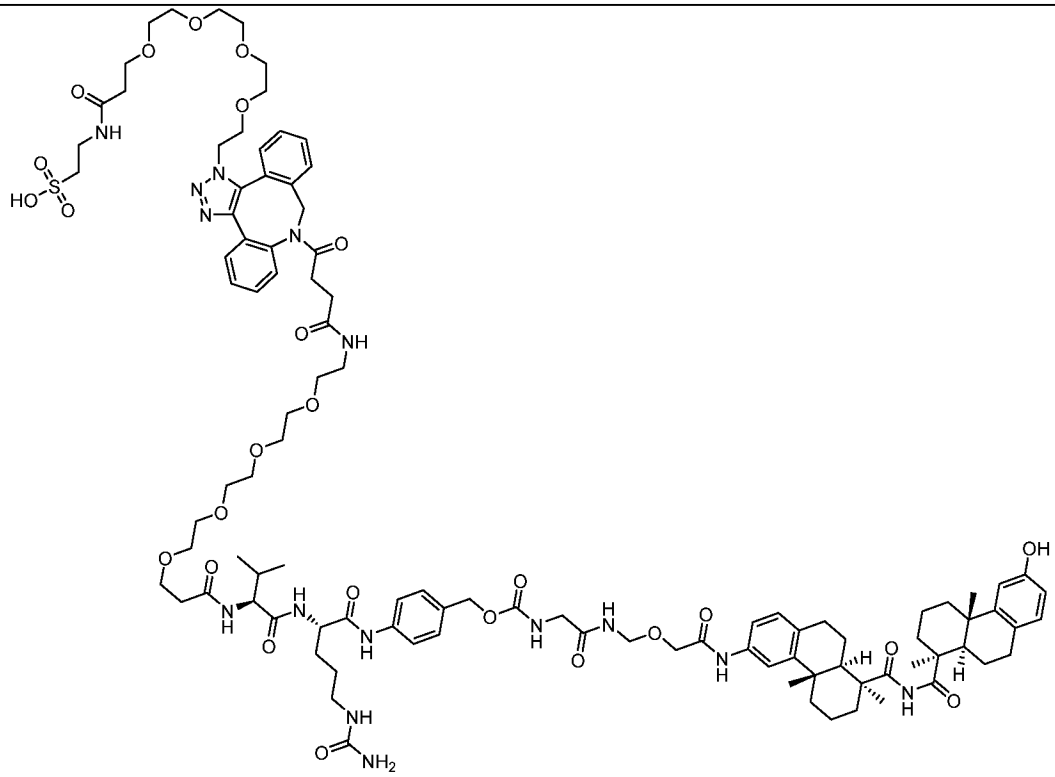
	

Таблица 6а.

Охлажденные линкер-нагрузки	Азиды	Линкер-нагрузки	ВЭЖХ R_t (мин)	МС м/з	Растворимость (мг/мл)
Q1L1-PI	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**Dex**	1.74 (B) [ЖХМС]	712.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-1	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	6.76	619.0 (M/3+H)	
Q2L1-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	6.76 (B)	819.0 (M/3+H)	>1
Q1L1-PII-2	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-A-$NHCH_2$-**Bud**	6.83	623.8 (M/3+H), 720.0 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-3	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-F-$NHCH_2$-**Bud**	7.21	757.8 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-4	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-GG-$NHCH_2$-**Bud**	6.65	741.5 [(M-M_{Bud})/2+H]	

Охлажденные линкер-нагрузки	Азиды	Линкер-нагрузки	ВЭЖХ R_t (мин)	МС м/з	Растворимость (мг/мл)
Q1L1-PII-5	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-AA-$NHCH_2$-**Bud**	6.82	755.5 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-6	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-NHCHEt-**Bud**	6.99, 7.05 (B)	726.7 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-7	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-NHCHBn-**Bud**	8.21, 8.27 (B)	648.0 (M/3+H), 758.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-8	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NMeCH_2$-**Bud**	6.92 (B)	935.0 (M/2+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-11	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-A-$NMeCH_2$-**Bud**	6.94	726.4[(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-12	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-амино-пиперидинон-CH_2-**Bud**	1.76 (ЖХМС)	947.8 (M/2+H)	
Q1L1-PII-9	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG4-vcPAB-G-пирролидин-**Bud**	7.03 (B)	732.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L7-PII-1	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-G-$NHCH_2$-**Bud**	6.74	901.5 (M/2+H)	
Q1L15-PII-1	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TCOT-SGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	1.68 (ЖХМС)	907.1(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L17-PII-1	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TCOT-PEG_4-G-$NHCH_2$-**Bud**	6.55	896.2 (M-M_{Bud}+H)	
Q1L6-PII-9	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-G-пирролидин-**Bud**	7.04	1060.4 (M-M_{Bud}+H)	
Q2L6-PII-9	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	6.94 (B)	1067.6 (M/2+Na),	>1
Q1L6-PII-13	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-G-азетидин-**Bud**	7.97	738.5 (M/2+H)	

Охлажденные линкер-нагрузки	Азиды	Линкер-нагрузки	ВЭЖХ R_t (мин)	МС м/з	Растворимость (мг/мл)
Q2L7-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-**PII-1**	6.74 (B)	901.7 (M/2+H)	>1
Q1L13-PIII-1	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TCOT-GGGG-$NHCH_2$-**III**	6.49	820.2 (M-M_{III}+H)	
Q1L1-PIV	таурин-PEG4-азид	Таурин-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**IV**	6.88	712.9 [(M-M_{IV})/2+H]	

Синтез Q2L1-PII-1

[00487] К раствору **L1-PII-1** (5 мг, 3.4 мкмоль) в DMF (1.0 мл) добавили соединение CD-N_3 (7.0 мг, 6.8 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ на протяжении ночи под контролем ЖХМС. Реакционную смесь очистили напрямую посредством преп-ВЭЖХ и получили соединение **Q2L1-PII-1** (5 мг, выход 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР м/з: 819.0 $(M/3 + H)^+$.

Стабильность pH линкер-нагрузок в буферах

[00488] Поскольку растворимость линкер-нагрузок была низкой (< 0.02 мг/мл *вод.* DMSO (20%)), стабильность pH этих соединений не анализировали. Охлажденные линкер-нагрузки были водорастворимыми, и их использовали для анализа стабильности pH.

Процедуры анализа стабильности pH охлажденных линкер-нагрузок

[00489] К раствору соединения (нагрузки или охлажденные линкер-нагрузки) в DMSO (0.2-1.0 мг/мл) добавили соответствующий PBS буфер (V(буфер)/V(DMSO) = 5) и получили образцы для анализа (pH 3, 4, 5, 6, 7.4 и 8.5 или другие особые значения pH). Образцы для анализа инкубировали при КТ на протяжении минимум 3 дней под контролем ЖХМС (т.е. во временных точках 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 1 день, 2 день, 3 день, 4 день, 5 день, 6 день, 7 день, 8 день, 9 день и 21 день). Первоначальные концентрации образцов составили 0.2 мг/мл (DMSO/буфер, об/об = 1/5). Процентные доли оставшихся соединений в соответствующие временных точках отметили; все соединения были стабильными в pH 7.4 и pH 8.5 в День 7 без высвобождения будесонида, и другие примеси составили менее 3% (данные не показаны в Таблице 7). Нагрузки и охлажденные линкер-нагрузки были, по большей части,

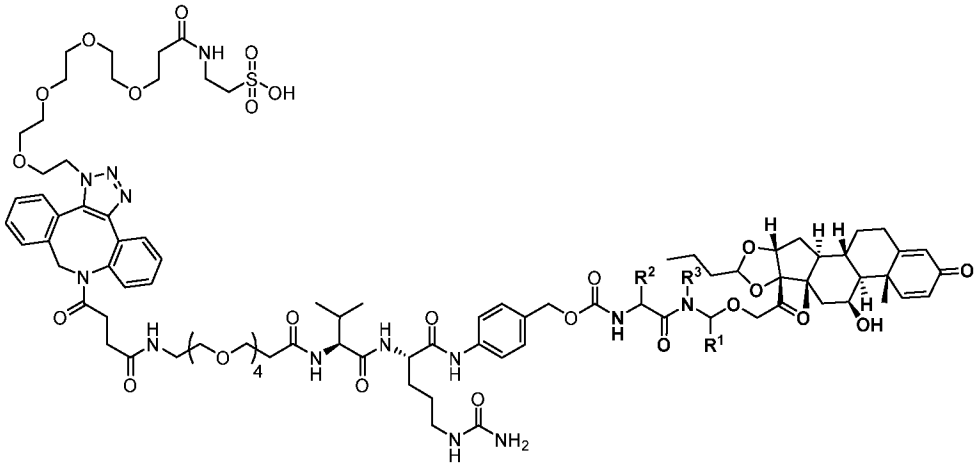
стабильными при pH > 5.0, 6.0, 7.4 и 8.5 через 3 дня. В более кислых условиях, например, при pH 1.0, нагрузки или линкер-нагрузки легко расщепили для высвобождения **D***-OH. Некоторые охлажденные линкер-нагрузки расщепили для высвобождения будесонида при pH 4.0 и pH 3.0 через 24 часа. Результаты показаны в Таблицах 7, 7a, 7b, 7c и 7d.

Таблица 7. Стабильность pH охлажденных линкер-нагрузок для высвобождения исходных нагрузок

№ соед.	Время	DMSO	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 7.4
Q1L1-PI	1 ч	100	100	100	100	100
	4 ч	100	100	100	100	100
	День 1	100	100	100	100	100
	День 2	100	100	100	100	100
	День 3	100	96	100	100	100
	День 4	100	95	100	100	100
	День 7	100	91	100	100	100
Q1L1-PII-1	1 ч	100	100	100	100	100
	4 ч	100	100	100	100	100
	День 1	100	100	100	100	100
	День 2	100	100	100	100	100
	День 3	100	100	100	100	100
	День 4	100	100	100	100	100
	День 7	100	100	100	100	100
Q1L1-PII-6	1 ч	100	73	97	100	100
	4 ч	100	54	93	100	100
	День 1	100	14	84	100	100
	День 2	100	5	61	98	100
	День 3	100	3	46	97	100
	День 4	100		37	92	100
	День 7	100		37	90	100
Q1L1-PII-7	1 ч	100	98	100	100	100
	4 ч	100	93	100	100	100
	День 1	100	76	100	100	100
	День 2	100	59	94	100	100
	День 3	100	45	91	100	100
	День 4	100	35	88	100	100
	День 7	100	19	82	100	100
Q1L1-PII-8	1 ч	100	100	100	100	100
	4 ч	100	100	100	100	100
	День 1	100	93	100	100%	100
	День 2	100	89	99	100	100

№ соед.	Время	DMSO	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 7.4
	День 3	100	84	99	100	100
	День 4	100	79	98	100	100
	День 7	100	65	96	100	100
	1 ч	100	32	83	95	100
	4 ч	100	7	70	95	100
	День 1	100	0	29	92	100
Q1L1-PII-9	День 2	100		9	85	100
	День 3	100		0	83	100
	День 4	100			78	100
	День 7	100			70	100
	1 ч	100	100	100	100	100
	4 ч	100	100	100	100	100
	День 1	100	100	100	100	100
Q2L1-PII-1	День 2	100	100	100	100	100
	День 3	100	96	100	100	100
	День 4	100	95	100	100	100
	День 7	92	91	100	100	100
	1 ч					100
	4 ч	100	8	71	100	100
	День 1	100	0	25	92	100
Q2L6-PII-9	День 2	100		8	86	100
	День 3	100		2	82	100
	День 4	100		0	69	100
	День 7	92			66	100
	1 ч	97	100	100	100	100
	4 ч	97	100	100	100	100
	День 1	97	100	100	100	100
Q2L7-PII-1	День 2	97	100	100	100	100
	День 3	97	96	100	100	100
	День 4	97	95	100	100	100
	День 7	97	91	100	100	100

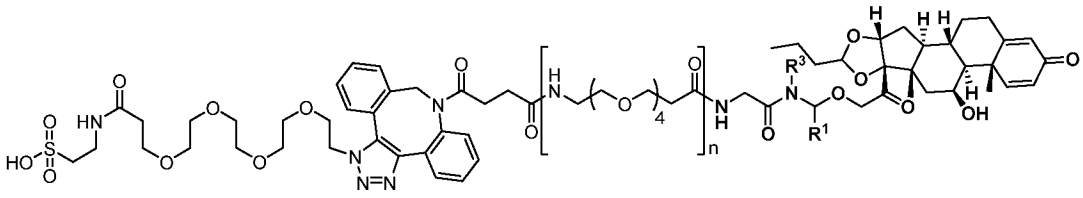
Таблица 7a. Химическая стабильность охлажденных vcPAB-линкеров



Структуры			Линкер-нагрузки	Время (день)	pH 4.0		pH 5.0		pH 7.4	
R^2	R^3	R^1	№ соед.		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
H	H	H	**Q1L1-PII-1**	1	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
H	H	Et	**Q1L1-PII-6**	1	64	15	100	0	100	0
				2	46	38	98	2	100	0
				7	21	79	97	6	100	0
H	H	Bn	**Q1L1-PII-7**	1	100	0	100	0	100	0
				2	94	5	100	0	100	0
				7	82	17	100	0	100	0
H	Me	H	**Q1L1-PII-8**	1	100	0	100	0	100	0
				2	99	0	100	0	100	0
				7	96	3	100	0	100	0
Me	Me	H	**Q1L1-PII-11**	1	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
		H	**Q1L1-PII-12**	1	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
H			**Q1L1-PII-9**	1	70	26	95	4	100	0
				2	29	67	92	7	100	0
				7	0	97	70	27	100	0

*. LP: процентная доля линкер-нагрузок, оставшихся после соответствующего времени.
**. P: процентная доля будесонида, высвобожденного из линкер-нагрузок после времени инкубации.

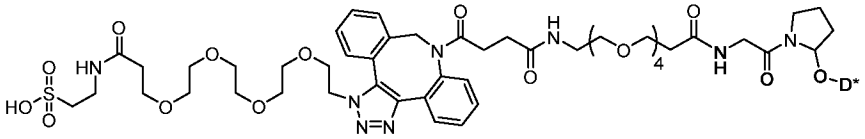
Таблица 7b. Химическая стабильность охлажденных линкеров



Структуры			Линкер-нагрузки	Время (день)	pH 4.0		pH 5.0		pH 6.0		pH 7.4	
n	R^3	R^1	№ соед.		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
0	H	H	Q1L7-PII-1	1	100	0	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0	100	0
1			Q1L6-PII-9	1	30	69	94	5	100	0	100	0
				2	10	89	89	10	100	0	100	0
				7	0	99	71	28	92	8	100	0
1			Q1L6-PII-13	1	100	0	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0	100	0

*. LP: процентная доля линкер-нагрузок, оставшихся после соответствующего времени.
**. P: процентная доля будесонида, высвобожденного из линкер-нагрузок после времени инкубации.

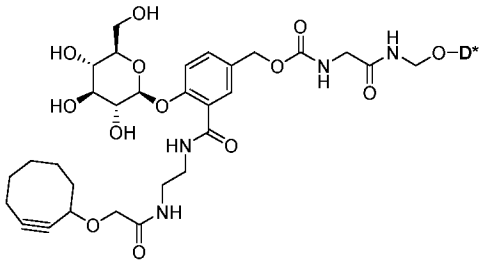
Таблица 7c. Химическая стабильность линкер-будесонида



Структуры	Линкер-нагрузки	Время (день)	pH 4.0		pH 5.0		pH 6.0		pH 7.4	
D*-OH	№ соед.		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
Будесонид	Q1L6-PII-9	1	30	69.0	94.0	5.0	100	0	100	0
		2	10	89.0	89.0	10	100	0	100	0
		7	0	99.0	71.0	28	92	8	100	0

*. LP: процентная доля линкер-нагрузок, оставшихся после соответствующего времени.
**. P: процентная доля будесонида, высвобожденного из линкер-нагрузок после времени инкубации.

Таблица 7d. Химическая стабильность глюкозного линкер-будесонида



Структуры	Линкер-нагрузки	Время (день)	pH 4.0		pH 5.0		pH 6.0		pH 7.4	
D*-OH	№ соед.		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
Будесонид	L18-PII-1	1	100	0	100	0	100	0	100	0
		2	100	0	100	0	100	0	100	0
		7	100	0	100	0	100	0	100	0

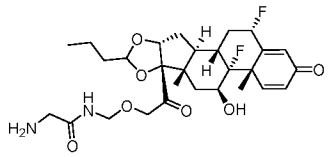
*. LP: процентная доля линкер-нагрузок, оставшихся после соответствующего времени.
**. P: процентная доля будесонида, высвобожденного из линкер-нагрузок после времени инкубации.

Пример 4а

Метаболическая стабильность с микросомами человеческой печени

[00490] Метаболическую стабильность нагрузки **PIII-1** , инкубированной с микросомами человеческой печени, проанализировали, результаты анализа показаны в нижеприведенной Таблице 7e.

Таблица 7e.



Испытуемый образец	Вид		Оставшийся процент (%)					$T_{1/2}$ (минут)	Cl_{int} (мл/мин/кг)
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин		
кетансерин	чел.	Среднее	100.00	81.45	67.51	41.90	36.47	**31.50**	55.18
		ОСО отн. площ.	0.09	0.09	0.01	0.05	0.07		
III	чел.	Среднее	100.00	16.15	0.75	0.76	0.14	**2.14**	810.85
		ОСО отн. площ.	0.05	0.08	0.16	0.17	1.41		

Испытуемый образец	Вид		Оставшийся процент (%)					$T_{1/2}$ (минут)	Cl_{int} (мл/мин/кг)
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин		
PIII-1	чел.	Среднее	100.00	59.35	23.58	6.83	2.68	**7.80**	222.98
		ОСО отн. площ.	0.02	0.00	0.01	0.16	0.28		

Испытуемый образец	Вид		Отн. площ.				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
III из PIII-1	чел.	Среднее	**BQL**	**0.001**	**0.002**	**0.001**	**0.001**
		ОСО отн. площ.	Н/Д	0.01	0.03	0.04	0.11

Пример 5

Антитела, конъюгированные со стероидными нагрузками посредством описанных здесь линкеров гемиаминального эфира, являются активными при анализе репортерного гена люциферазы ГР в клетках HEK293/GRLuc/MSR1

[00491] Линкер-нагрузки получили и конъюгировали с антителом антимакрофагального фагоцитарного рецептора 1 (MSR1) (H1H21234N-N297Q; HCVR SEQ ID № 19, LCVR SEQ ID № 27, N297Q) или антителом несвязывающего изотипического контроля (изотипический контроль-N297Q) для получения нецитотоксических конъюгатов антитело-лекарственное средство (ncADC), указанных в Таблице 8. В частности, сайт-специфический конъюгат азидо-функционализованного N297Q мутированного агликозилированного антитела (например, направленного на MSR1 и несвязывающего контроля) приготовили посредством инкубирования азидо-функционализованного глутаминил-модифицированного антитела в водной среде (растворенного 1 мг/мл в PBS, PBS с содержанием 5% глицерина, HBS) с $\geq$ 6 молярными эквивалентом линкер-нагрузки (растворенным в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, DMF или DMA, таким образом, чтобы реакционная смесь содержала 10-20% органического растворителя, об/об) при 24 °C представляет собой 37 °C на протяжении более 6 часов. Течение реакции контролировали посредством ИЭР-МС. Отсутствие азидо-функционализованного антитела указывало на завершение конъюгации. Чрезмерное количество линкер-нагрузки и органического растворителя удалили посредством эксклюзионной хроматографии (Waters, Superdex 200 HR, 1.0 x 30 см, GE Healthcare, расход 0.7 мл/мин) с элюированием с PBS pH 7.4. Очищенный конъюгат проанализировали посредством спектроскопии в видимой и ультрафиолетовой областях спектра, эксклюзионной хроматографии и ИЭР-МС. Все значения ИЭР-МС и DAR всех антител (Ab), азидо-функционализованного антитела (Ab–N_3) и конъюгатов антитело ГК-стероид (Ab-LP) указаны в Таблице 8a.

Таблица 8: Активность репортера ГР по ncADC

Испытуемый образец	Линкер-нагрузка	Нагрузка	Клеточные линии			
			HEK293/GRLuc		HEK293/GRLuc/MSR1	
			EC_{50}	С/Ш	EC_{50}	С/Ш
H1H21234N-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	5.4	6.09e-010	127.7
H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1	L1-PIII-1	III	5.06e-08	16.4	9.73e-011	143.2
H1H21234N-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	5.27e-08	6.0	1.84e-010	96.4
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	4.76e-08	17.5	8.54e-011	268.8
H1H21234N-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	5.14e-08	25.5	1.17e-010	147.8
H1H21234N-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	4.17e-08	13.2	1.38e-010	125.3
Изотипический контроль-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	3.8
Изотипический контроль-N297Q-L1-PIII-1	L1-PIII-1	III	>1.00e-07	17.4	5.02e-08	148.4
Изотипический контроль-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	>1.00e-07	13.4	5.73e-08	137.3
Изотипический контроль-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	6.44e-08	10.1	5.19e-08	89.3
Изотипический контроль-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	>1.00e-07	8.0	6.39e-08	62.3
Изотипический контроль-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	5.94e-08	16.0	5.23e-08	130.2
H1H21234N-N297Q	--	--	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	1.0

Таблица 8а. Перечень значений ИЭР-МС и DAR сайт-специфических конъюгатов стероид-антитело

Линкер-нагрузка			Ab, Ab–N_3 или Ab-LP		
№ линкер-нагрузки		**МВ (Да)**	**Название**	**МВ (Да)**	**Отношение DAR**
			Анти-MSR1 Ab	145777	
PEG_3-N_3		218.26	**Анти-MSR1 Ab-N_3**	146587	4
L1-PII-1		1456.71	**Анти-MSR1 Ab-L1-PII-1**	152411	4
L1-PIII-1		1492.69	**Анти-MSR1 Ab-L1-PIII-1**	152564	4
L2-PIII-1		1621.81	**Анти-MSR1 Ab-L2-PIII-1**	153070	4
L3-PIII-1		1348.52	**Анти-MSR1 Ab L3-PIII-1**	151989	4
L4-PIII-1		1101.22	**Анти-MSR1 Ab-L4-PIII-1**	151000	4
L5-PIII-1		1155.23	**Анти-MSR1 Ab-L5-PIII-1**	151216	4
			Изотипический контроль Ab	145441	
PEG_3-N_3		218.26	**Изотипический контроль Ab-PEG_3-N_3**	146235	4
L1-PII-1		1456.71	**Изотипический контроль Ab-L1-PII-1**	152072	4
L1-PIII-1		1492.69	**Изотипический контроль Ab-L1-PIII-1**	152230	4
L2-PIII-1		1621.81	**Изотипический контроль Ab L2-PIII-1**	152733	4
L3-PIII-1		1348.52	**Изотипический контроль Ab-L3-PIII-1**	151646	4
L4-PIII-1		1101.22	**Изотипический контроль Ab L4-PIII-1**	150658	4
L5-PIII-1		1155.23	**Изотипический контроль Ab L5-PIII-1**	150880	4

[00492] Активность ncADC против MSR1 изучили с применением MSR1 ADC стероид-чувствительного анализа репортерного гена люциферазы. Для создания клеточной линии для анализа клетки HEK293 контрансфицировали векторами pBind-GR (Promega, кат. № E158A) и pGL4.35 [Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro] (Promega, кат. № E137A). Вектор pBind-GR экспрессирует гибридный белок, состоящий из ГР-лиганд- и дрожжевой Gal4DNA-связывающегося домена, который связывается с активирующей последовательностью (UAS) Gal4 в векторе экспрессии люциферазы, который может индуцировать экспрессию люциферазы после связывания агониста ГР. Клетки подвергали селекции в течение минимум 2 недель в G418 + гигромицине, полученную клеточную линию назвали HEK293/GRLuc. Клетки HEK293/GRLuc затем трансдуцировали человеческим лентивирусным вектором экспрессии MSR1 и через 48 часов выполнили сортинг клеток на MSR1-позитивные клетки. Полученную клеточную линию назвали HEK293/GRLuc/MSR1.

[00493] Для анализа клетки высеяли в 96-луночные планшеты с концентрацией 20000 клеток на лунку в питательной среде (DME с высоким содержанием глюкозы и 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 53 мкг/мл глутамина) за один день до анализа. Трехкратные последовательные разведения ncADC в аналитическом буфере добавили к клеткам на 48 часов. Последняя лунка на планшете служила холостым контролем и содержала только среду для анализа, и ее график был построен как продолжение 3-кратного последовательного разведения. Активность люциферазы определили при помощи реактива One-GloTM (Promega, кат. № E6130). Относительные световые единицы (OCE) измерили на люминометре Envision (PerkinElmer) и значения EC_{50} определили при помощи четырехпараметрического логистического уравнения по 10-точечной кривой доза-ответ (GraphPad Prism). Отношение сигнал/шум (С/Ш) определили при помощи отношения самого высокого значения OCE на кривой доза-ответ к OCE в необработанных лунках.

[00494] Как показано в Таблице 8, значения EC_{50} ncADC анти-MSR1 (H1H21234N-N297Q) варьировались от 85 пМ до 609 пМ, и значения С/Ш варьировались от 96.4 до 268.8 в клетках HEK293/GRLuc/MSR1. Все значения EC_{50} ncADC изотипического контроля превышали 50 нМ, и значения С/Ш варьировались от 3.8 до 148.4 в клеточной линии HEK293/GRLuc/MSR1. Все значения EC_{50} ncADC анти-MSR1 превышали 41 нМ в клетках HEK293/GRLuc, при этом значения С/Ш варьировались от 5.4 до 25.5. Неконъюгированное анти-MSR1 не имело никакой активности ни в одной из анализируемых клеточных линий.

Пример 6

Оценка активности соединения III и PIII-1 при анализе репортерного гена люциферазы GR в клетках HEK293/GRLuc и HEK293/GRLuc/MSR1

[00495] Для анализа активности описанных здесь нагрузок агониста GR был разработан клеточный GR-чувствительный анализ репортерного гена люциферазы, который был описан выше.

[00496] Для анализа клетки высеяли в 96-луночные планшеты с концентрацией 20000 клеток на лунку в питательной среде (DME с высоким содержанием глюкозы и 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 53 мкг/мл глутамина) за один день до анализа. Трехкратные последовательные разведения свободных нагрузок приготовили в 100% DMSO, перенесли в свежую среду для анализа и добавили к клеткам на 48 часов. Конечную концентрацию DMSO выдерживали постоянной на уровне 0.2%, а конечные концентрации свободных нагрузок варьировались от 100 нМ до 0.015 нМ. Последняя лунка в планшете служила холостым контролем и содержала только среду для анализа и 0.2% DMSO (необработанная лунка), и ее график построили как продолжение 3-кратного последовательного разведения. Активность люциферазы определили при помощи реактива One-Glo™ (Promega, кат. № E6130). Относительные световые единицы (OCE) измерили на люминометре Envision (PerkinElmer) и значения EC_{50} определили при помощи четырехпараметрического логистического уравнения по 10-точечной кривой доза-ответ (GraphPad Prism). Отношение сигнал/шум (С/Ш) определили при помощи отношения самого высокого значения OCE на кривой доза-ответ к OCE в необработанных лунках. Как показано в Таблице 8b, значения EC_{50} нагрузок варьировались от 54.5 пМ нМ до 272 пМ, а значения С/Ш варьировались от 138.1 до 179.3 в клетках HEK293/GRLuc/MSR1. Значения EC_{50} нагрузок варьировались от 19.7 пМ нМ до 213 пМ, а значения С/Ш варьировались от 24.6 до 34.4 в клеточной линии HEK293/GRLuc.

Таблица 8b: Активность репортерного гена GR по агонисту GR

Соед. №	**Клеточные линии**			
	HEK293/GRLuc		**HEK293/GRLuc/MSR1**	
	EC_{50}	**С/Ш**	**EC_{50}**	**С/Ш**
II	2.13e-010	24.6	2.72e-010	138.1
III	1.97e-011	34.4	2.42e-011	156.7
PIII-1	4.65e-011	32.1	5.45e-011	179.3

Пример 7

Оценка высвобождения нагрузок

[00497] Для подтверждения высвобождения нагрузок, связанных с антителами через линкеры гемиаминальных эфиров, выполнили анализ лизосомального расщепления. Для анализа ncADC добавили к свежеприготовленному лизосомному рабочему раствору, содержащему 1x катаболический буфер (Xenotech, кат. № K5200) и 0.125 мг/мл белков лизосом человеческой печени (Xenotech, кат. № H0610.L). 200 мкл полученной смеси с 1 мкм ncADC эквивалентной нагрузки инкубировали при 37°C с осторожным перемешиванием на протяжении более 24 часов. По аликвоте 20 мкл брали во временные точки 0, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 и 24 часа и немедленно переносили в планшет, содержащий 80 мкл холодного ацетонитрила для деактивации лизосомных ферментов и осаждения белков. После центрифугирования с частотой 2000 об/мин на протяжении 5 минут аликвоты супернатанта разбавили равным объемом воды для анализа ЖХ-МС для определения количества предшественника и нагрузки, высвобожденной из ncADC.

[00498] Как показано в Таблице 9, конъюгат стероида ncADC с линкером vcPAB-gly-$NHCH_2$ **(H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1)** высвободил стероид III 164 нМ во временной точке 24 часа. Конъюгат стероида ncADC с линкером GGFG-$NHCH_2$ (**H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1**) высвободил стероид III 345 нМ во временной точке 24 часа.

[00499] Без привязки к какой-либо определенной теории в определенных условиях нагрузки, имеющие остаток линкера гемиаминального эфира (“предшественник нагрузки” или “пролекарство”), первоначально высвобождаются с последующим высвобождением конечной нагрузки. Как показано в Таблице 10, конъюгат стероида ncADC с линкером vcPAB-gly-$NHCH_2$ **(H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1)** высвободил 725 нМ биологически активного стероидного предшественника PIII-1 во временной точке 24 часа. Конъюгат стероида ncADC с линкером GGFG-NHCH2 (**H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1**) высвободил 4.3 нМ биологически активного стероидного предшественника PIII-1 во временной точке 24 часа.

Таблица 9: Высвобождение нагрузки

ncADC	Нагруз-ка	Тип нагрузки	Тип линкера	Концентрация высвобожденной нагрузки (нМ)						
				0	**0.5**	**1.0**	**2.0**	**4.0**	**8.0**	**24**
H1H21234N-N297Q L1-PIII-1	III	Стероид	vcPAB-gly-$NHCH_2$	0	0.0	0.0	3.6	24.1	80.0	164.1
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	III	Стероид	GGFG-$NHCH_2$	10.1	30.5	32.9	44.9	101	175	345

Таблица 10: Высвобождение предшественника нагрузки

ncADC	Нагруз-ка	Тип нагруз-ки	Тип линкера	Концентрация высвобожденного предшественника нагрузки (нМ)						
				0	**0.5**	**1.0**	**2.0**	**4.0**	**8.0**	**24**
H1H21234N-N297Q L1-PIII-1	III	Стероид	vcPAB-gly-$NHCH_2$	0	126	256	296	374	615	725
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	III	Стероид	GGFG-$NHCH_2$	0	0	0	0	0	1.5	4.3

Пример 8

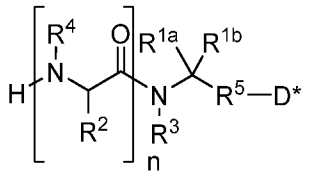
[00500] Конъюгаты антитело-лекарственное средство, имеющие антитело антимакрофагального фагоцитарного рецептора 1 (MSR1) (H1H21234N-N297Q) или антитело несвязывающего изотипического контроля (изотипический контроль), конъюгировали с линкер-нагрузками, указанными в Таблице 11, и их анализ провели в соответствии с процедурой, описанной в Примере 5. H1H21234N-N297Q дает ADC с 4DAR. Как показано в Таблице 11, значения EC_{50} ADC анти-MSR1 (H1H21234N-N297Q) варьировались от 636 пМ до 3.96 нМ, а значения отношения сигнал-шум (С/Ш) варьировались от 120.1 до 280.3 в клетках HEK293/GRLuc/MSR1. Все значения EC_{50} изотипического контроля превышали 35 нМ, и значения С/Ш варьировались от 1.9 до 153.5 в клеточной линии HEK293/GRLuc/MSR1. Все значения EC_{50} ADC были >100 нМ в клетках HEK293/GRLuc, при этом значения С/Ш варьировались от 1.0 до 16.8. Неконъюгированное антитело анти-MSR1 не имело никакой активности ни в одной из анализируемых клеточных линий. Свободная нагрузка, будесонид, имела активность в обеих клеточных линиях со значениями EC_{50} в 710 пМ и 1.19 нМ и С/Ш в 23.3 и 135.4 в клеточных линиях HEK293/GRLuc и HEK293/GRLuc/MSR1, соответственно.

Таблица 11. Активность репортерного гена ГР по ADC

Испытуемый образец	**Нагрузка**	**Клеточные линии**			
		HEK293/GRLuc		**HEK293/GRLuc/MSR1**	
		EC_{50}	**С/Ш**	**EC_{50}**	**С/Ш**
H1H21234N-N297Q-L1-PII-1	II	>1.0E-07	4.5	8.40E-10	222.1
H1H21234N-N297Q-L14-PII-1	II	>1.0E-07	16.8	6.36E-10	120.1
H1H21234N-N297Q-L6-PII-9	II	>1.0E-07	15.8	3.96E-09	149.9
H1H21234N-N297Q-L13-PII-1	II	>1.0E-07	3.1	2.33E-09	225.6
H1H21234N-N297Q-L8-PII-1	II	>1.0E-07	1.4	8.99E-10	280.3
Изотипический контроль-L1-PII-1	II	>1.0E-07	1.4	>1.0E-07	2.1
Изотипический контроль-L14-PII-1	II	>1.0E-07	2.3	3.52E-08	153.5
Изотипический контроль-L6-PII-9	II	>1.0E-07	12.3	>1.0E-07	47.7
Изотипический контроль-L13-PII-1	II	>1.0E-07	1.0	>1.0E-07	1.9
Изотипический контроль-L8-PII-1	II	>1.0E-07	1.1	>1.0E-07	2.0
II	II	7.10E-10	23.3	1.19E-09	135.4
H1H21234N-N297Q	Н/Д	>1.0E-07	1.3	>1.0E-07	1.4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$ для образования 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил;

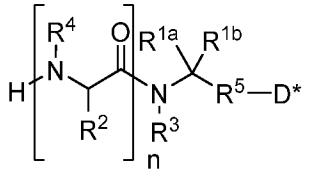
$\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $N\mathbf{R^6}$ или сера;

$\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

2. Соединение по пункту 1, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой

алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^{2} представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R**^{2} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^{3} представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R**^{3} представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R**^{1a} или **R**^{2}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^{4} представляет собой водород или алкил;

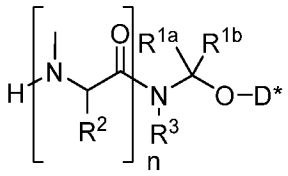
R^{5} представляет собой кислород, N**R**^{6} или серу;

R^{6} представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

3. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{1a} и **R**^{1b} представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если **R**^{1a} представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R**^{3}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

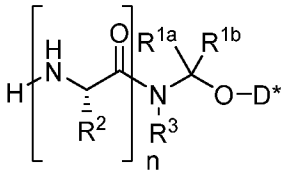
R^{2} представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь;

R^{3} представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если **R**^{3} представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R**^{1a}, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем или пяти.

4. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



.

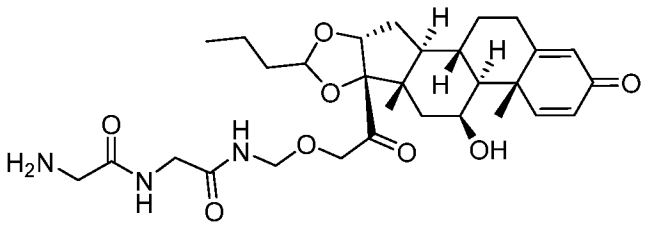
5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый **R**^{1a} и **R**^{1b} представляет собой водород.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где **n** равен двум.

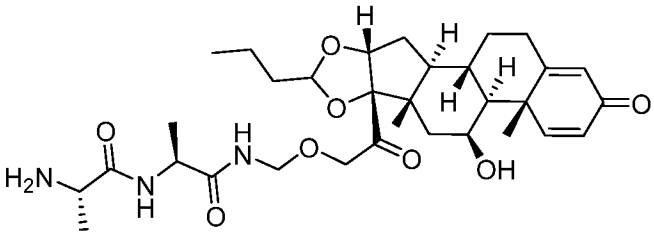
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где **n** равен двум и **R**^{2} представляет собой водород или метил.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где **n** равен двум, **R**^{2} представляет собой водород или метил, **R**^{3} представляет собой водород и **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

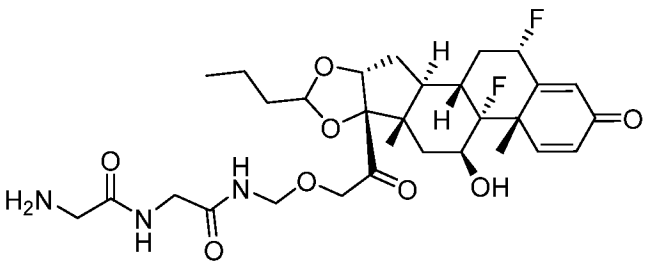
9. Соединение по пункту 8, где соединение выбирается из группы, состоящей из:



,



, и



; или

его фармацевтически приемлемая соль.

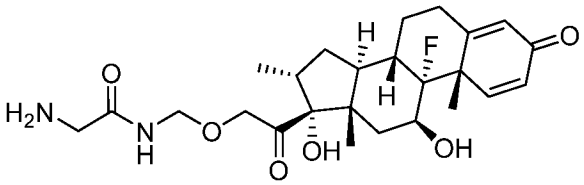
10. Соединение по пункту 5, где **n** равен одному.

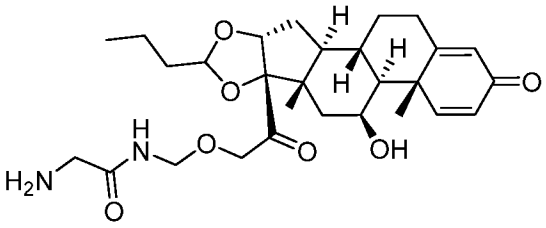
11. Соединение по пункту 10, где **R**^{2} представляет собой водород, метил или –CH_2Ph.

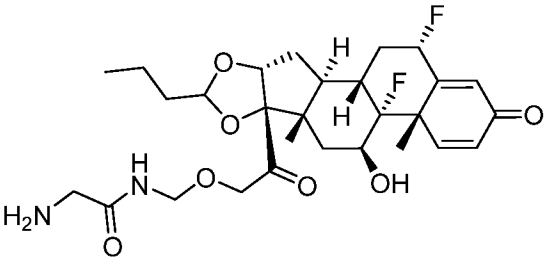
12. Соединение по пункту 11, где **R^3** представляет собой водород.

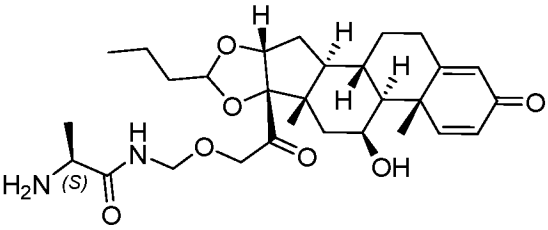
13. Соединение по пункту 12, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

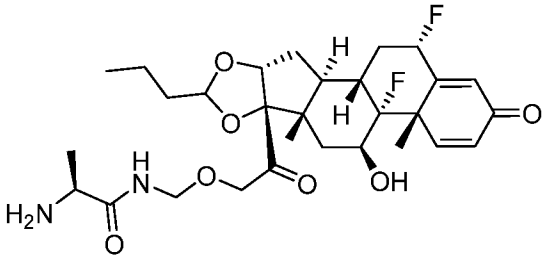
14. Соединение по пункту 13, где соединение выбирается из группы, состоящей из:

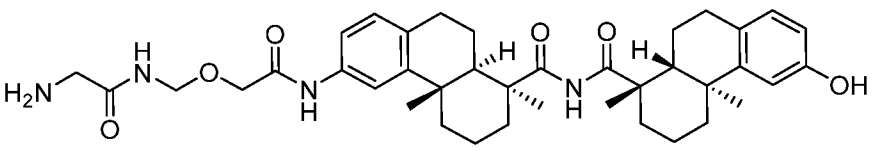

,

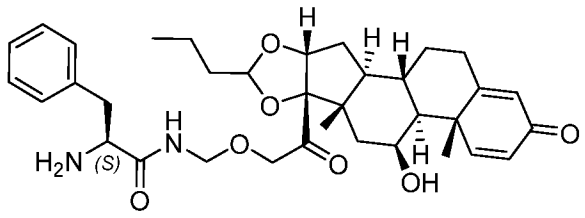

,


,


,


,


, и



; или

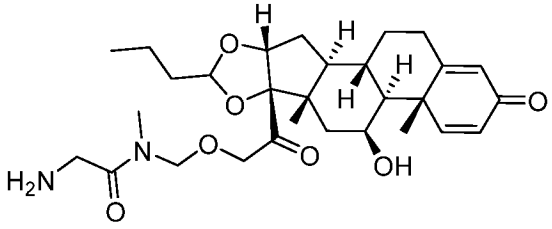
его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по пункту 10, где **R^2** представляет собой водород или метил.

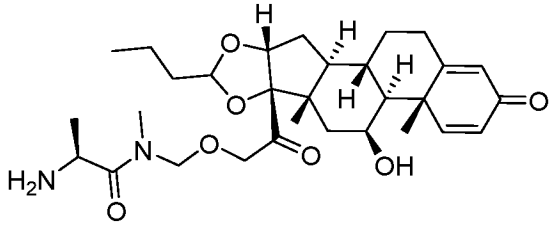
16. Соединение по пункту 15, где **R^3** представляет собой алкил.

17. Соединение по пункту 16, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

18. Соединение по пункту 17, где соединение выбирается из группы, состоящей из



и



, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по пункту 2, где **R^{1a}** представляет собой алкил или арилалкил, и **R^{1b}** представляет собой водород.

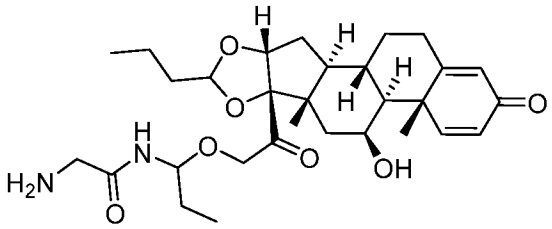
20. Соединение по пункту 19, где **n** равен одному.

21. Соединение по пункту 20, где **R^2** представляет собой водород.

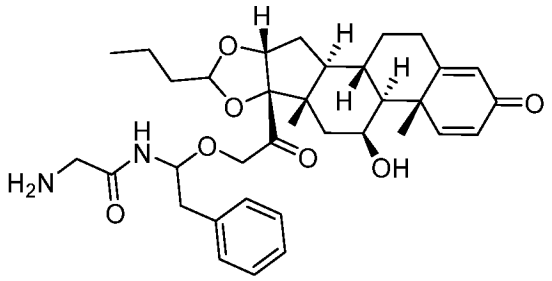
22. Соединение по пункту 21, где **R^3** представляет собой водород.

23. Соединение по пункту 22, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

24. Соединение по пункту 23, где соединение выбирается из группы, состоящей из



и



; или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по пункту 2, где $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, при этом алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород; и

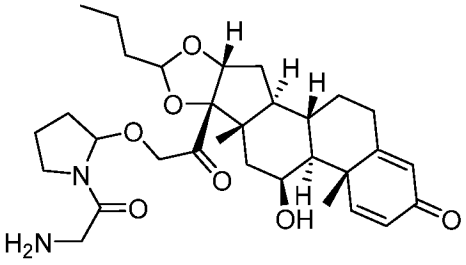
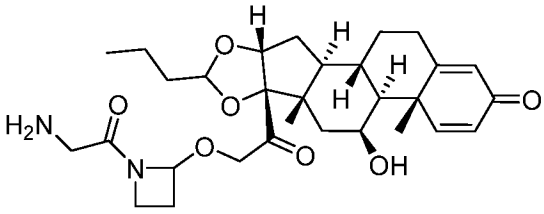
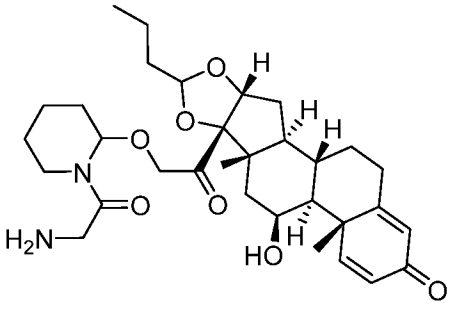
$\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил.

26. Соединение по пункту 25, где **n** равен одному.

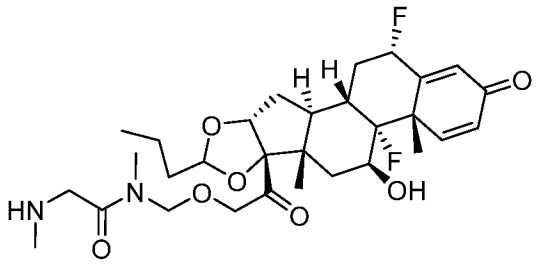
27. Соединение по пункту 26, где $\mathbf{R^2}$ представляет собой водород.

28. Соединение по пункту 27, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

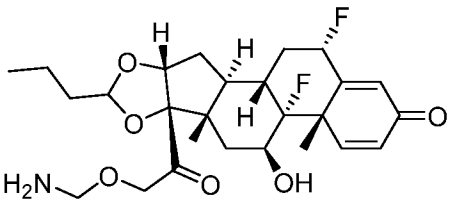
29. Соединение по пункту 28, где соединение выбирается из группы, состоящей из

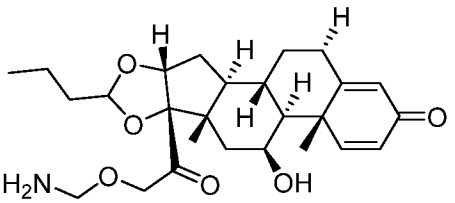

,

и

; или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по пункту 10, где соединение представляет собой


.

31. Соединение по пункту 5, где соединение выбирается из группы, состоящей из



и


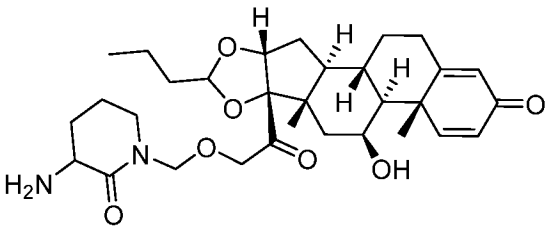
.

32. Соединение по пункту 10, где **R²** представляет собой алкилен, при этом алкилен также связывается с **R³**, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; и

R³ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с **R²**, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил.

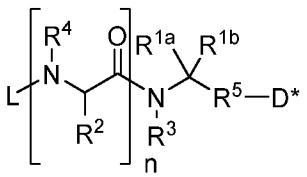
33. Соединение по пункту 32, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

34. Соединение по пункту 33, где соединение представляет собой



; или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

R^1a и **R^1b** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^1a** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R³**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R² представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R²** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R³**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R^2**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R^4 представляет собой водород или алкил;

R^5 представляет собой кислород, N**R^6** или серу;

R^6 представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и

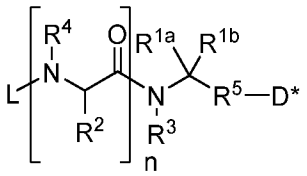
n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

36. Соединение по пункту 35, где если **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол, тогда биологически активное соединение или его остаток представляет собой противовоспалительное биологически активное соединение или его остаток.

37. Соединение по пункту 36, где противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой стероид или его остаток.

38. Соединение по пункту 36, где противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой LXR агонист или его остаток.

39. Соединение по пункту 35, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

L представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R² представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R²** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R³**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R³ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R³** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R²**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R⁴ представляет собой водород или алкил;

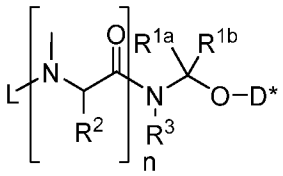
R⁵ представляет собой кислород, N**R⁶** или серу;

R⁶ представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

40. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой линкер, включающий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R³**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

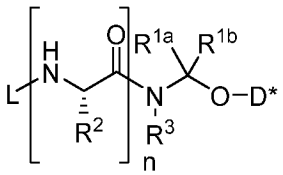
R² представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь;

R³ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если **R³** представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R^{1a}**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

41. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

L представляет собой линкер, содержащий группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

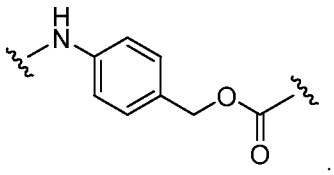
R^2 представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь;

R^3 представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен, этот алкилен также связывается с **R^{1a}**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

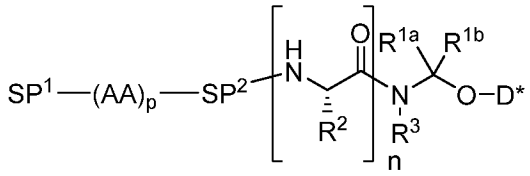
D* представляет собой ацил или остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил; и

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести.

42. Соединение по любому из пунктов 35-41, где линкер также содержит



43. Соединение по пункту 39, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль, где

SP^1 и **SP^2**, если присутствуют представляют собой спейсерные группы, отличающиеся тем, что **SP^1** также содержит группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

каждая **AA** представляет собой аминокислоту; и

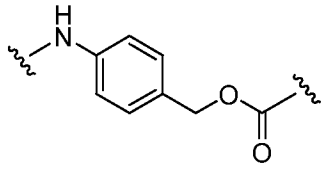
p представляет собой целое число от 1 до 10.

44. Соединение по пункту 43, где **SP[1]** содержит реакционноспособную группу, которая содержит алкин.

45. Соединение по пункту 44, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения.

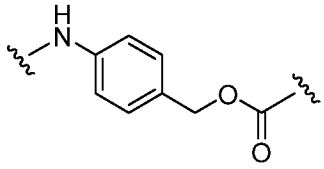
46. Соединение по пункту 35, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения с азидом, в результате чего образуются региоизомерные 1,2,3-триазолильные группы, где азид содержит азидо-функционализованный связующий агент.

47. Соединение по пункту 43, где **SP[2]** содержит



.

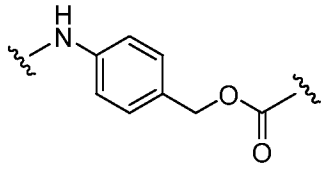
48. Соединение по пункту 43, где **SP[2]** содержит



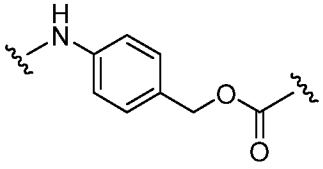
и

R[2] представляет собой водород или алкил.

49. Соединение по пункту 46, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения с азидом, в результате чего образуются региоизомерные 1,2,3-триазолильные группы, при этом азид содержит азидо-функционализованный связующий агент и **SP[2]** содержит



.

50. Соединение по пункту 46, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения с азидом, в результате чего образуются региоизомерные 1,2,3-триазолильные группы, при этом азид содержит азидо-функционализованный связующий агент, **SP[2]** содержит  и **R[2]** представляет собой водород или алкил.

51. Соединение по пункту 43, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

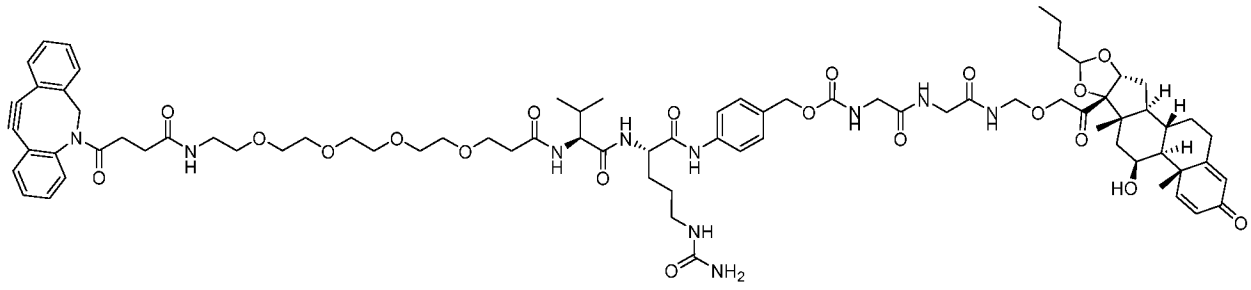
R^2 представляет собой водород или метил;

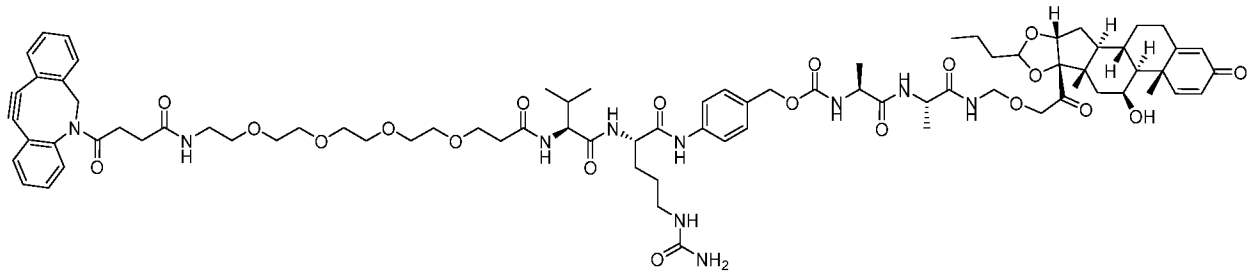
R^3 представляет собой водород; и

n равен двум.

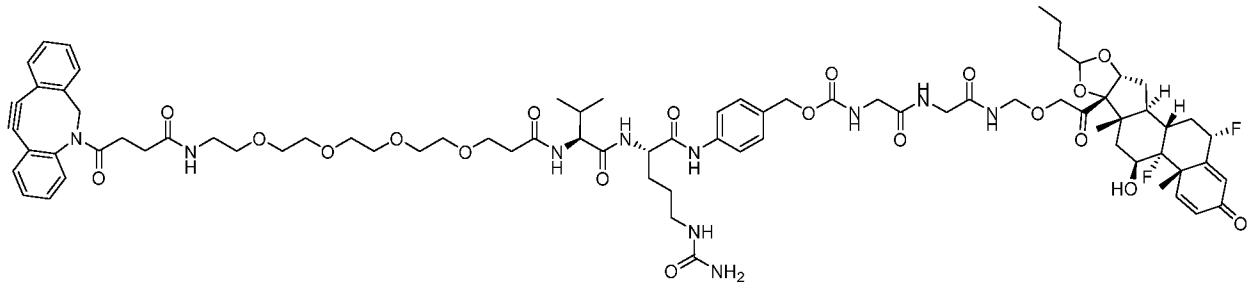
52. Соединение по пункту 51, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

53. Соединение по пункту 52, выбираемое из группы, состоящей из


;


;

и


;

или

его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение по пункту 43, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

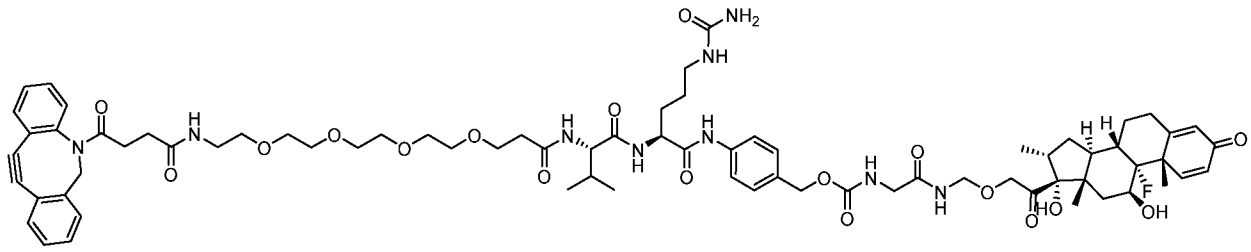
R^2 представляет собой водород, метил или $-CH_2Ph$;

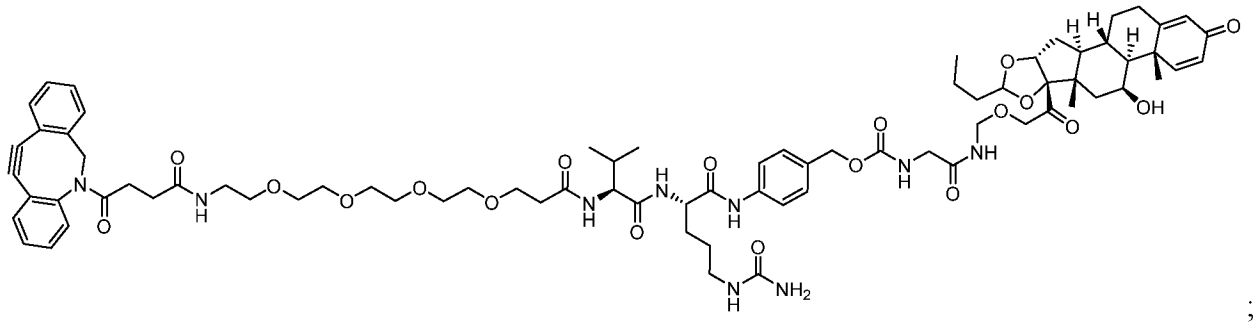
R^3 представляет собой водород или алкил; и

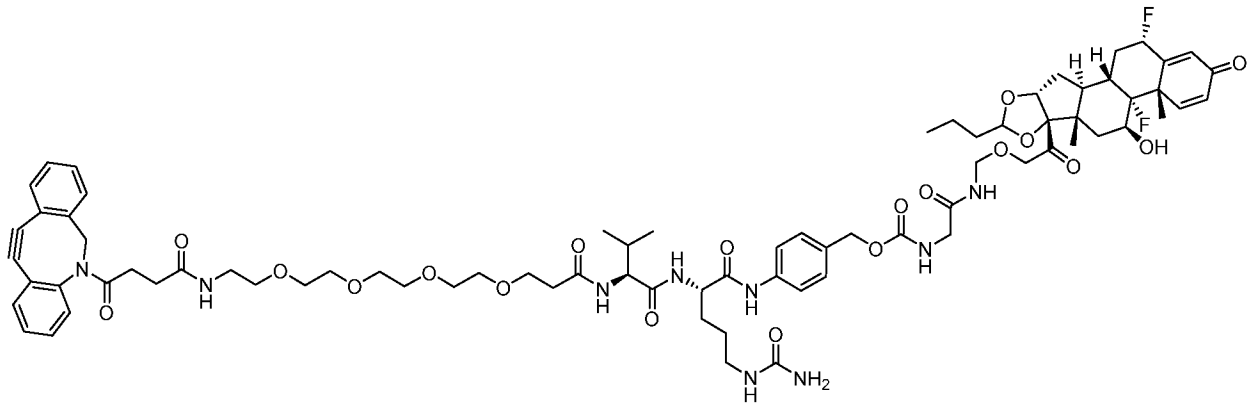
n равен одному.

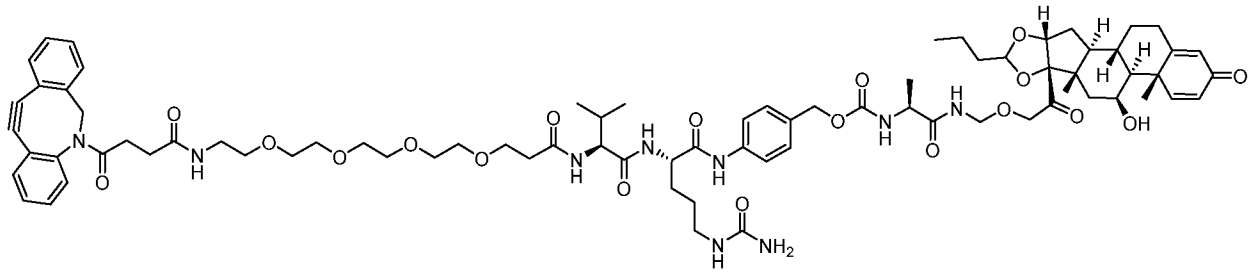
55. Соединение по пункту 54, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

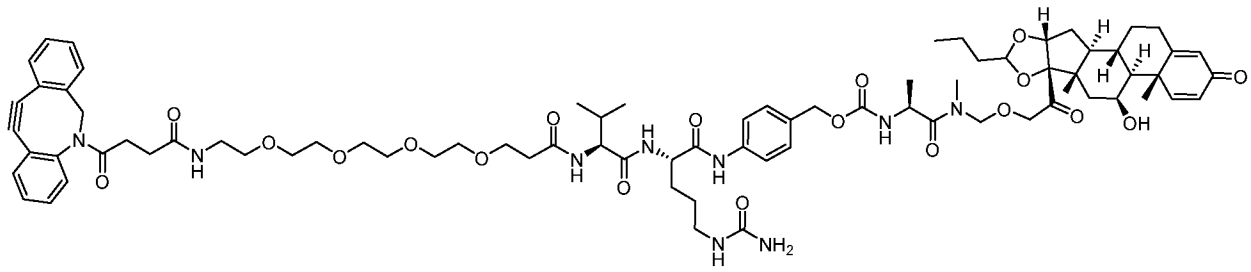
56. Соединение по пункту 55, выбираемое из группы, состоящей из


;

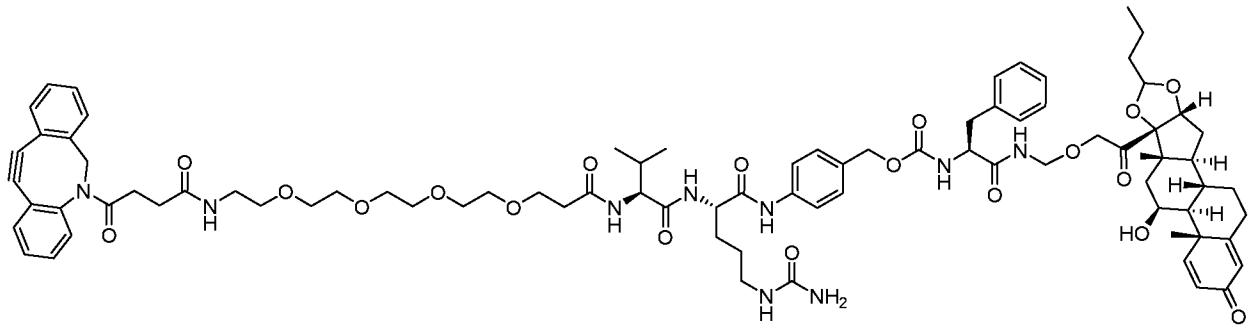

;


;

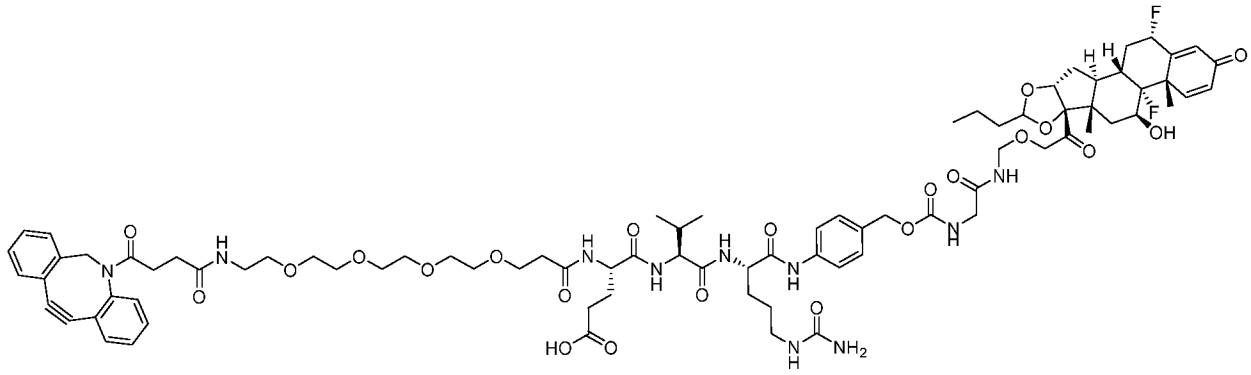

;



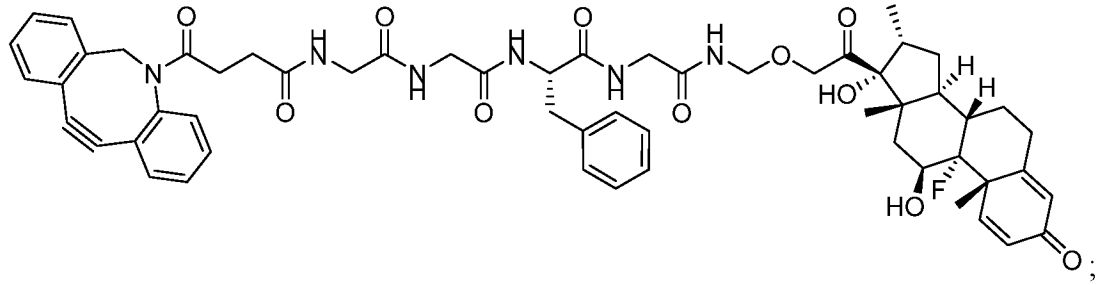
;



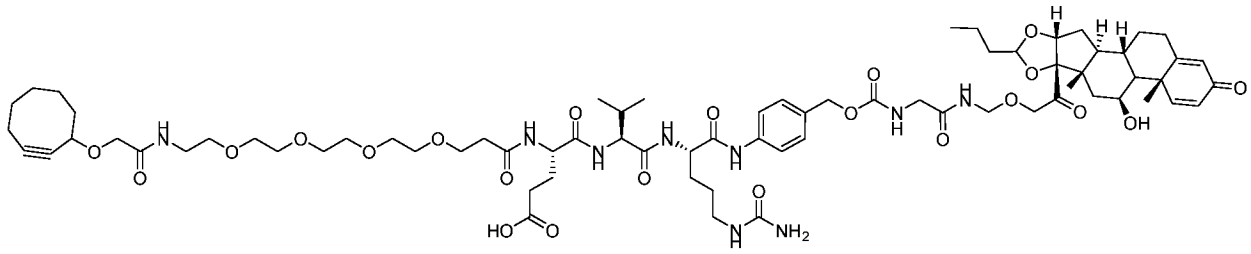
;



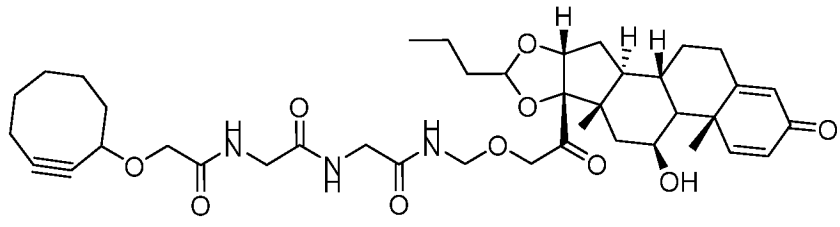
;



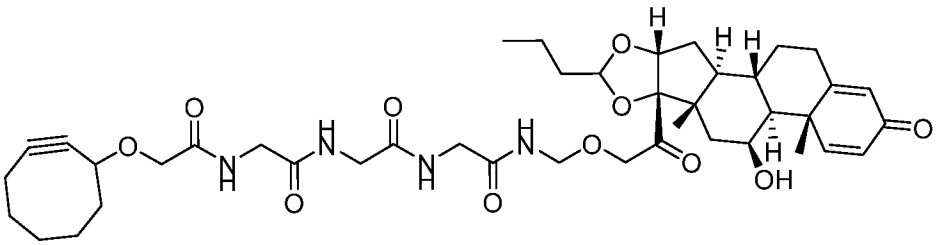
;



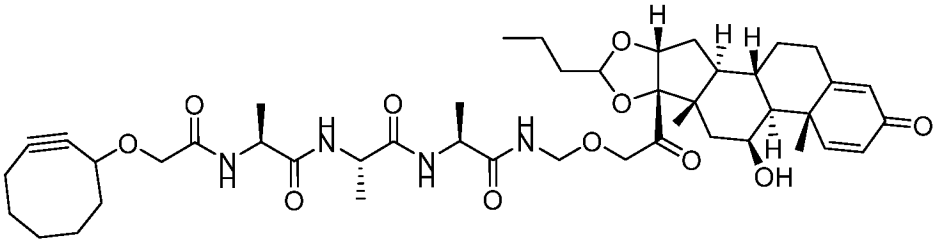
;



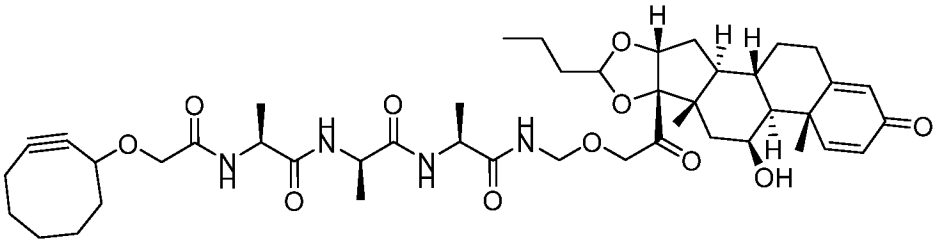
;



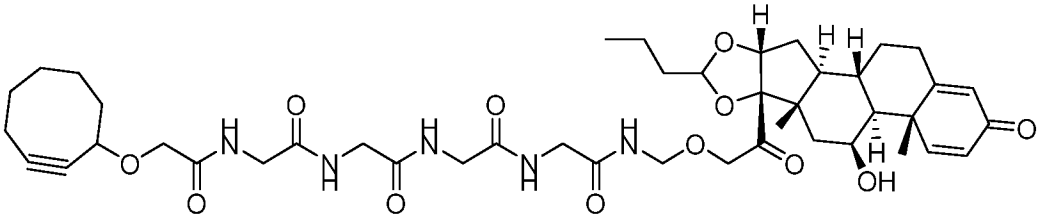
;



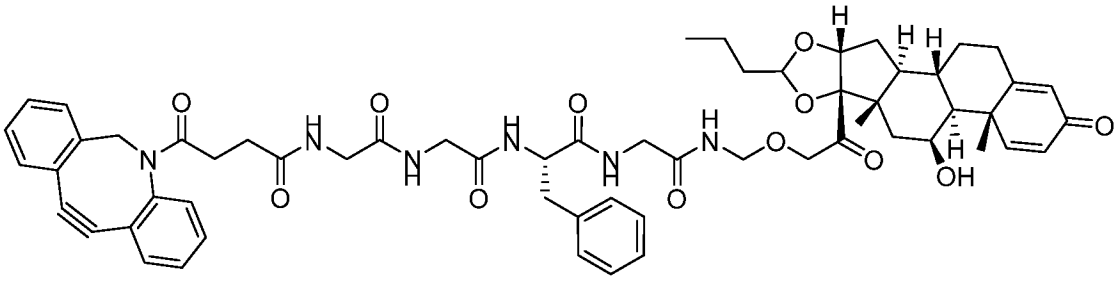
;



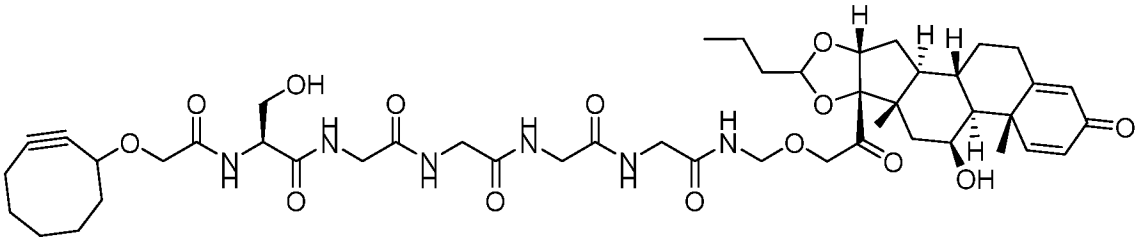
;



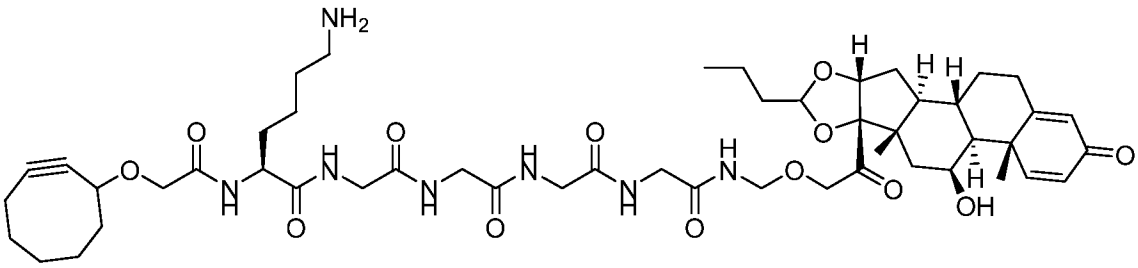
;



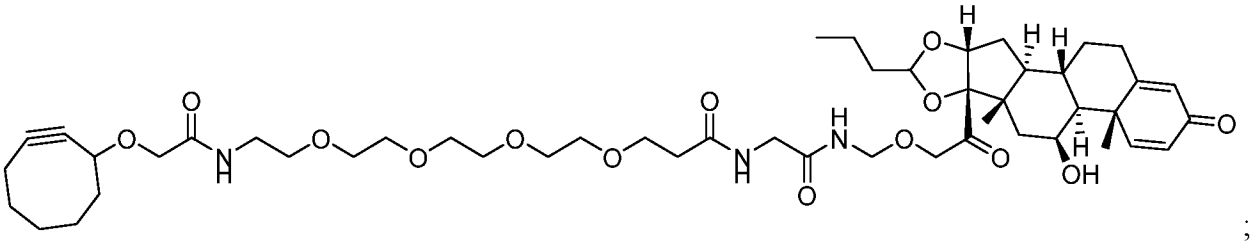
;



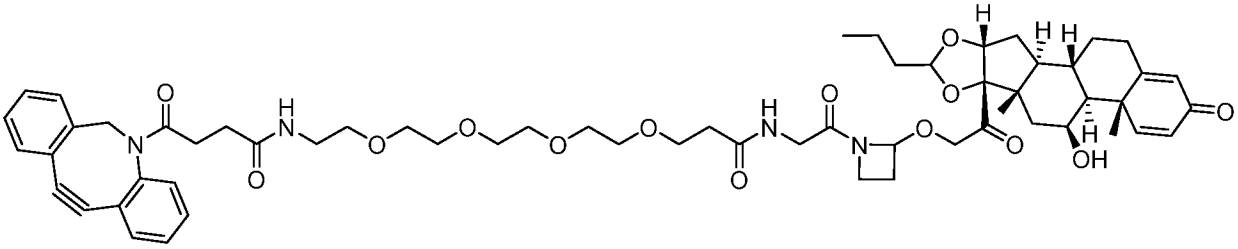
;



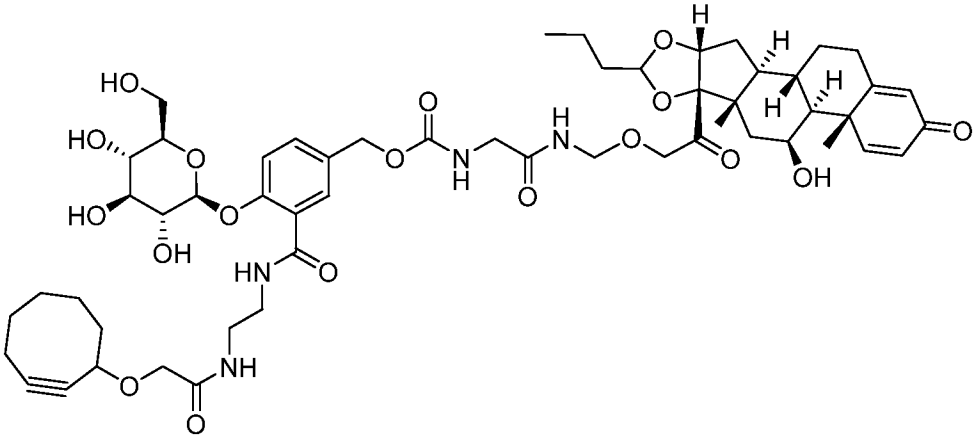
;



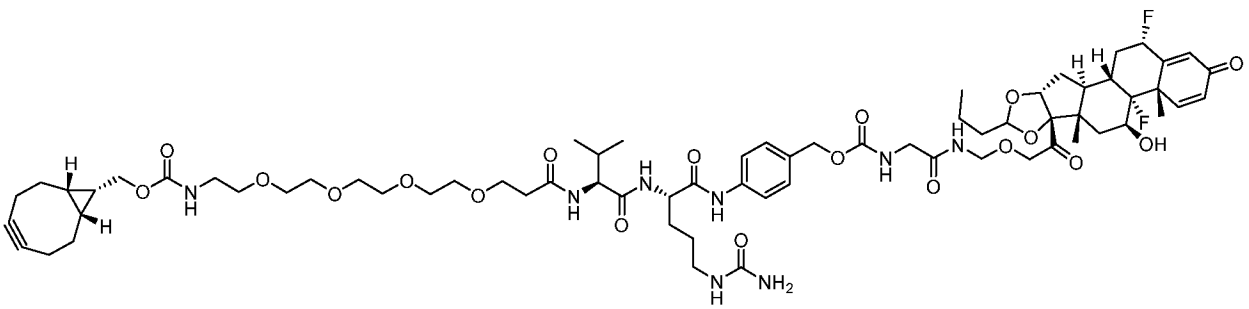
;



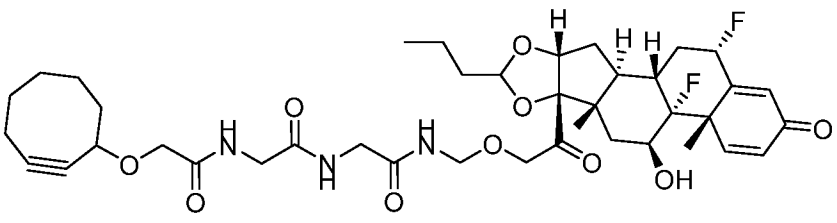
;



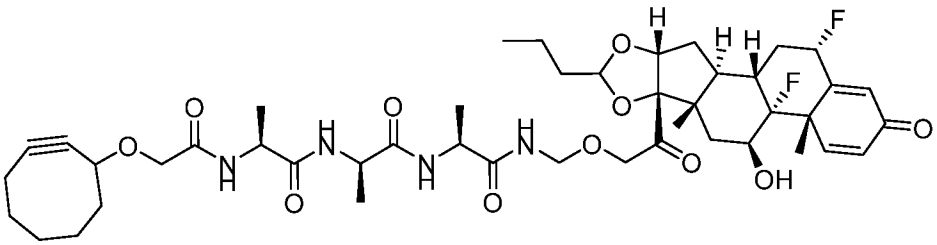
;



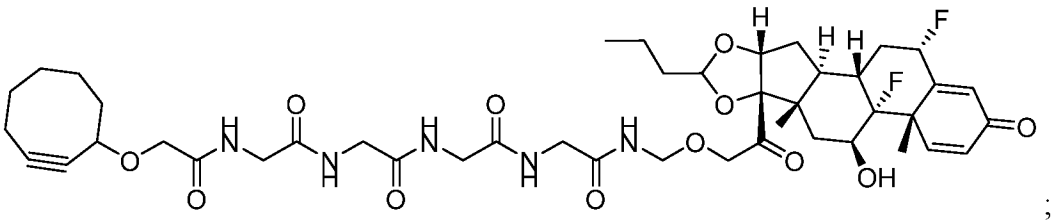
;



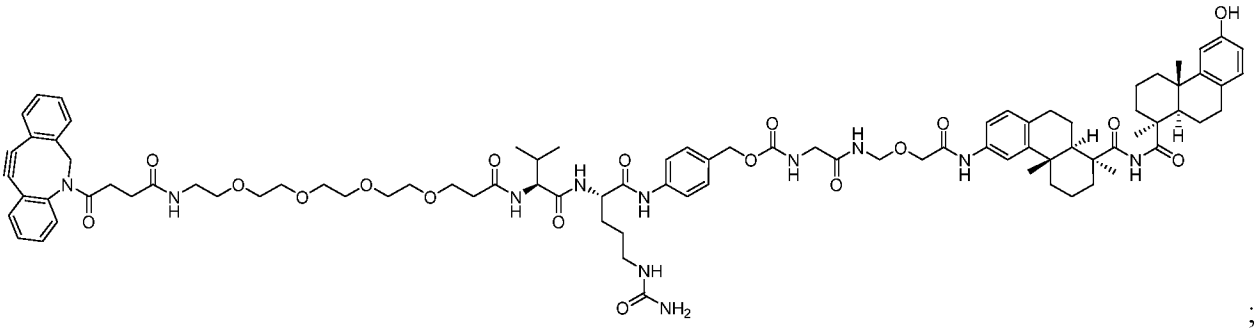
;



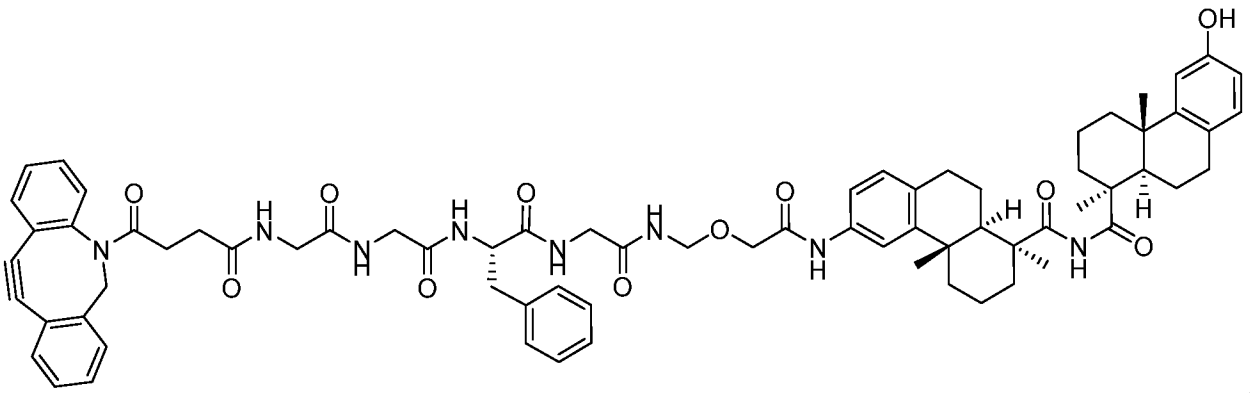
;



;

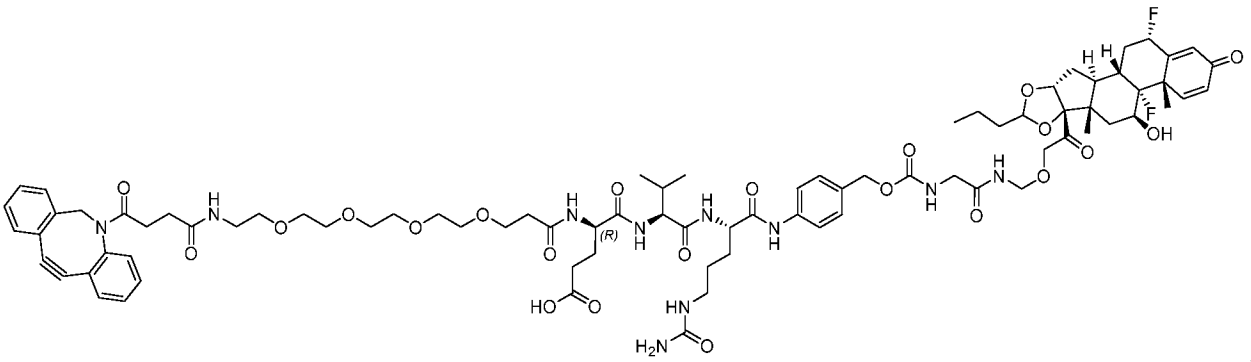


;



;

и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Соединение по пункту 43, где

R^{1a} и **R**^{1b} представляет собой водород;

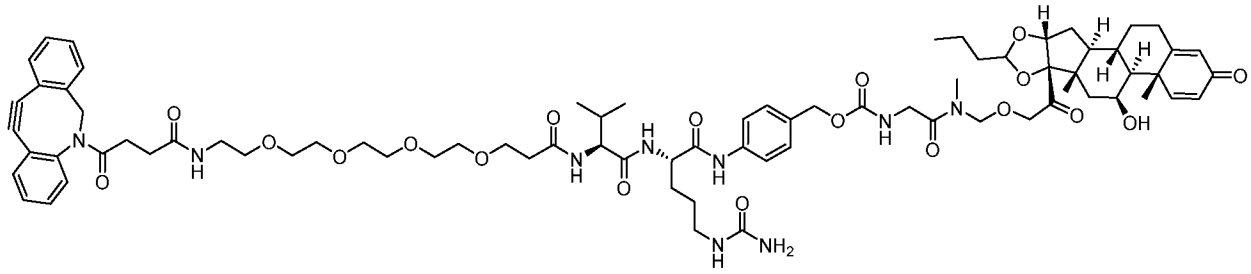
R^{2} представляет собой водород;

R^{3} представляет собой алкил; и

n равен одному.

58. Соединение по пункту 57, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

59. Соединение по пункту 58, имеющее структуру



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

60. Соединение по пункту 43, отличающееся тем, что

R^{1a} представляет собой алкил или арилалкил;

R^{1b} представляет собой водород;

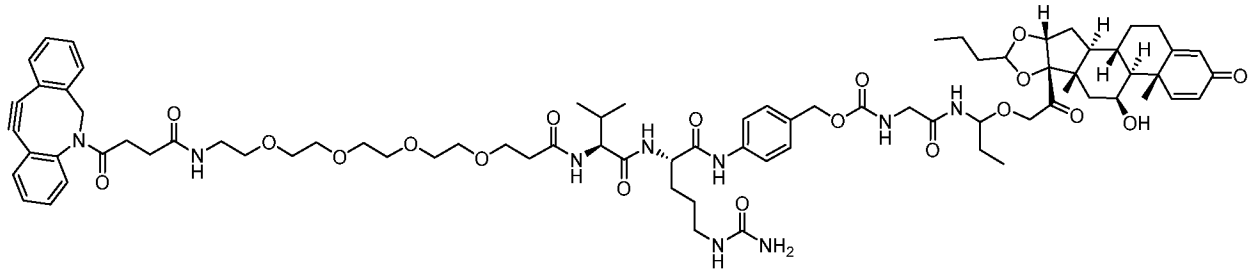
R^{2} представляет собой водород;

R^{3} представляет собой водород; и

n равен одному.

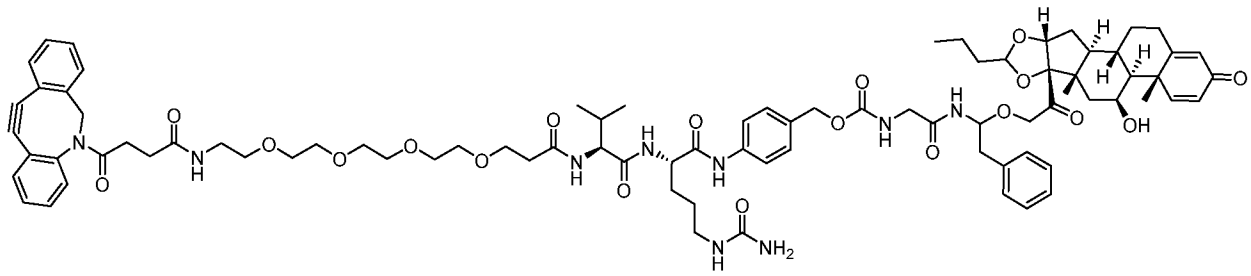
61. Соединение по пункту 60, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

62. Соединение по пункту 61, выбираемое из группы, состоящей из



;

и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

63. Соединение по пункту 43, где

$\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород;

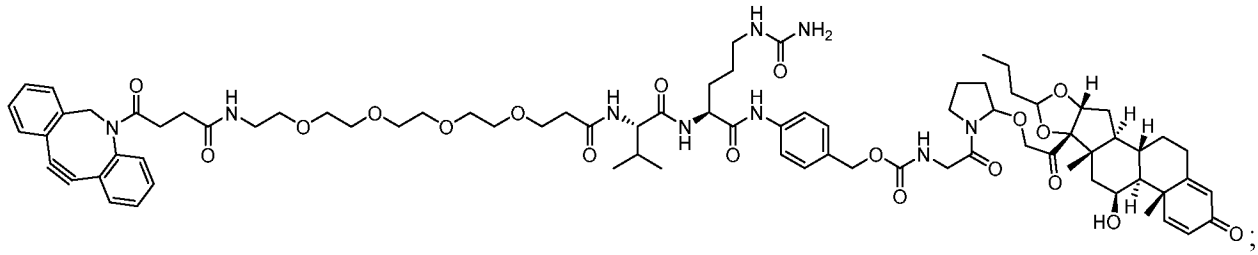
$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород;

$\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, также связанный с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил; и

n равен одному.

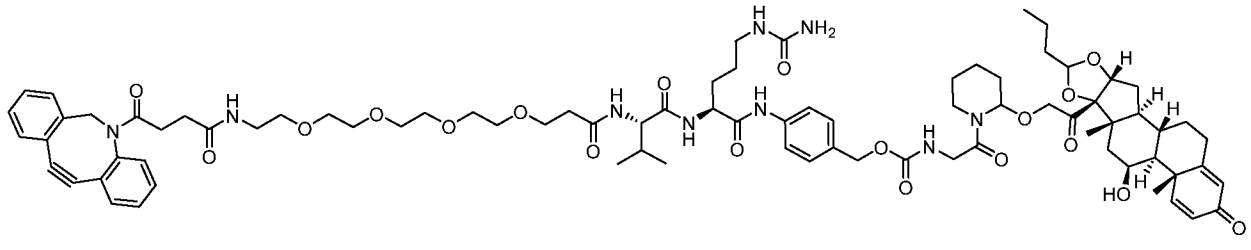
64. Соединение по пункту 63, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

65. Соединение по пункту 64, выбираемое из группы, состоящей из



;

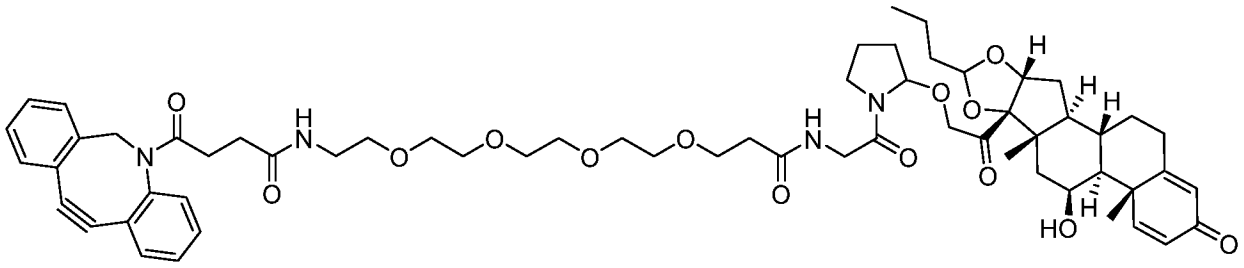
и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Соединение по пункту 64, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

67. Соединение по пункту 39, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

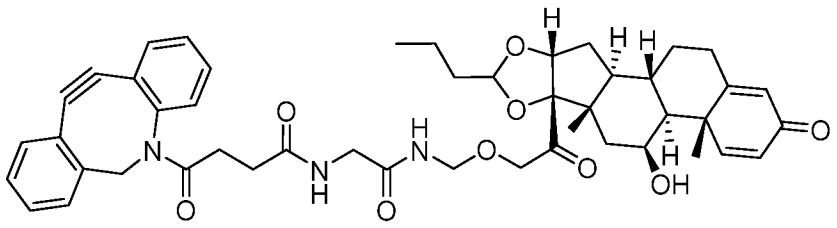
R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород; и

n равен одному.

68. Соединение по пункту 67, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

69. Соединение по пункту 68, имеющее следующую структуру



или

его фармацевтически приемлемая соль.

70. Соединение по пункту 39, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

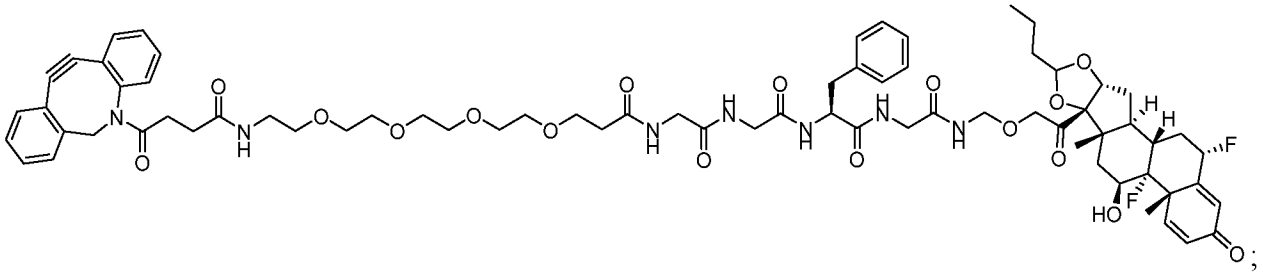
R^2 представляет собой водород или $–CH_2Ph$;

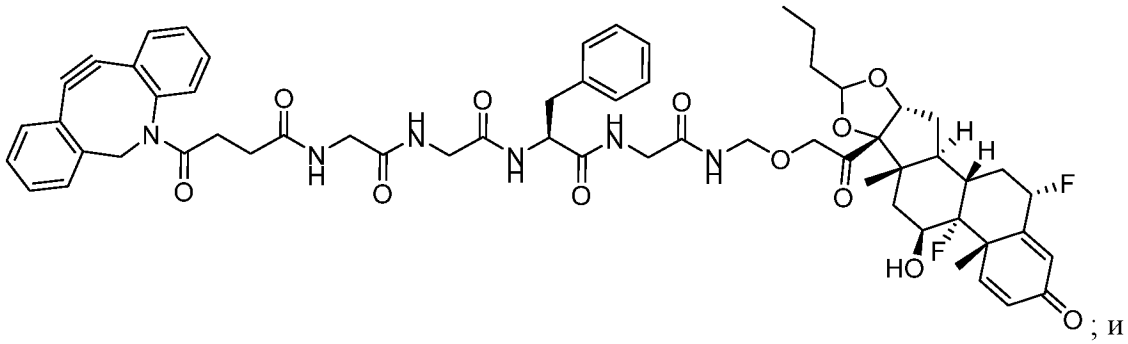
R^3 представляет собой водород; и

n равен четырем.

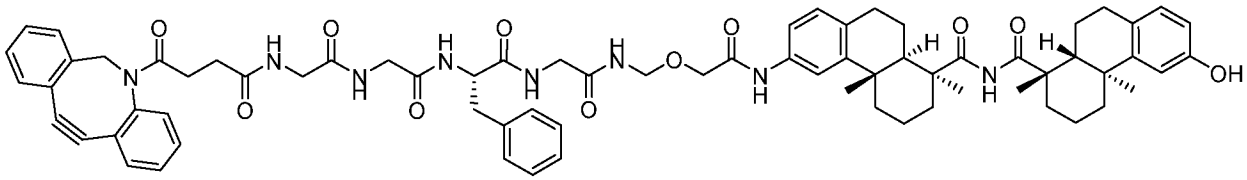
71. Соединение по пункту 70, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

72. Соединение по пункту 71, выбираемое из группы, состоящей из





; и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

73. Соединение по пункту 41, где

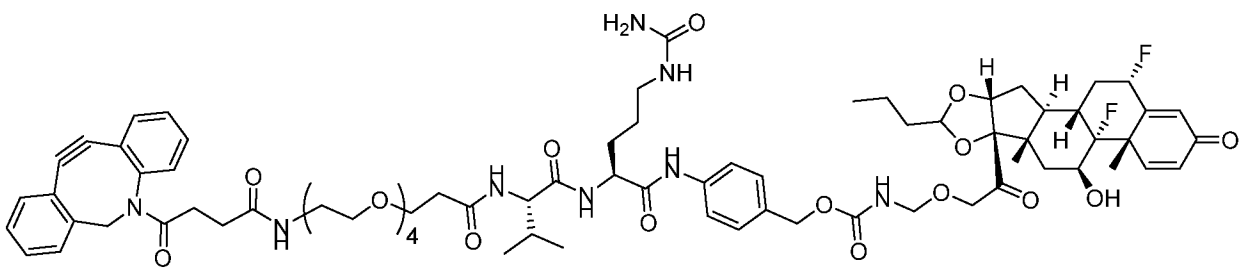
R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород; и

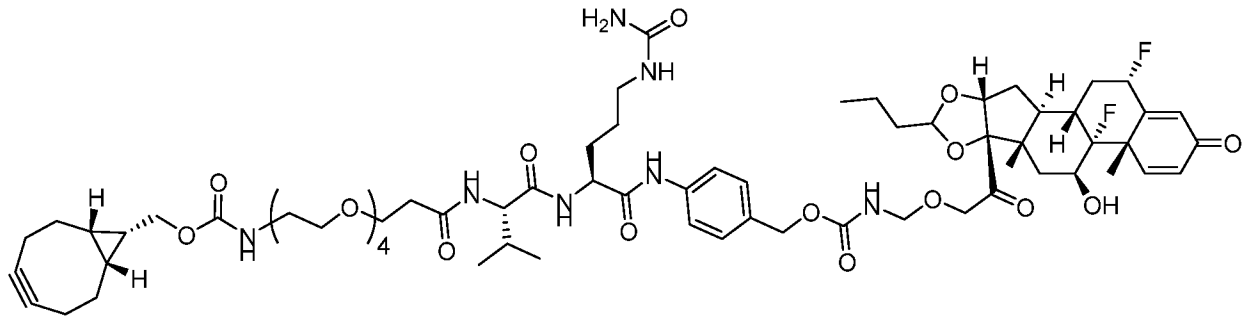
n равен нулю.

74. Соединение по пункту 73, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

75. Соединение по пункту 74, выбираемое из группы, состоящей из



и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

76. Соединение по пункту 57, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

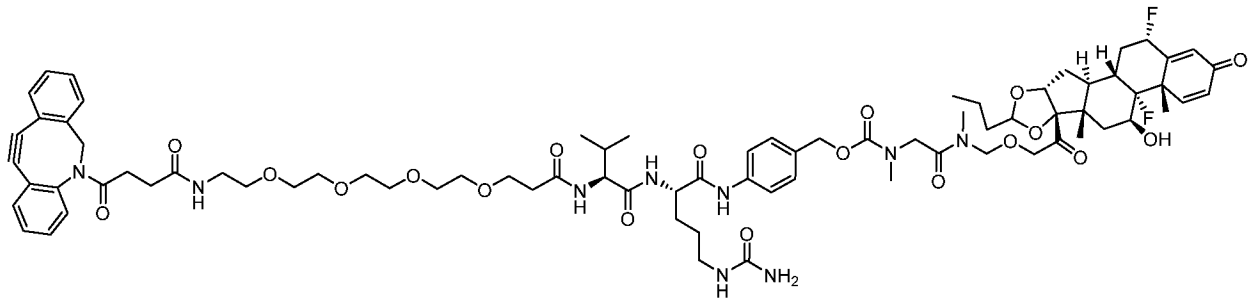
R^3 представляет собой алкил;

R^4 представляет собой алкил; и

n равен одному.

77. Соединение по пункту 76, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

78. Соединение по пункту 77, имеющее следующую структуру



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

79. Соединение по пункту 39, где

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой водород;

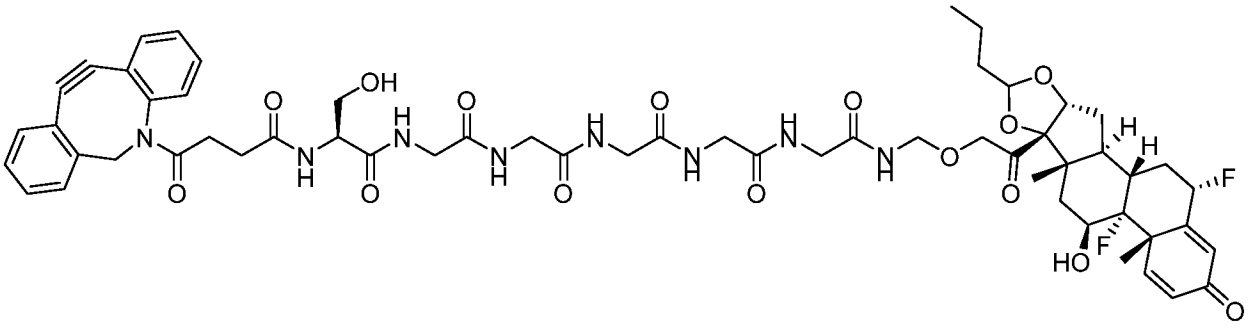
R^2 представляет собой водород или $–CH_2OH$;

R^3 представляет собой водород; и

n равен шести.

80. Соединение по пункту 79, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

81. Соединение по пункту 80, имеющее следующую структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

82. Соединение по пункту 43, где

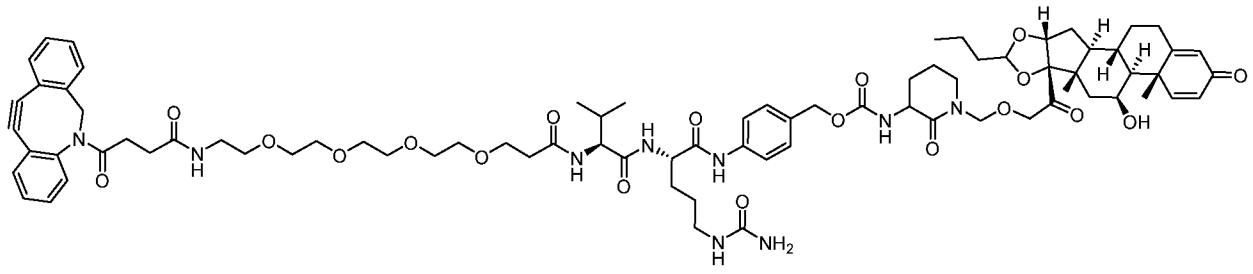
$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой водород;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен, при этом этот алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, при этом алкилен также связывается с $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 6-членный гетероциклил; и

n равен одному.

83. Соединение по пункту 82, где **D*** представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил.

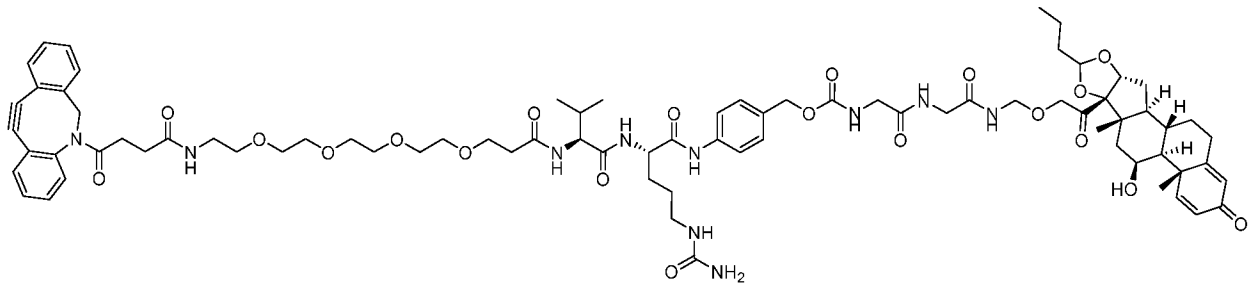
84. Соединение по пункту 83, отличающееся тем, что это соединение представляет собой



;

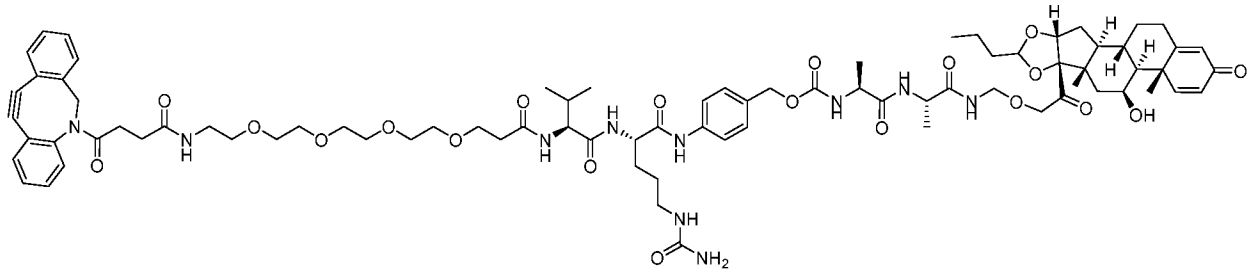
или его фармацевтически приемлемая соль.

85. Соединение по пункту 53, где соединение представляет собой



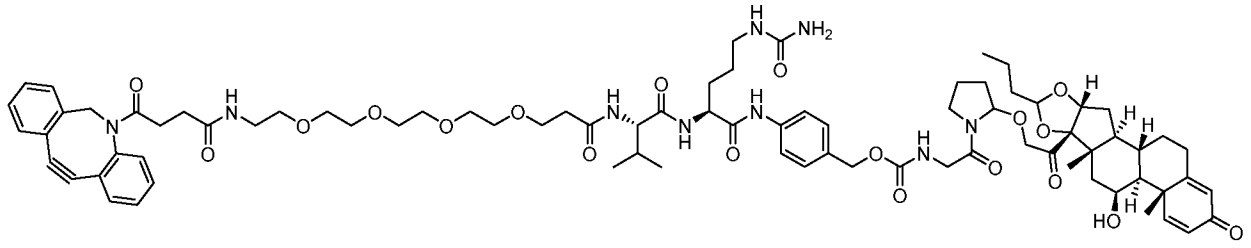
или его фармацевтически приемлемая соль.

86. Соединение по пункту 53, где соединение представляет собой



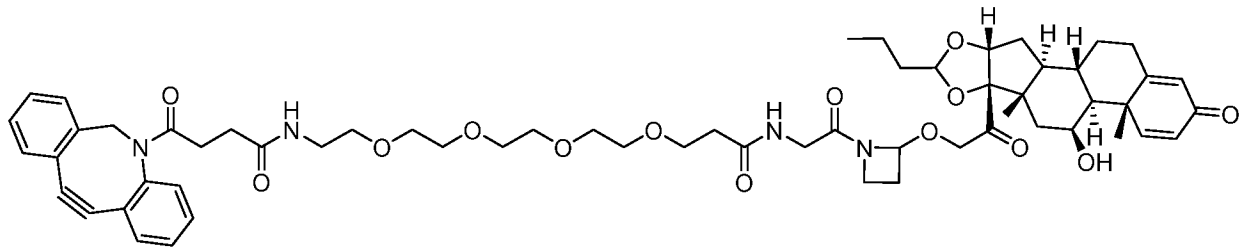
или его фармацевтически приемлемая соль.

87. Соединение по пункту 65, где соединение представляет собой



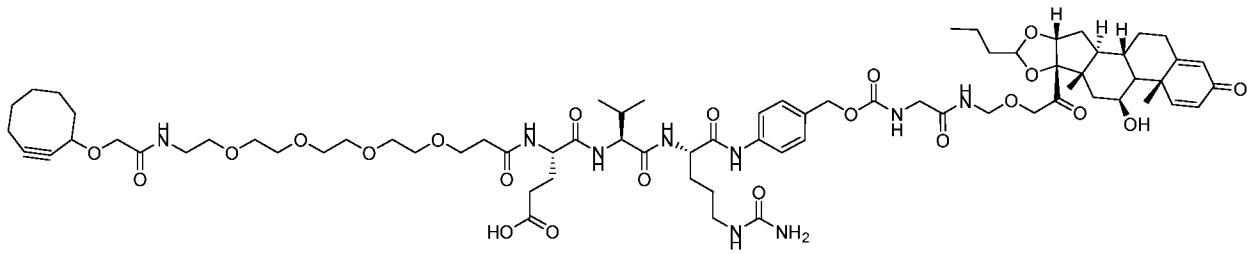
или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Соединение по пункту 56, соединение представляет собой



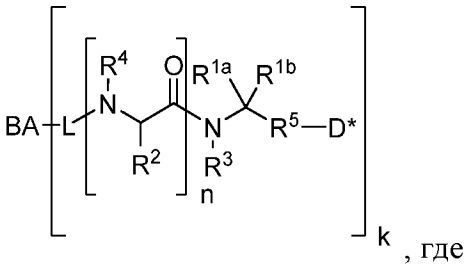
или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Соединение по пункту 56, соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

90. Соединение, имеющее следующую структуру



, где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R^2 представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R^2** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R^2**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R^4 представляет собой водород или алкил;

R^5 представляет собой кислород, N**R^6** или серу;

R^6 представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

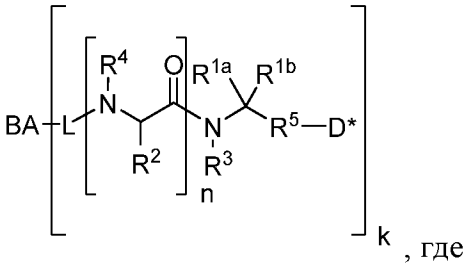
k представляет собой целое число от одного до тридцати.

91. Соединение по пункту 90, где **D*** представляет собой остаток противовоспалительного биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол.

92. Соединение по пункту 91, где противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой стероид или его остаток.

93. Соединение по пункту 91, где противовоспалительное биологически активное соединение представляет собой LXR агонист или его остаток.

94. Соединение, имеющее следующую структуру



, где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, этот алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $\mathbf{NR^6}$ или серу;

$\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил;

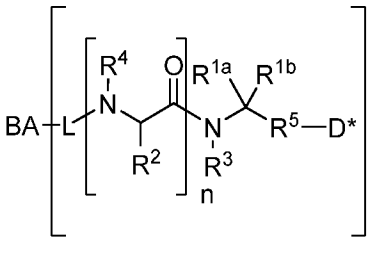
D* представляет собой остаток противовоспалительного биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

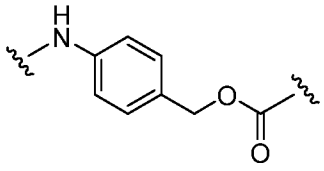
k представляет собой целое число от одного до тридцати.

95. Соединение по пункту 94, где **D*** представляет собой остаток стероида, содержащий гидроксил, амино или тиол.

96. Соединение, имеющее следующую структуру



, где

L представляет собой линкер, содержащий  ;

BA представляет собой связующий агент;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R^2 представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R^2** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R^2**, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

R^4 представляет собой водород или алкил;

R^5 представляет собой кислород, N**R^6** или серу;

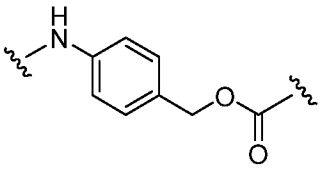
R^6 представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол;

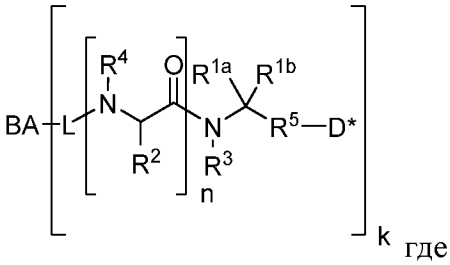
n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

k представляет собой целое число от одного до тридцати.

97. Соединение по пункту 96, где **L** представляет собой линкер, содержащий

 , и **R^2** представляет собой водород.

98. Соединение, имеющее следующую структуру



где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если $\mathbf{R^2}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$ или $\mathbf{R^2}$, в результате чего образуется 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой водород или алкил;

$\mathbf{R^5}$ представляет собой кислород, $\mathbf{NR^6}$ или серу;

$\mathbf{R^6}$ представляет собой водород или алкил;

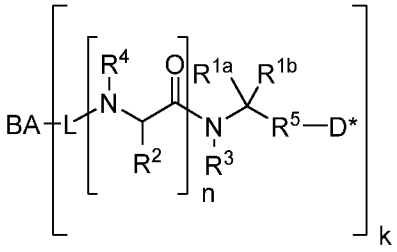
D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести;

где конъюгация **L** с **BA** выбирается из группы, состоящей из остатка клик-химии, остатка амида и остатка, содержащего два цистеиновых остатка одного **BA**, которые химически связаны с **L**; и

k представляет собой целое число от одного до тридцати.

99. Соединение по пункту 90, имеющее следующую структуру



где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

R^{1a} и **R^{1b}** представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^{1a}** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^2 представляет собой водород, алкилен, гетероалкилен или аминокислотную боковую цепь, где, если **R^2** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^3**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкилен или гетероалкилен, где, если **R^3** представляет собой алкилен или гетероалкилен, то алкилен или гетероалкилен также связывается с **R^{1a}** или **R^2**, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

R^4 представляет собой водород или алкил;

R^5 представляет собой кислород, N**R^6** или серу;

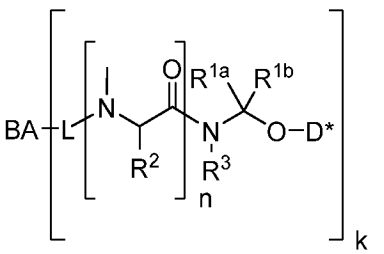
R^6 представляет собой водород или алкил;

D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил, амино или тиол;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

k представляет собой целое число от одного до тридцати.

100. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру



где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, то алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь;

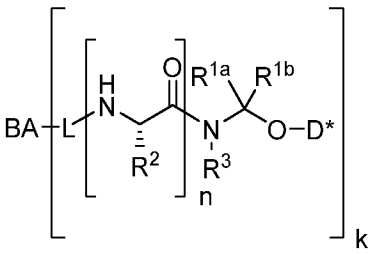
$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, то алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

k представляет собой целое число от одного до тридцати.

101. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру



где

L представляет собой линкер;

BA представляет собой связующий агент;

$\mathbf{R^{1a}}$ и $\mathbf{R^{1b}}$ представляет собой независимо водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил или алкилен, где, если $\mathbf{R^{1a}}$ представляет собой алкилен, то алкилен также связывается с $\mathbf{R^3}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой водород или аминокислотную боковую цепь;

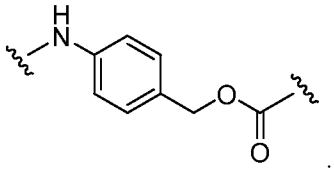
$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород, алкил или алкилен, где, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой алкилен, то алкилен также связывается с $\mathbf{R^{1a}}$, в результате чего образуется 4-, 5- или 6-членный гетероциклил;

D* представляет собой остаток биологически активного соединения, содержащий гидроксил;

n равен нулю, одному, двум, трем, четырем, пяти или шести; и

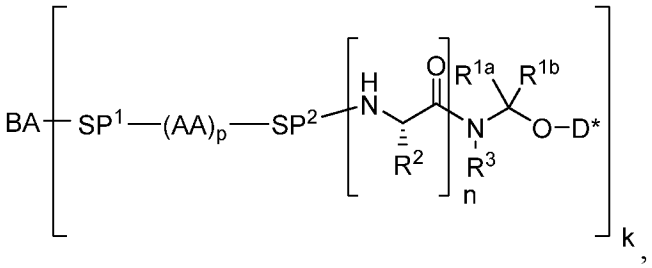
k представляет собой целое число от одного до тридцати.

102. Соединение по любому из пунктов 90-101, где линкер содержит



.

103. Соединение по пункту 99, где соединение представляет собой



,

при этом

SP[1] и **SP[2]**, если присутствуют представляют собой спейсерные группы, где **SP[1]** также содержит группу, способную реагировать с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом;

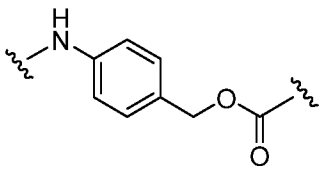
каждая **AA** представляет собой аминокислоту; и

p представляет собой целое число от 1 до 10.

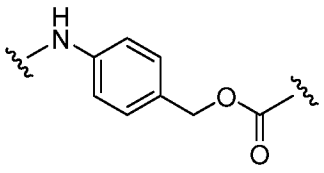
104. Соединение по пункту 103, где **SP[1]** содержит реакционноспособную группу, которая содержит алкин.

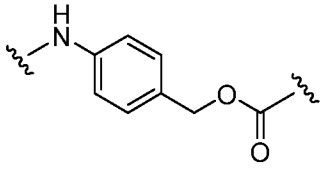
105. Соединение по пункту 104, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения.

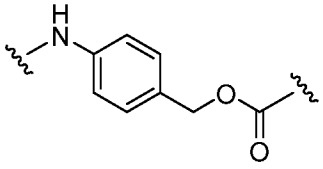
106. Соединение по пункту 105, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения со связующим агентом, при этом связующий агент представляет собой азидо-функционализованный связующий агент.

107. Соединение по пункту 103, где **SP[2]** содержит 

.

108. Соединение по пункту 103, где **SP²** содержит  и **R²** представляет собой водород или алкил.

109. Соединение по пункту 106, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения со связующим агентом, при этом связующий агент представляет собой азидо-функционализованный связующий агент и **SP²** содержит  .

110. Соединение по пункту 106, где алкин способен участвовать в реакции 1,3-циклоприсоединения со связующим агентом, при этом этот связующий агент представляет собой азидо-функционализованный связующий агент, **SP²** содержит  и **R²** представляет собой водород или алкил.

111. Соединение по пункту 103, где связующий агент представляет собой антитело, модифицированное первичным аминным соединением Формулы H_2N-**LL**-**X**, где **LL** представляет собой двухвалентный линкер, выбираемый из группы, состоящей из

двухвалентной полиэтиленгликоль (PEG) группы;

$–(CH_2)_n–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$;

$–(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m–$;

$–(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p–$; и

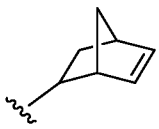
$–(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m–$,

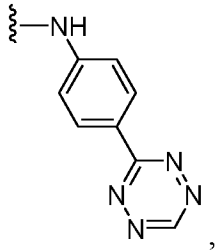
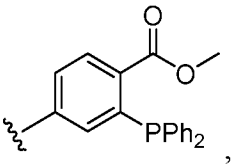
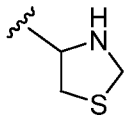
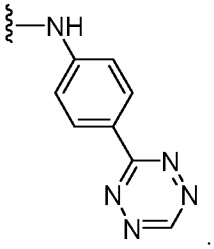
при этом

n представляет собой целое число, выбираемое от 1 до 12;

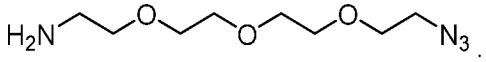
m представляет собой целое число, выбираемое от 0 до 12;

p представляет собой целое число, выбираемое от 0 до 2; и

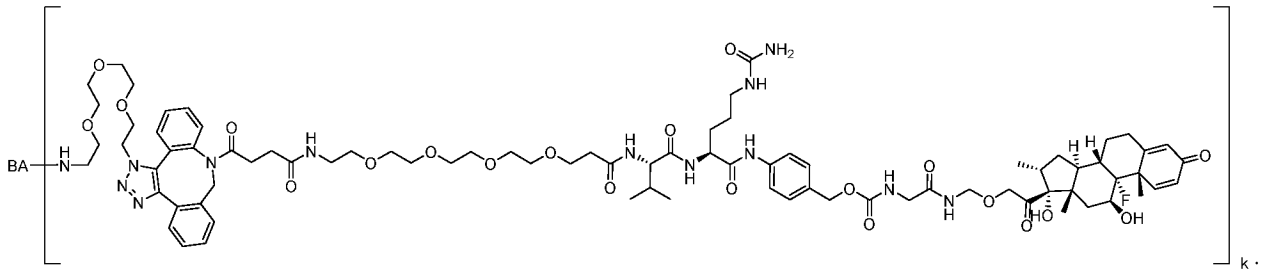
X выбирается из группы, состоящей из –SH, $–N_3$, –C≡CH, –C(O)H, тетразола,  ,

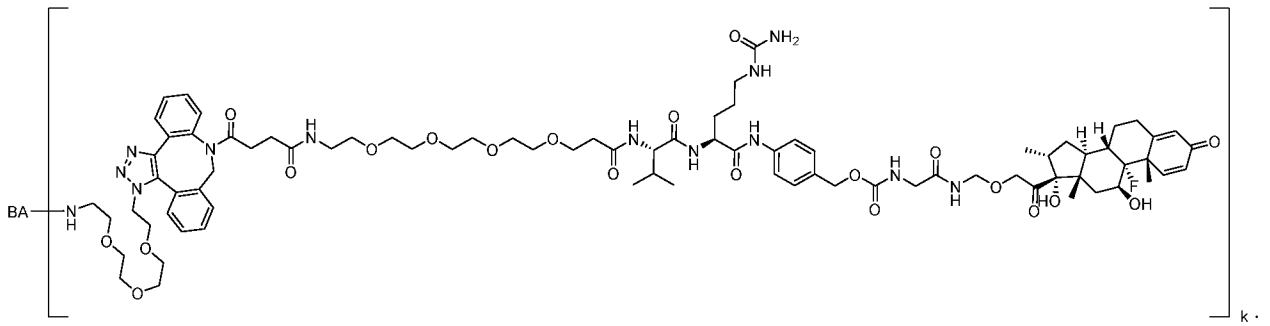
 ,  ,  и  .

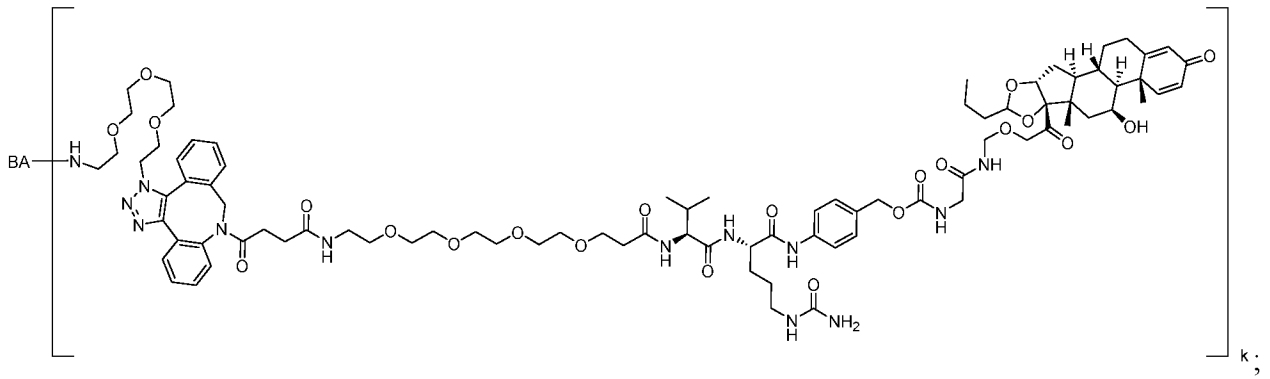
112. Соединение по пункту 111, где связующий агент представляет собой антитело, модифицированное первичным амином, который имеет следующую структуру:

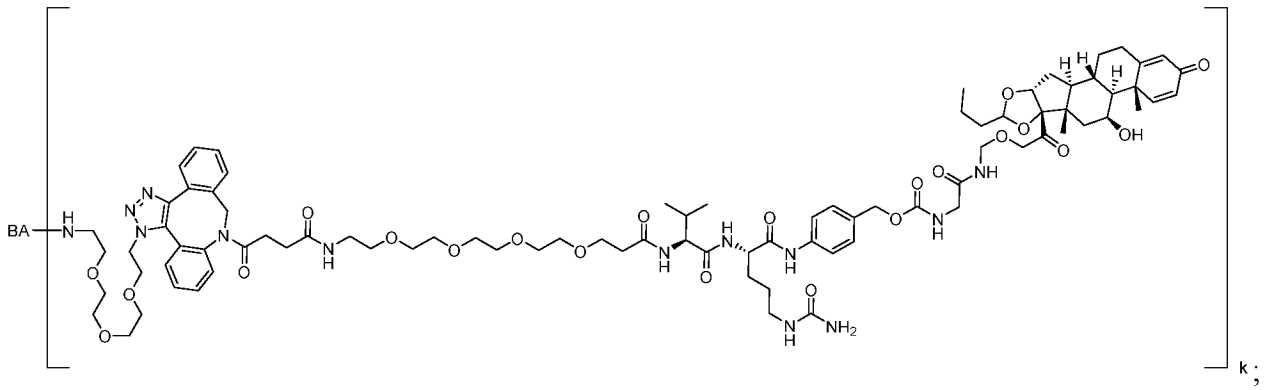
 .

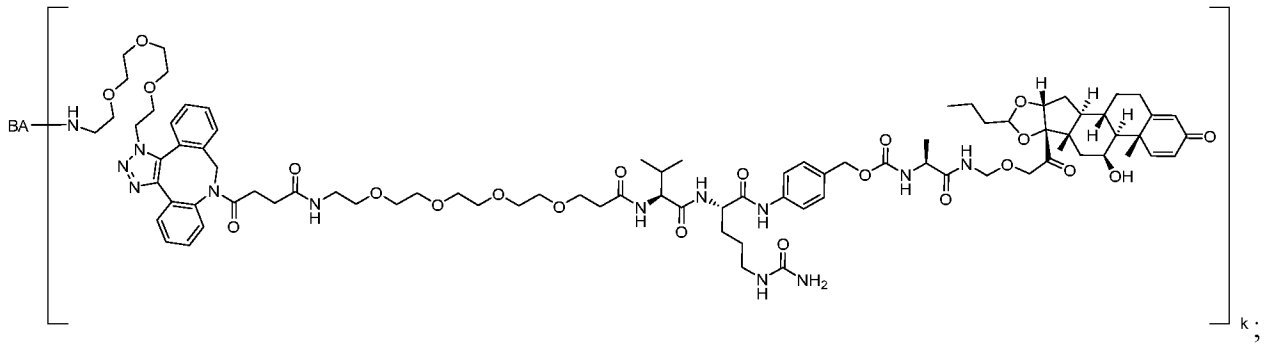
113. Соединение по пункту 112, где соединение выбирается из группы, состоящей из

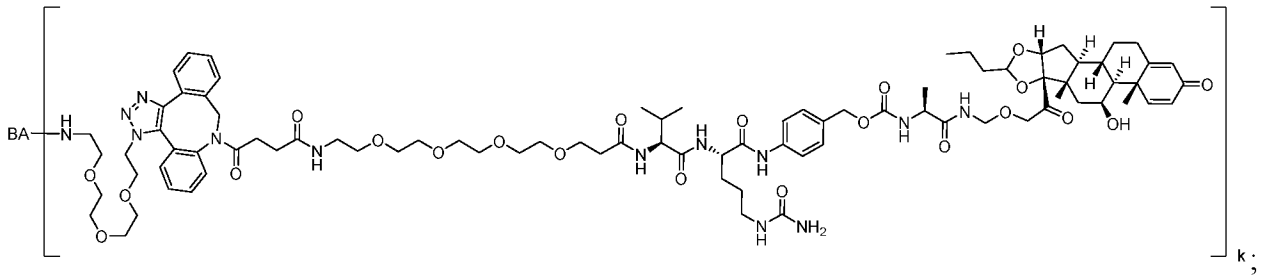
 ;

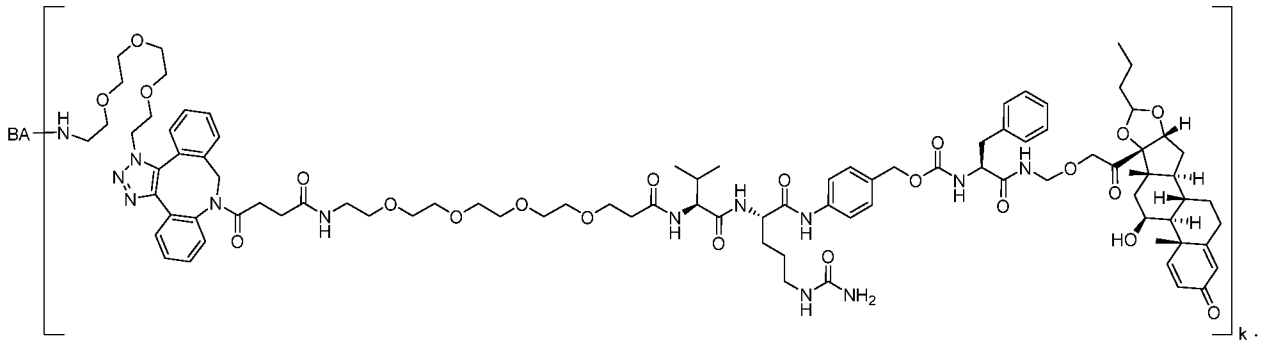
 ;

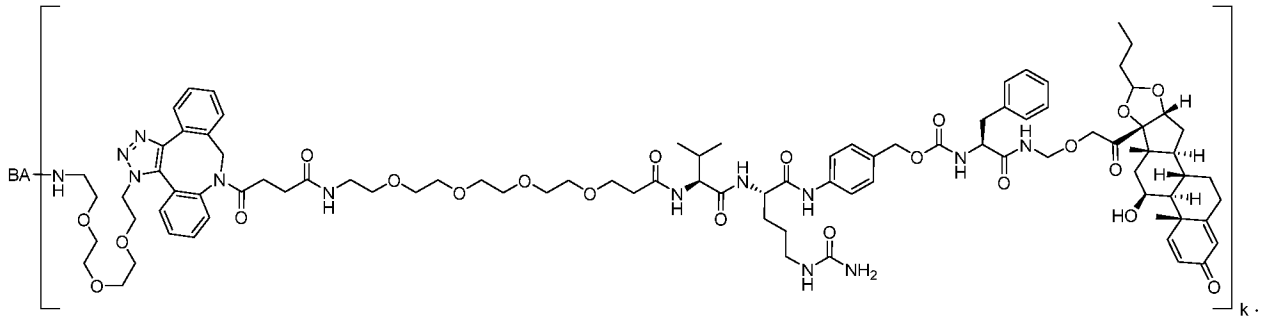
 ;

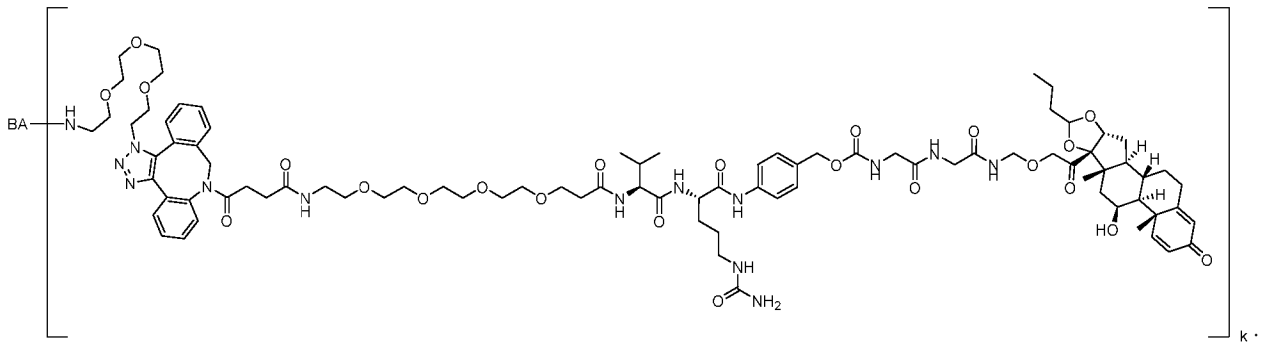


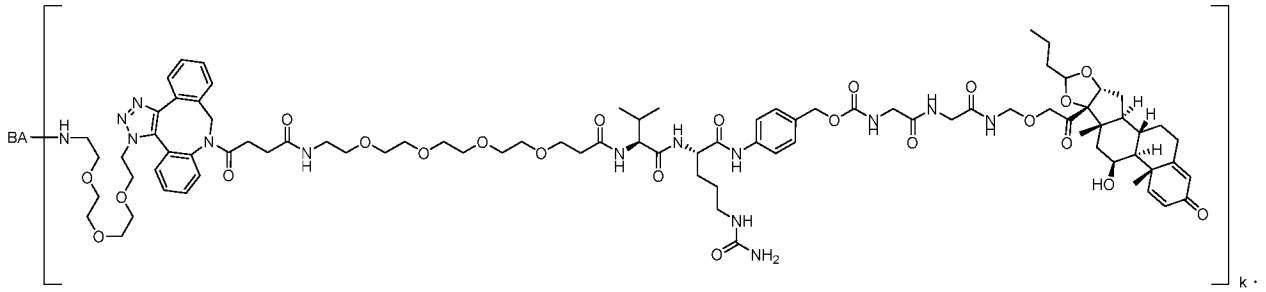


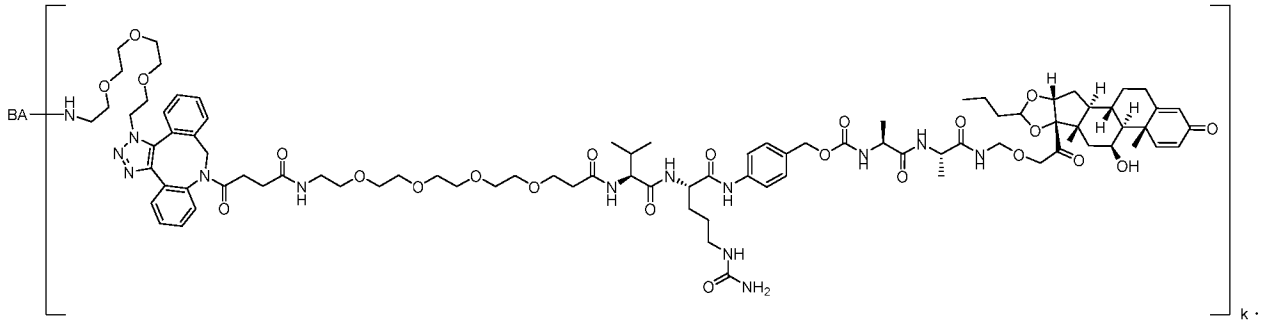


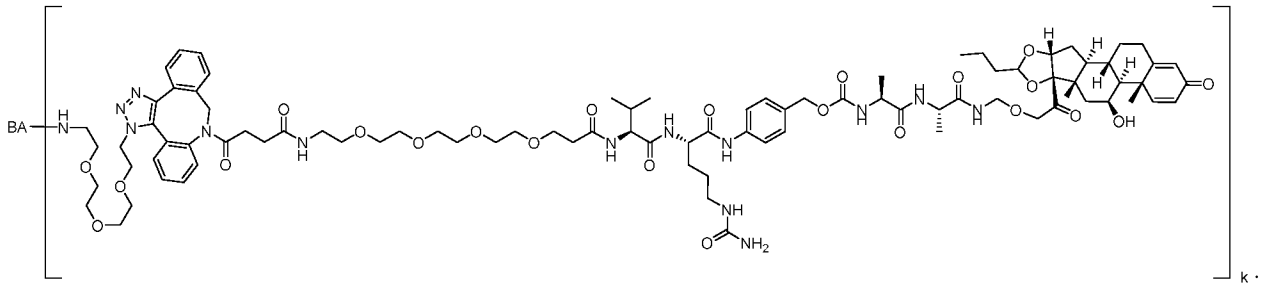


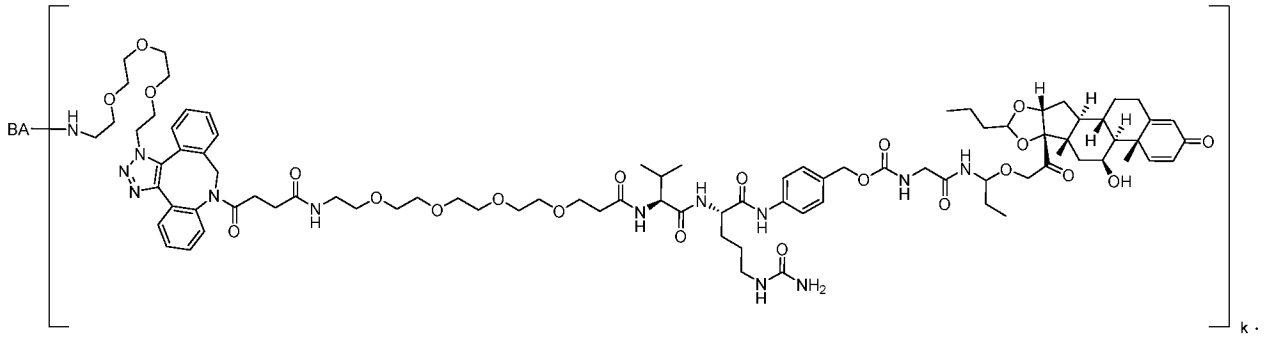


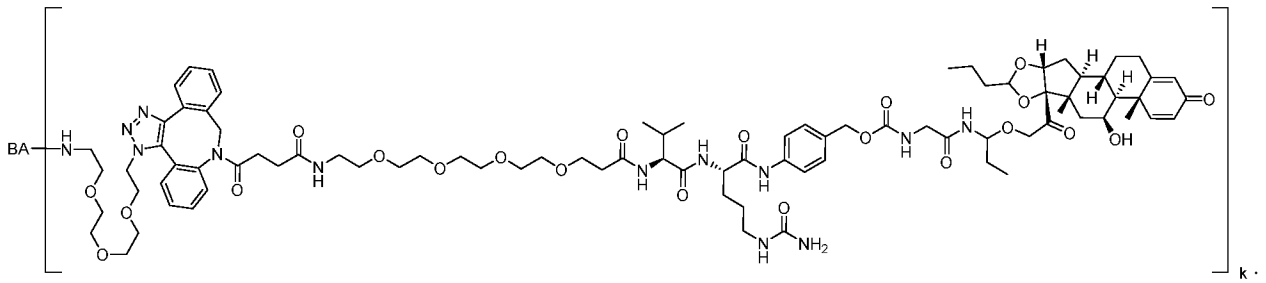


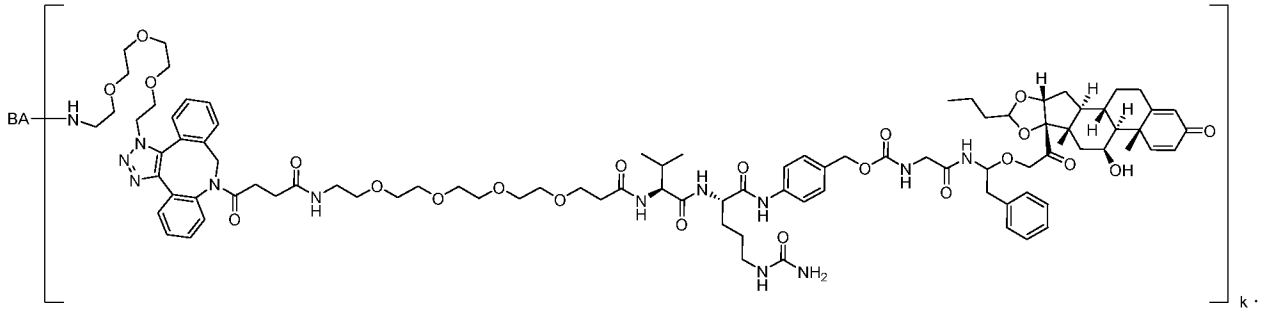


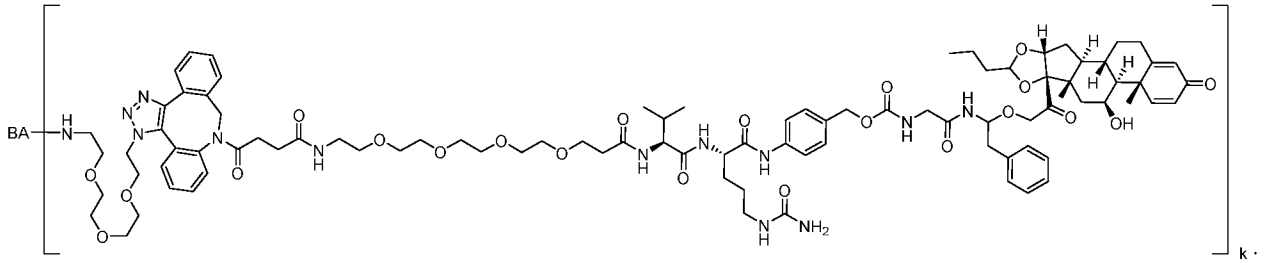


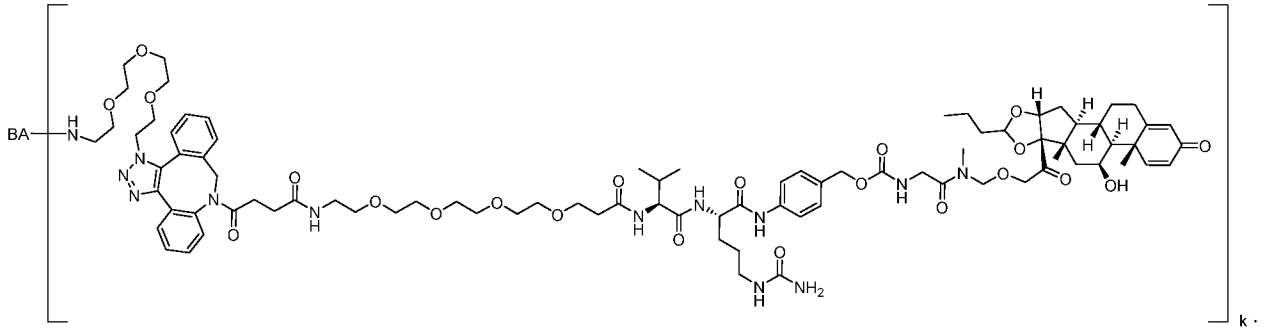


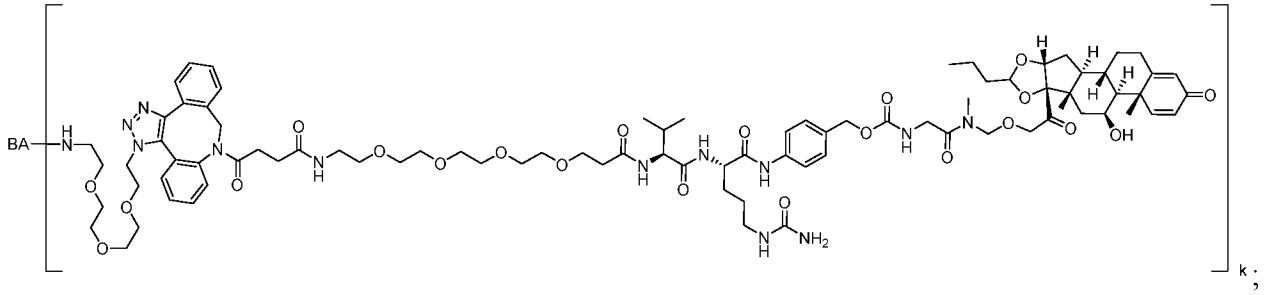


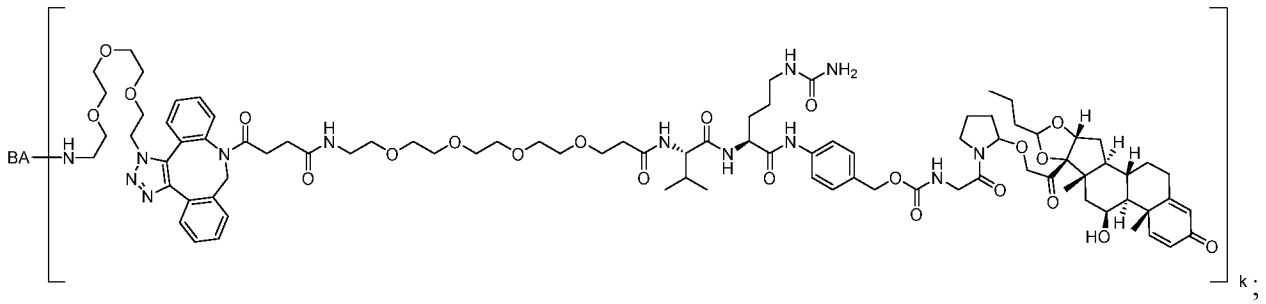


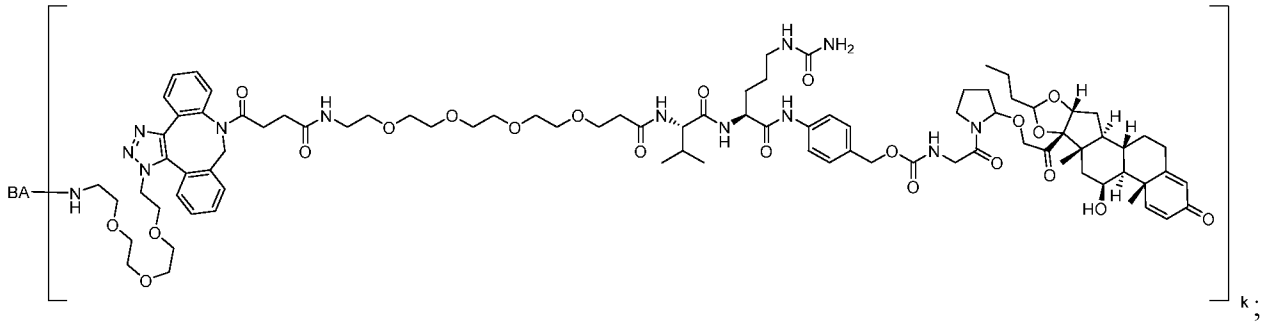


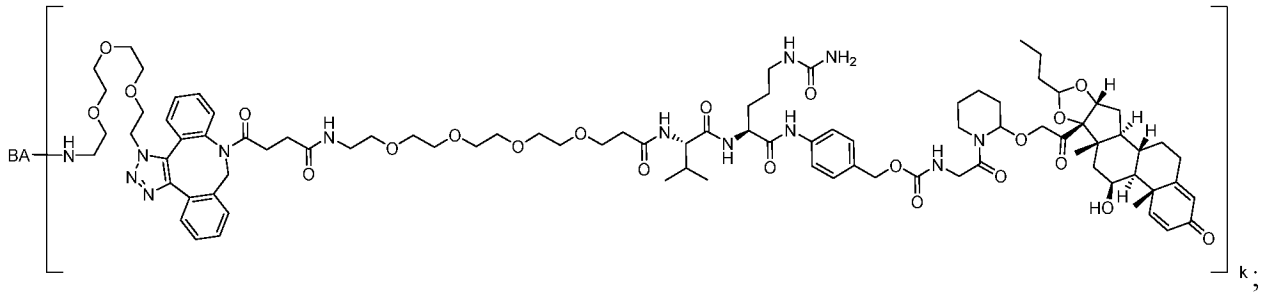


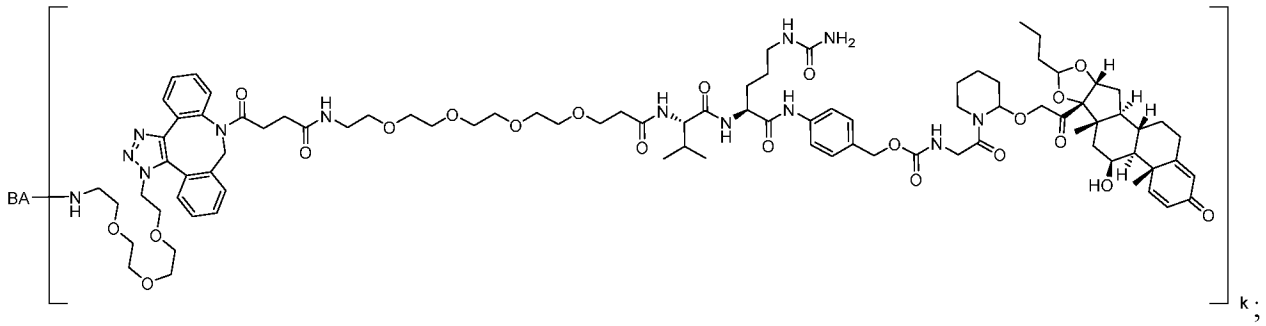


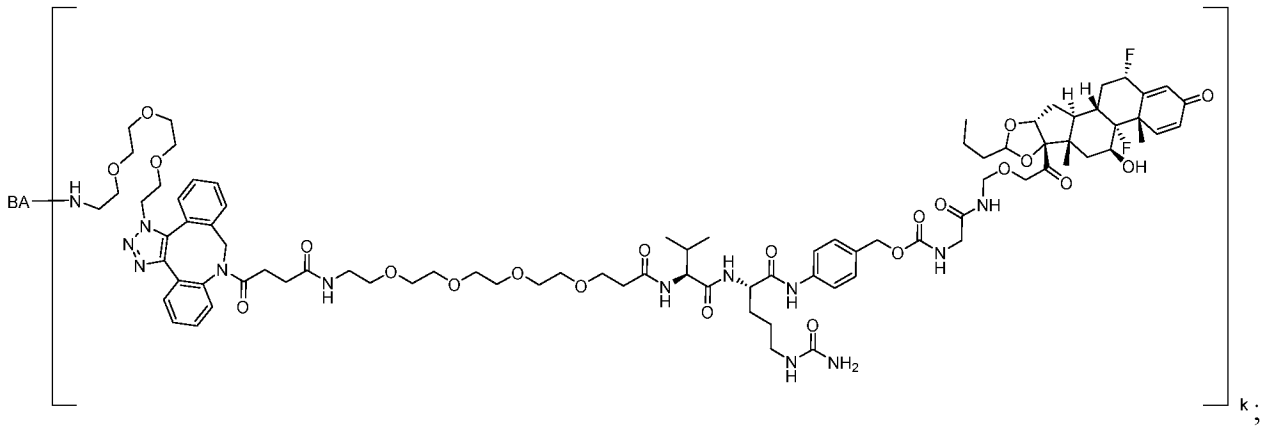


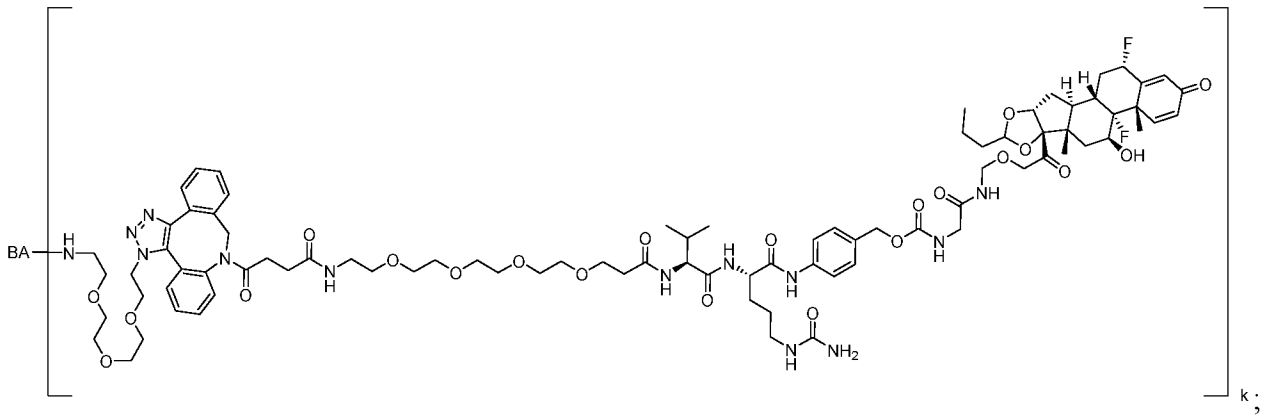

BA
k;

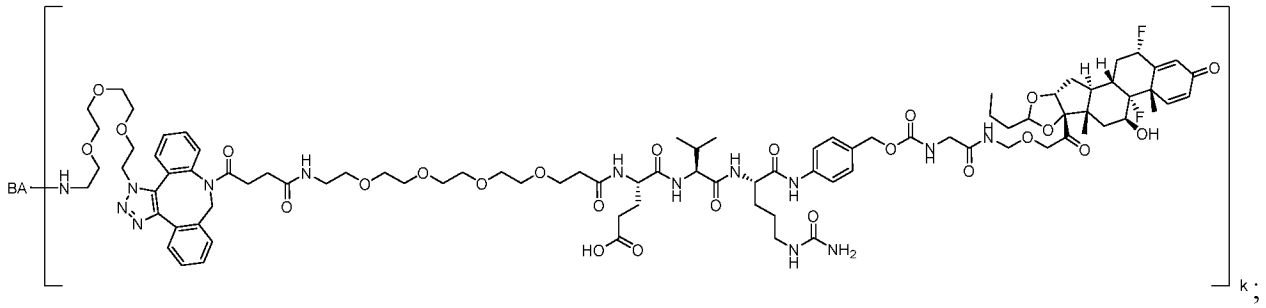

BA
k;

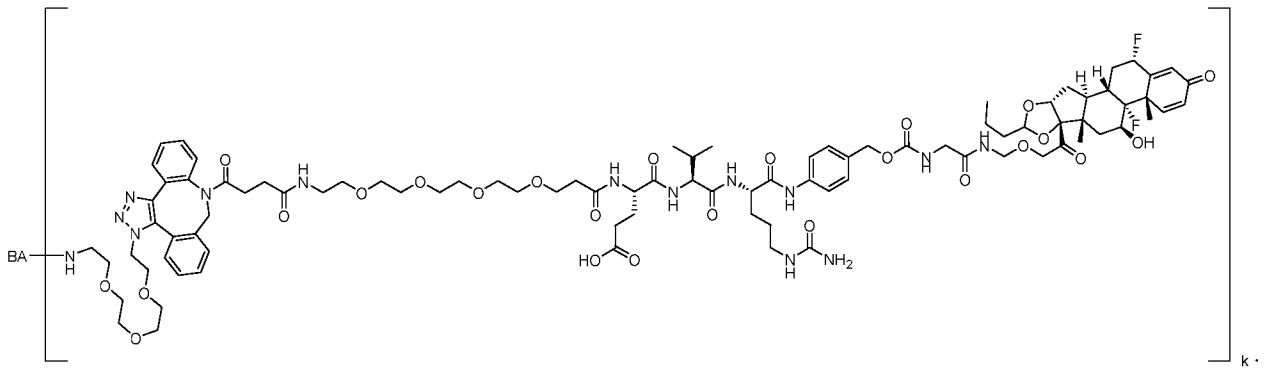

BA
k;

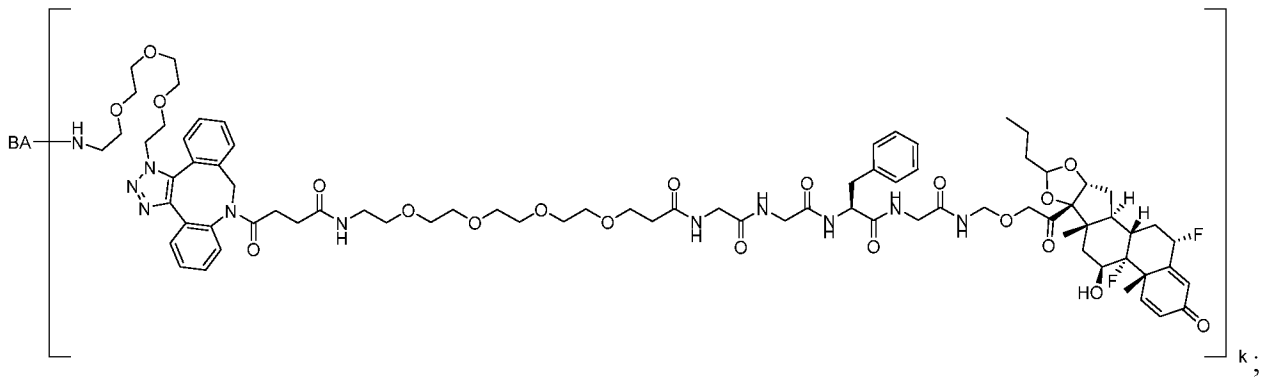

BA
k;

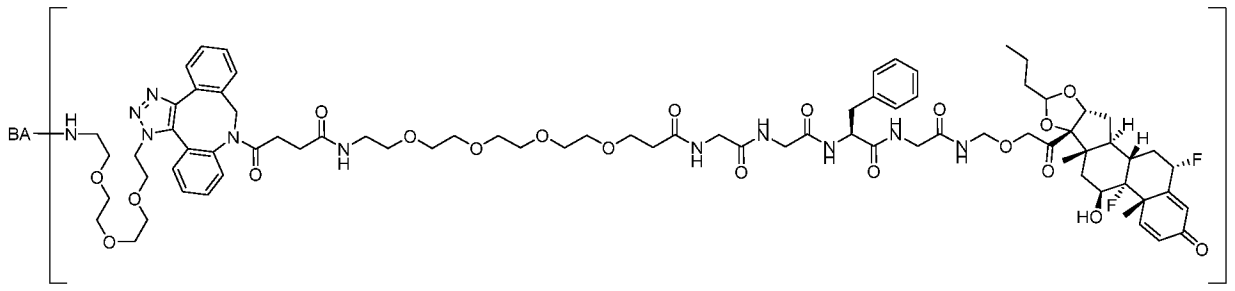

BA
k;

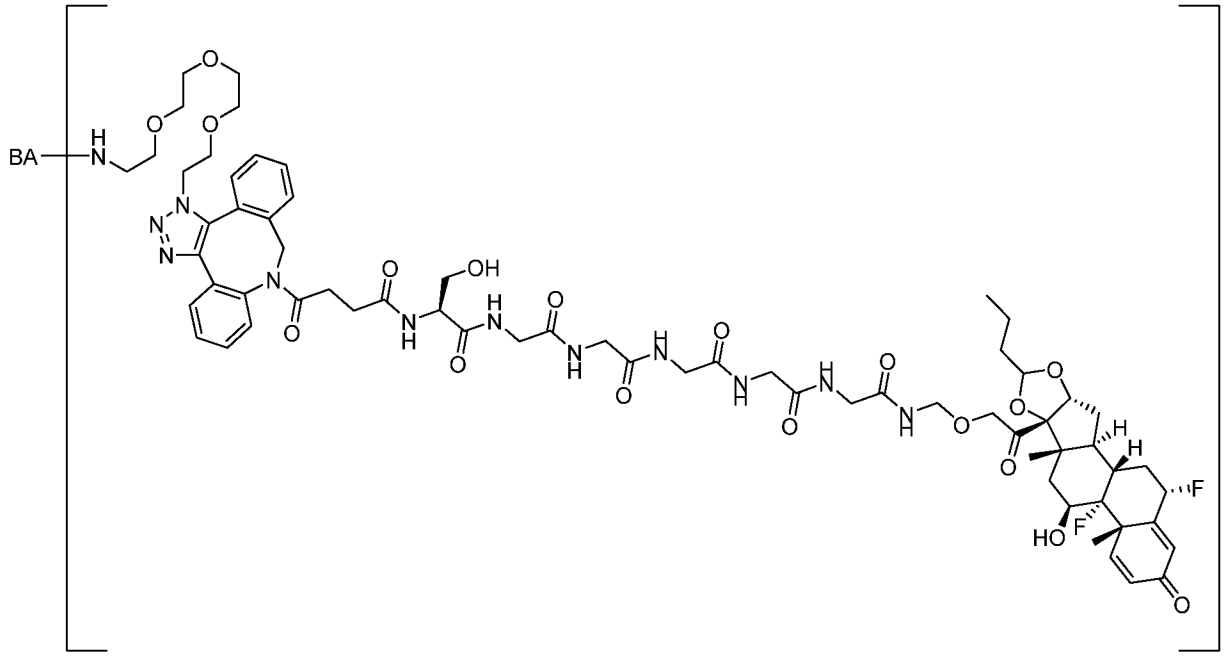

BA
k;

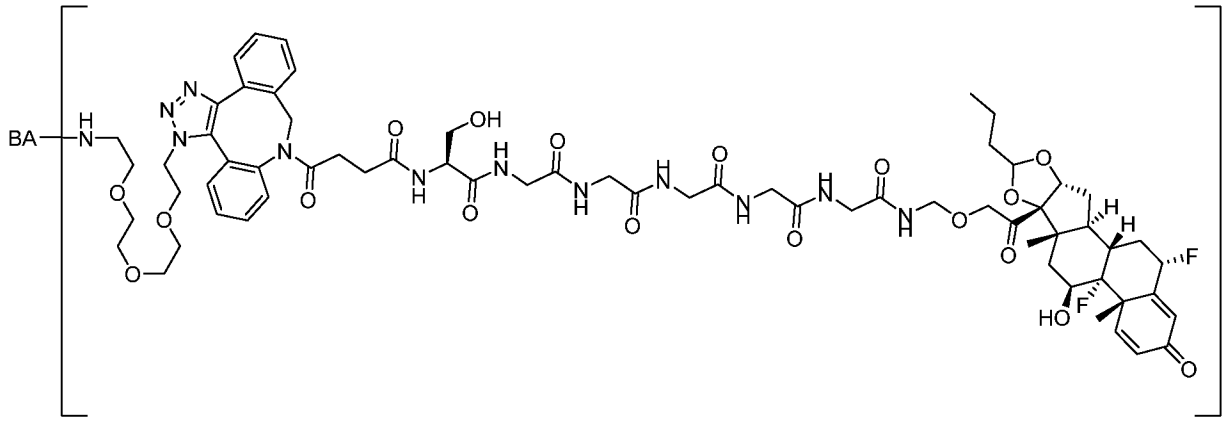

BA
k;

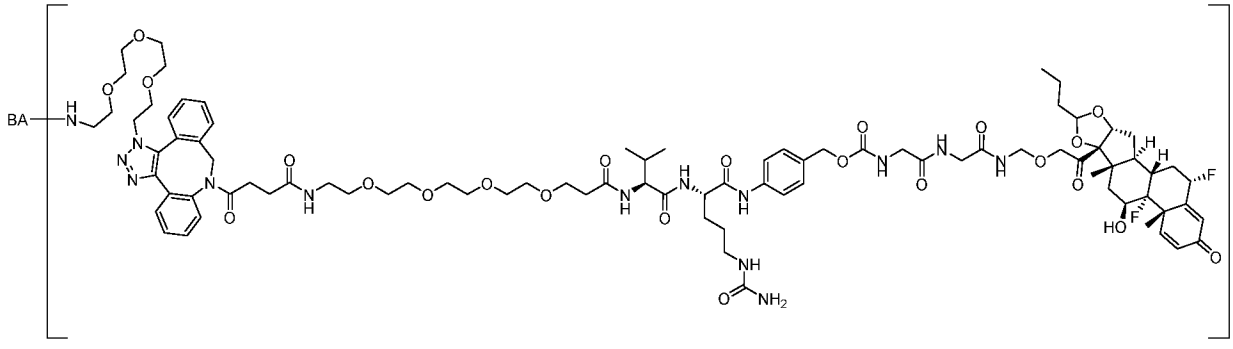

BA
k;

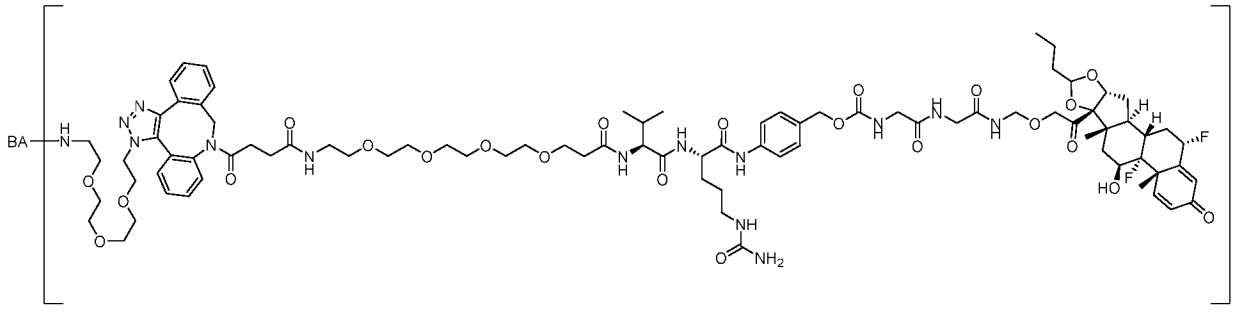

BA
k;

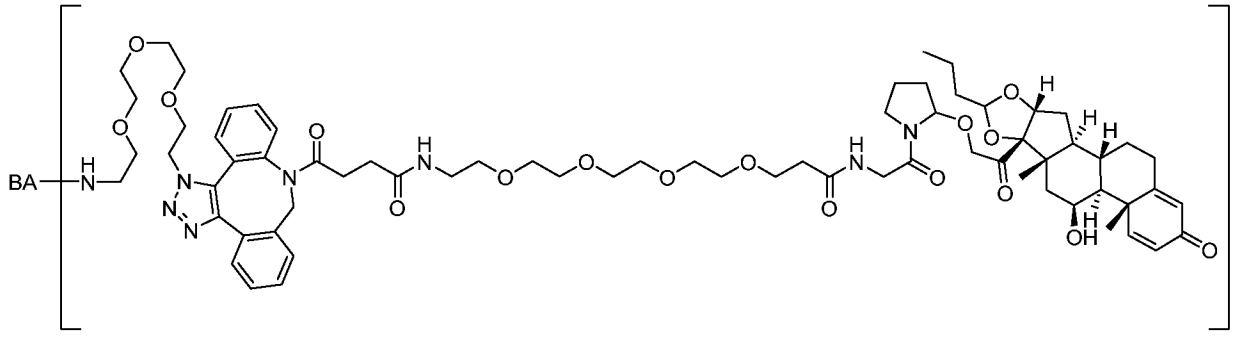

BA
HN
N
N
O
O
O


BA
OH
HO
F
O
k ;

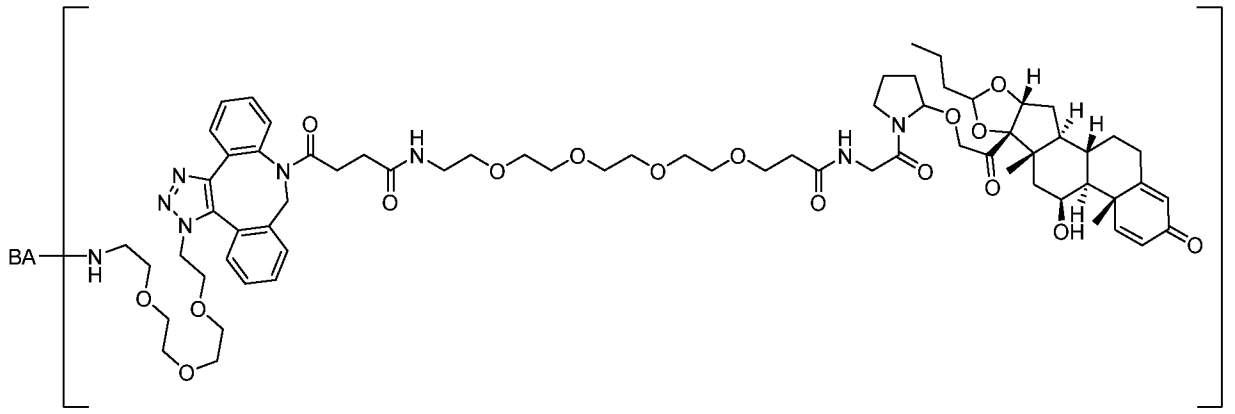

BA
OH
HO
F
O
k ;


BA
NH
NH2
HO
F
O
k ;

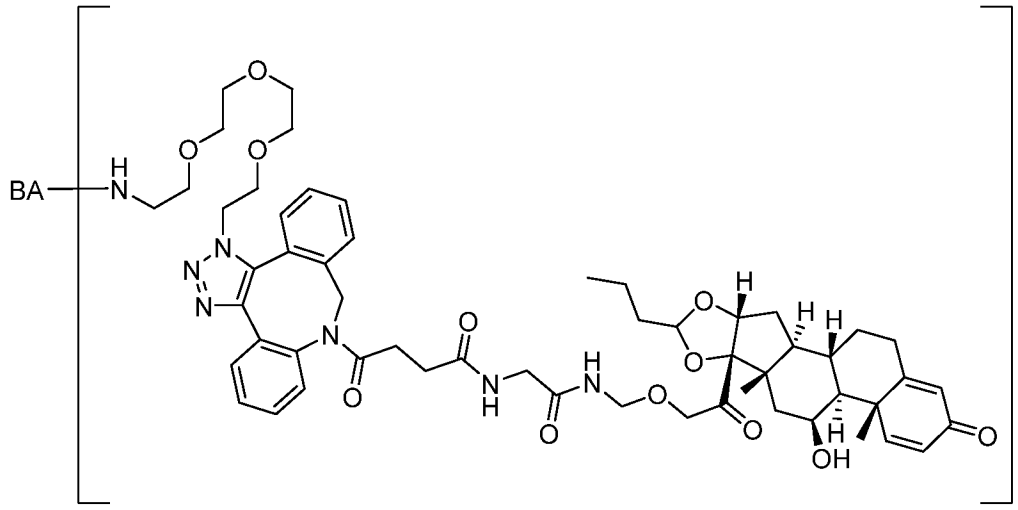

BA
NH
NH2
HO
F
O
k ;


BA
k

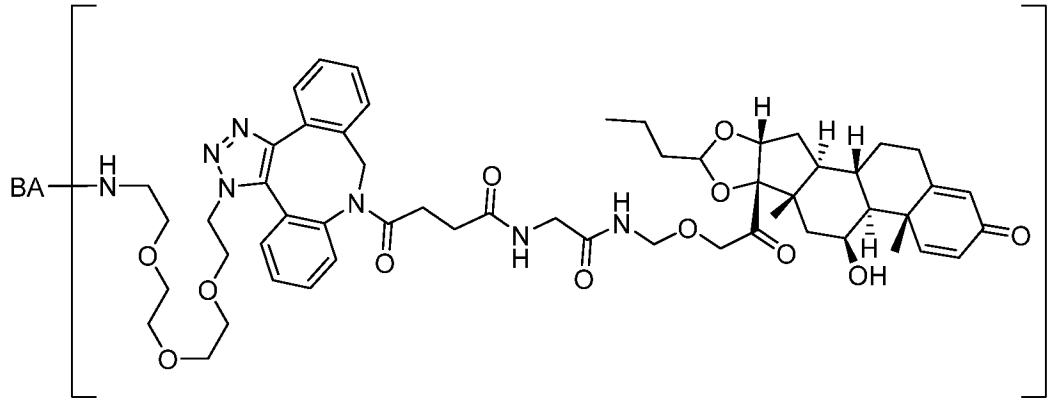
;


BA
k

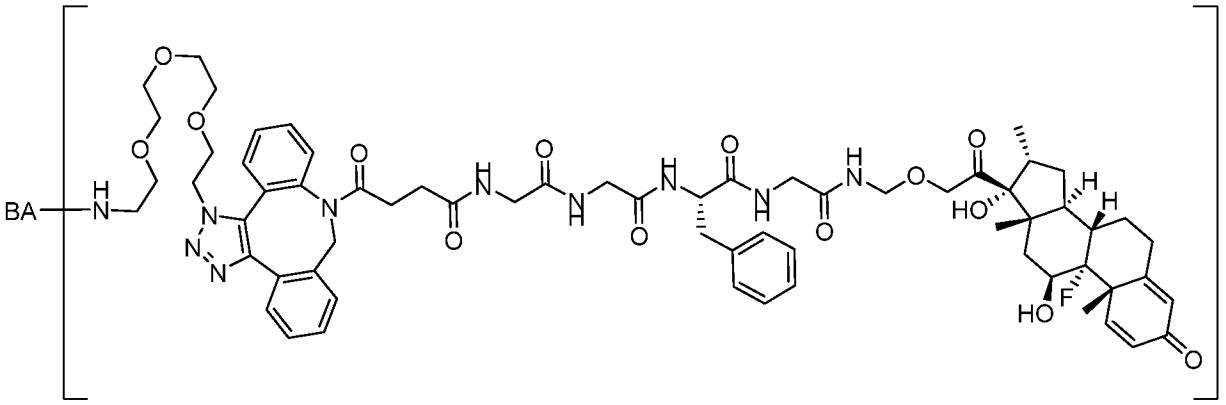
;


BA
k

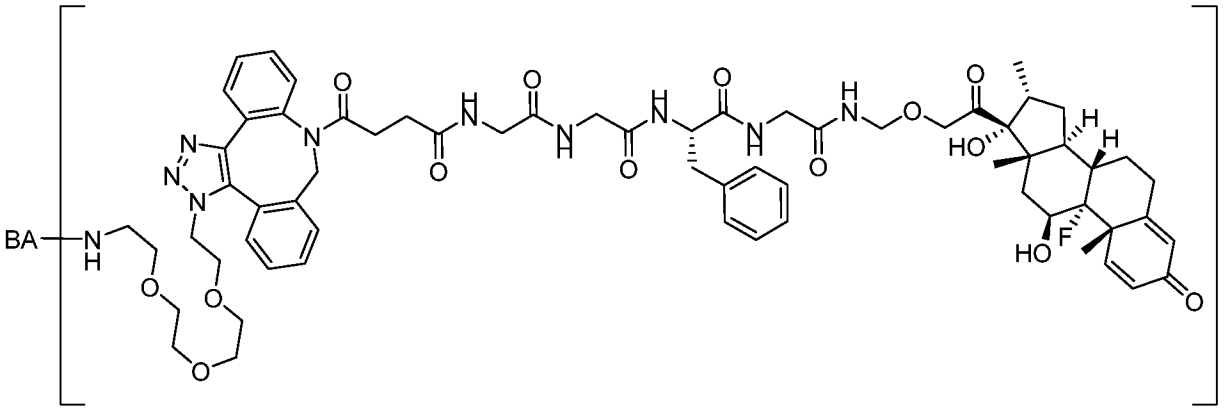
;


BA
k

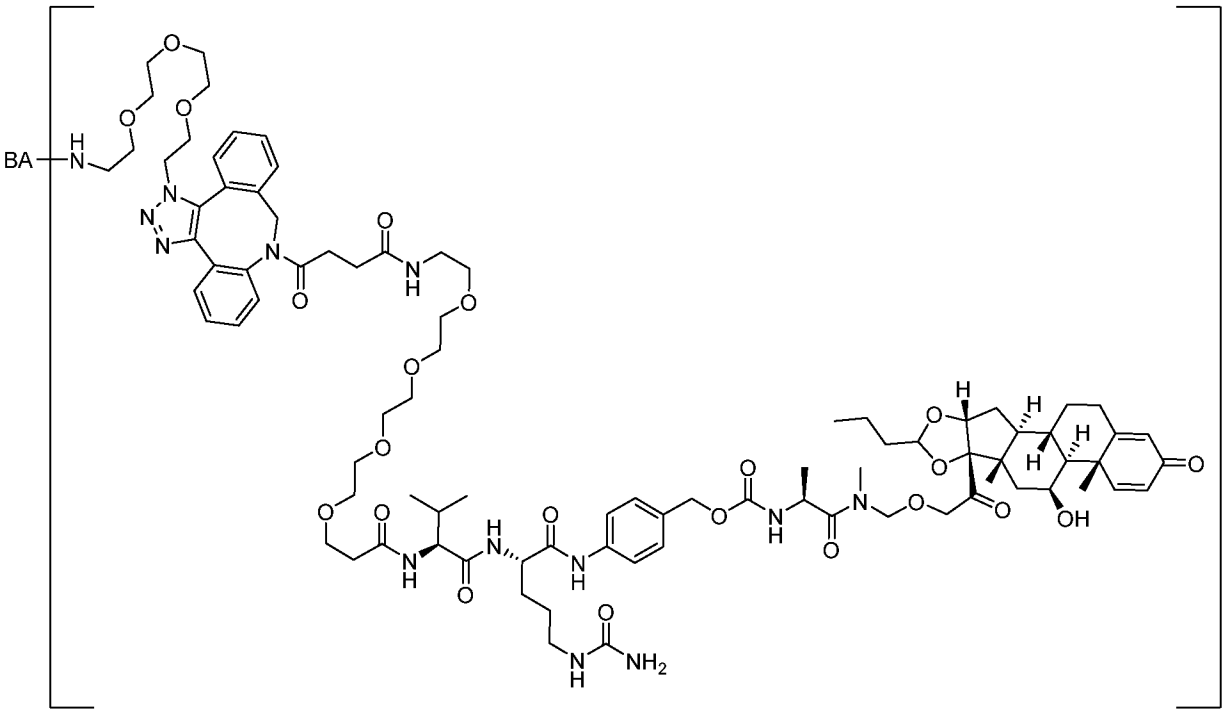
;



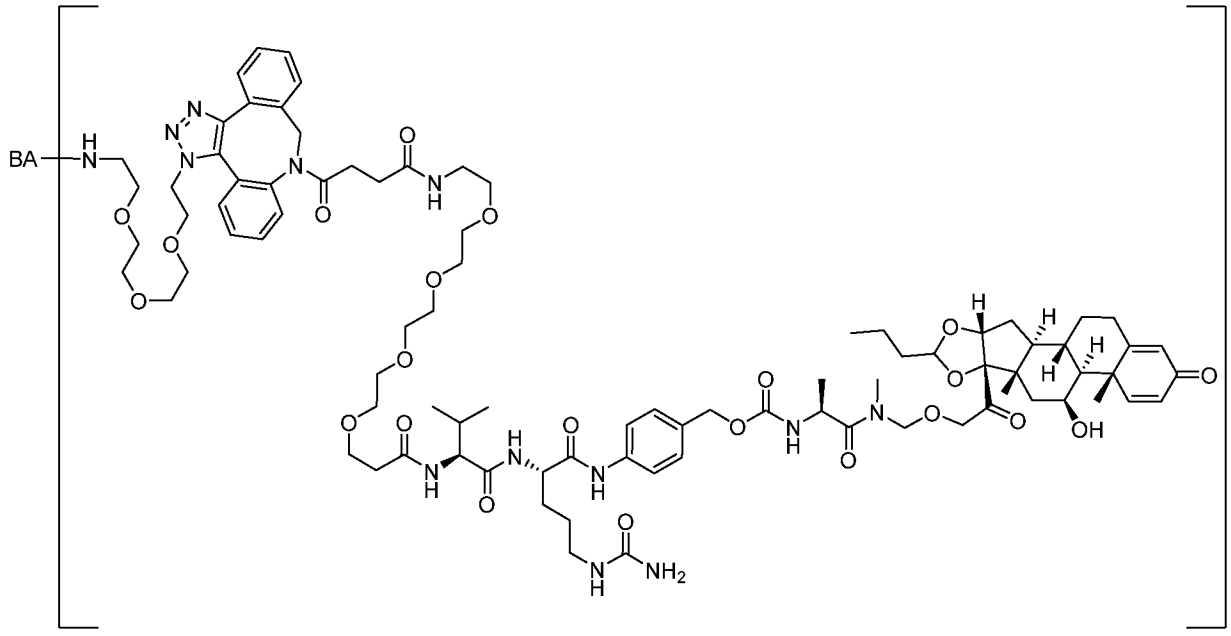
;



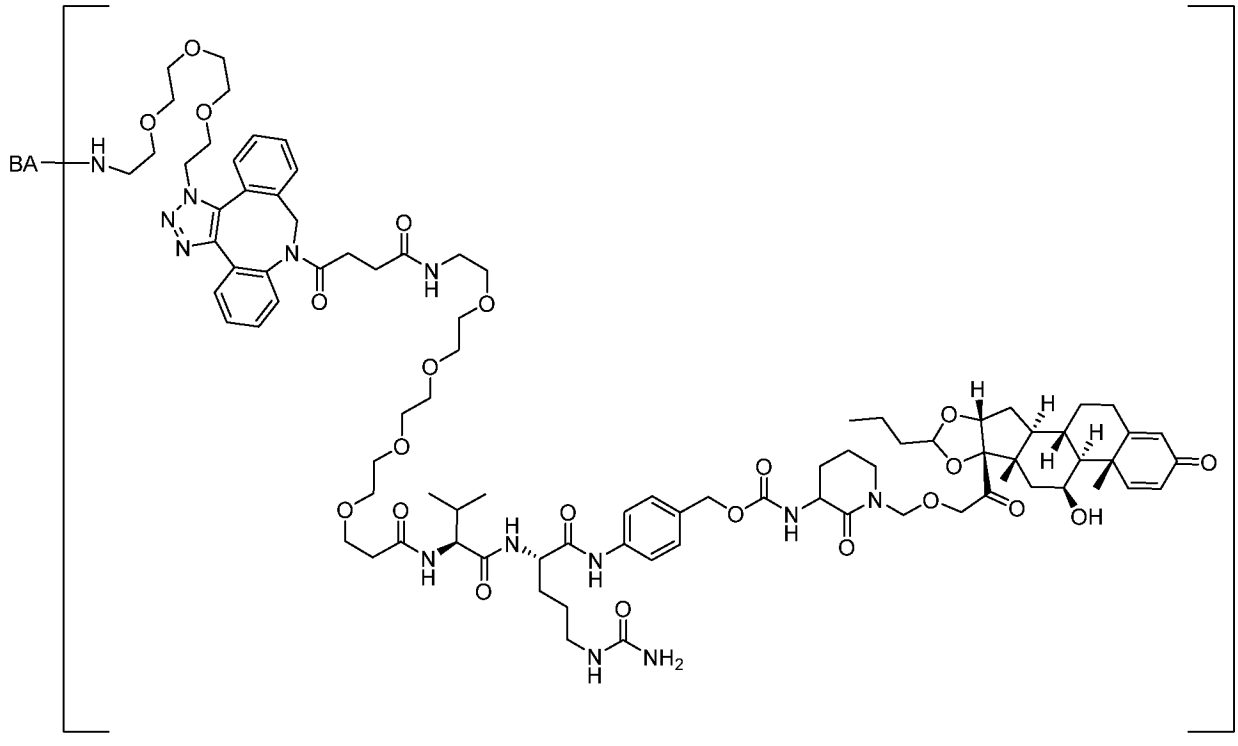
;

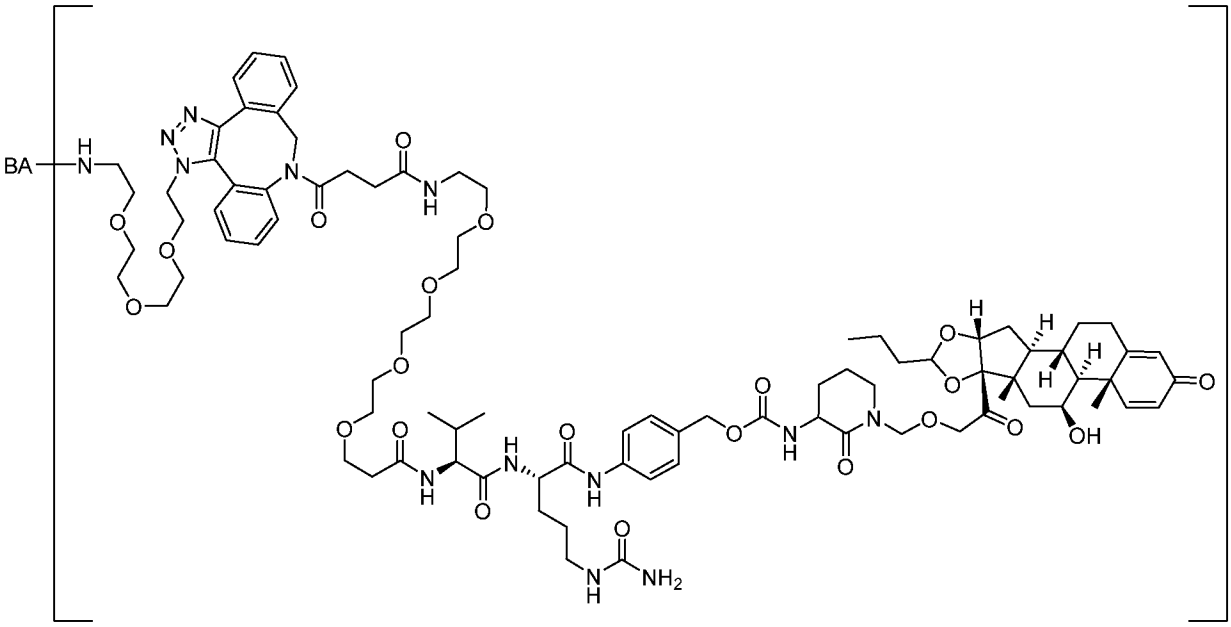


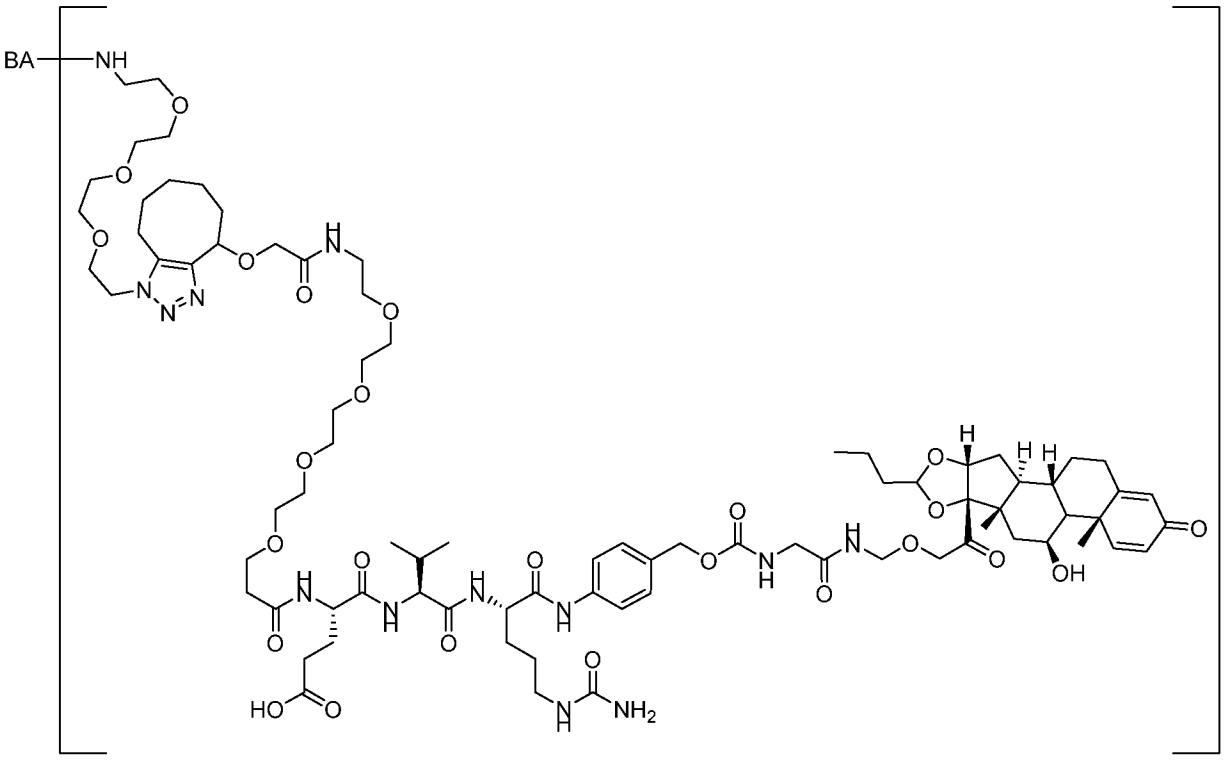
;

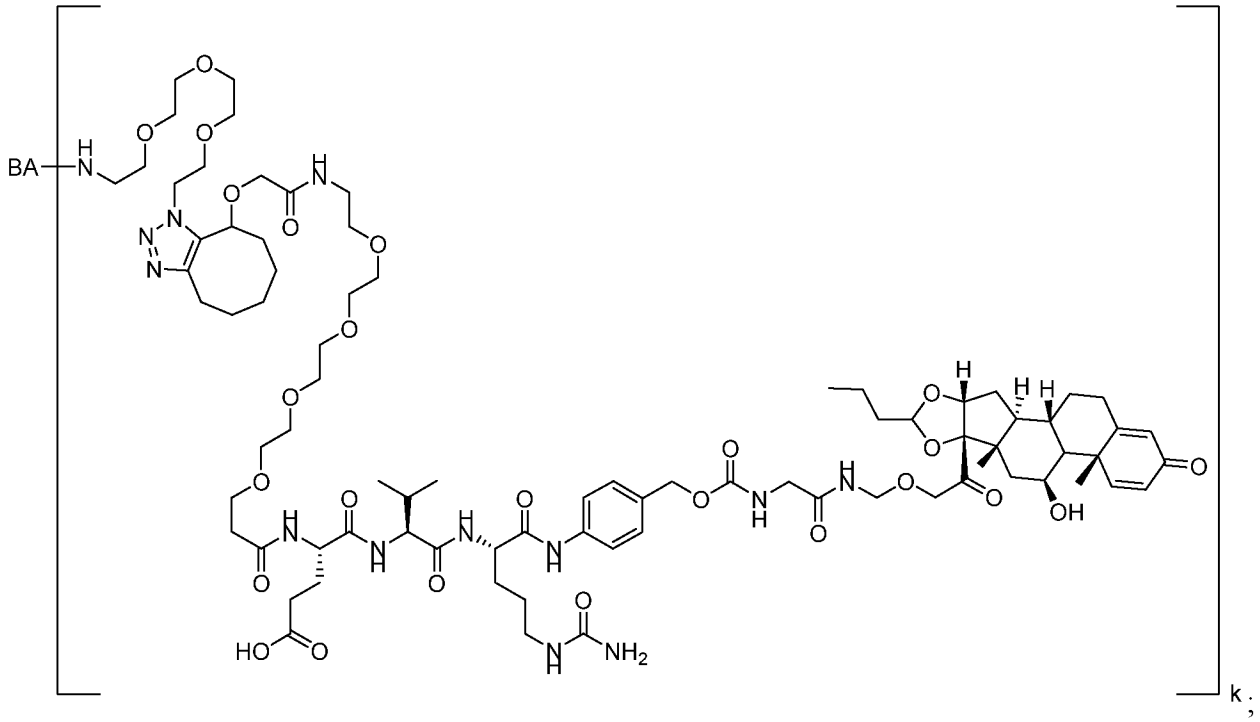

BA
k

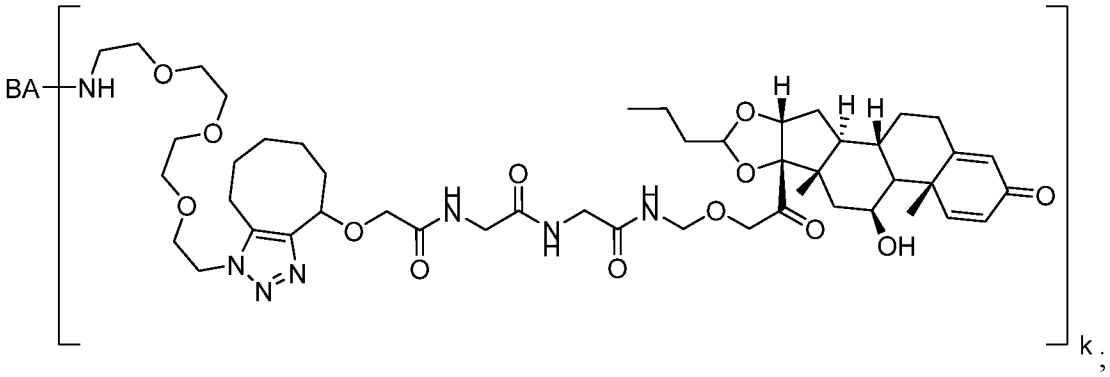
;

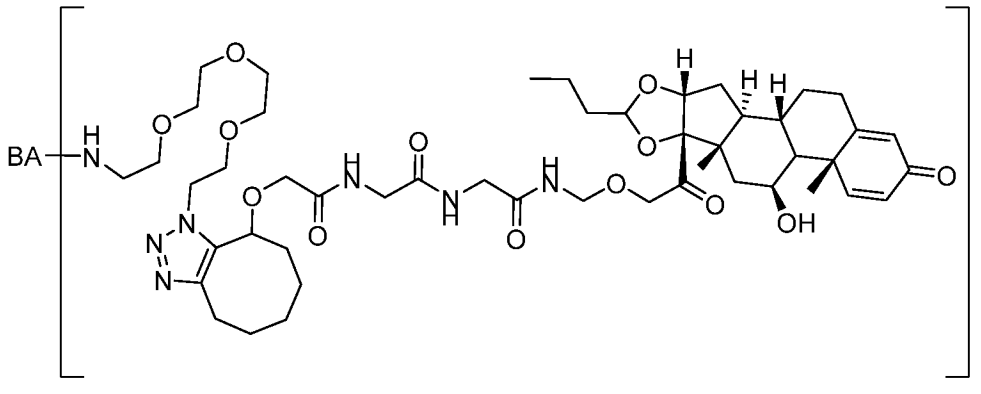

BA
k

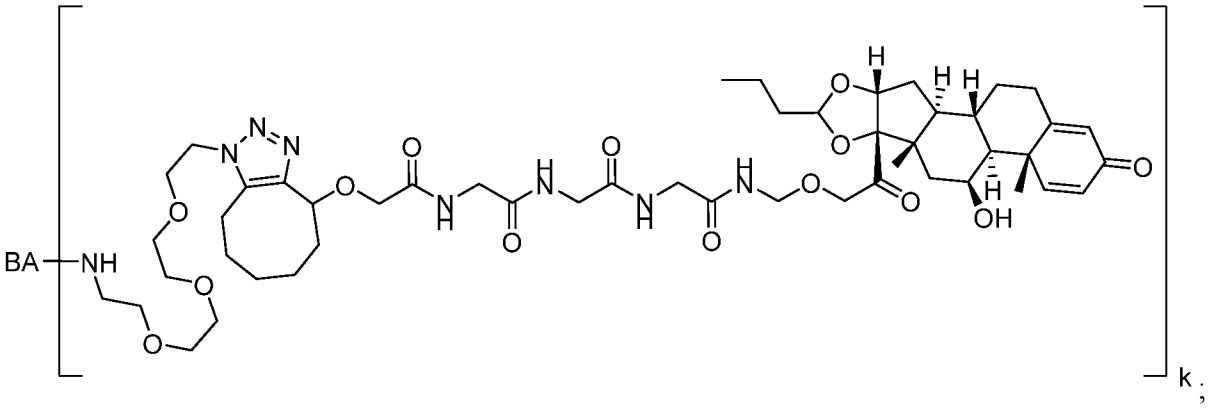


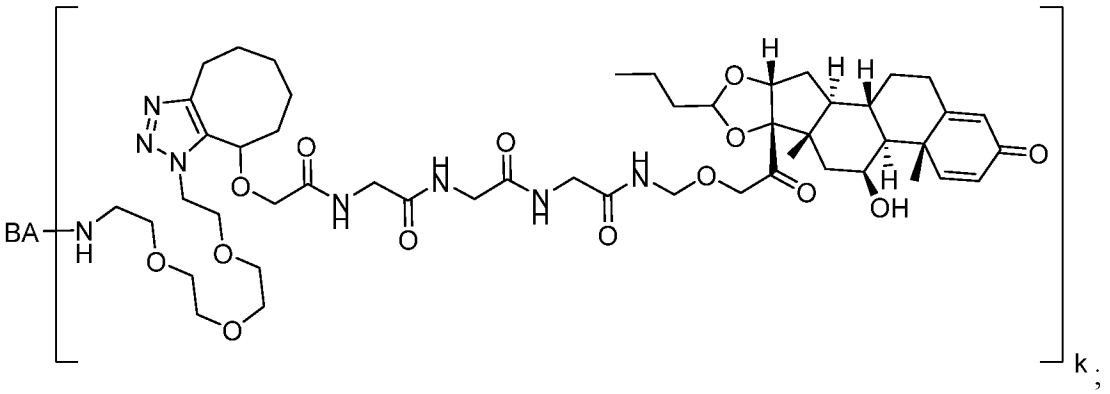


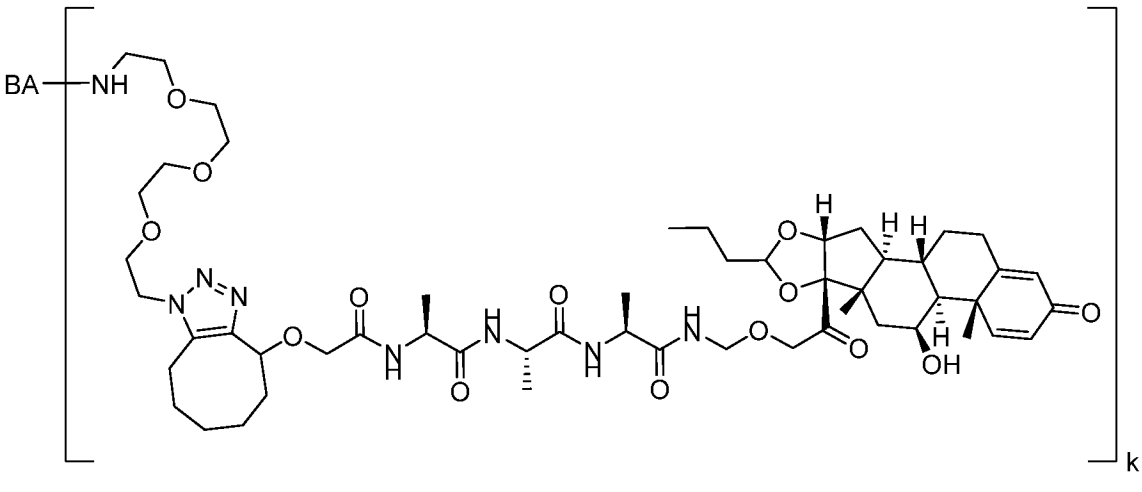

BA
HO
NH2
OH
k

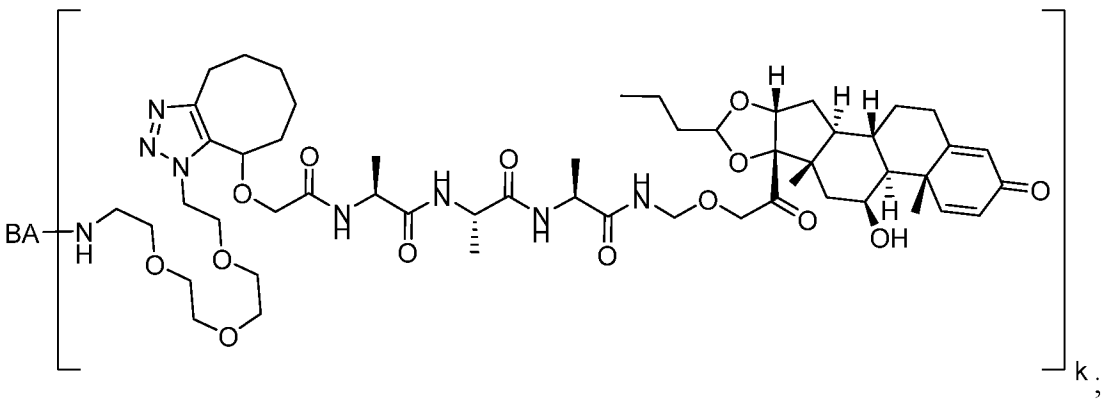

BA
NH
OH
k

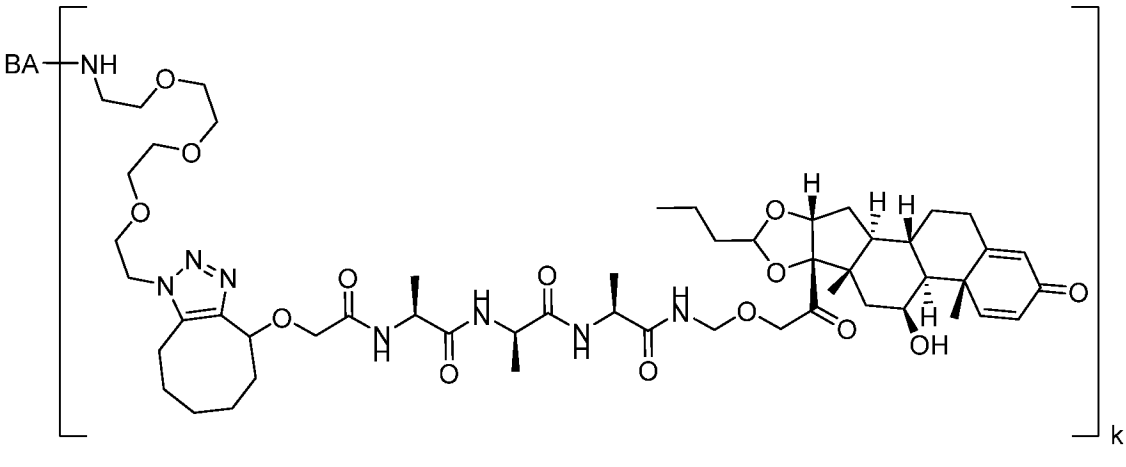

BA
OH
k

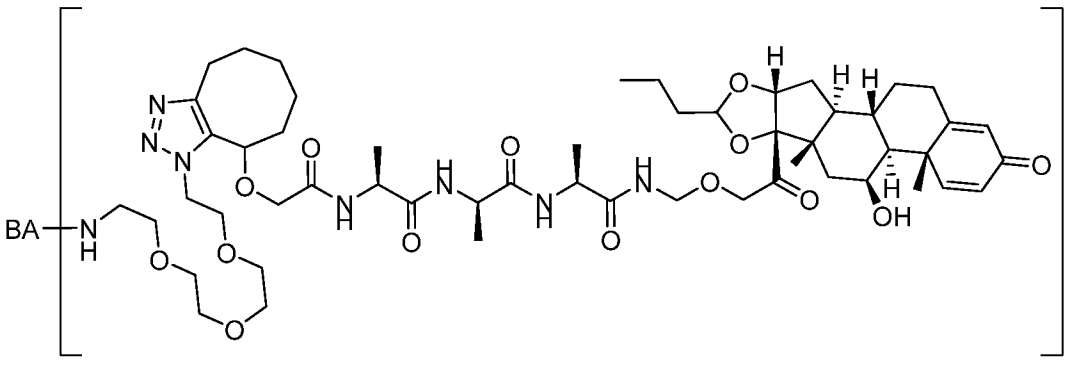

BA
NH
O
N
H
OH
k

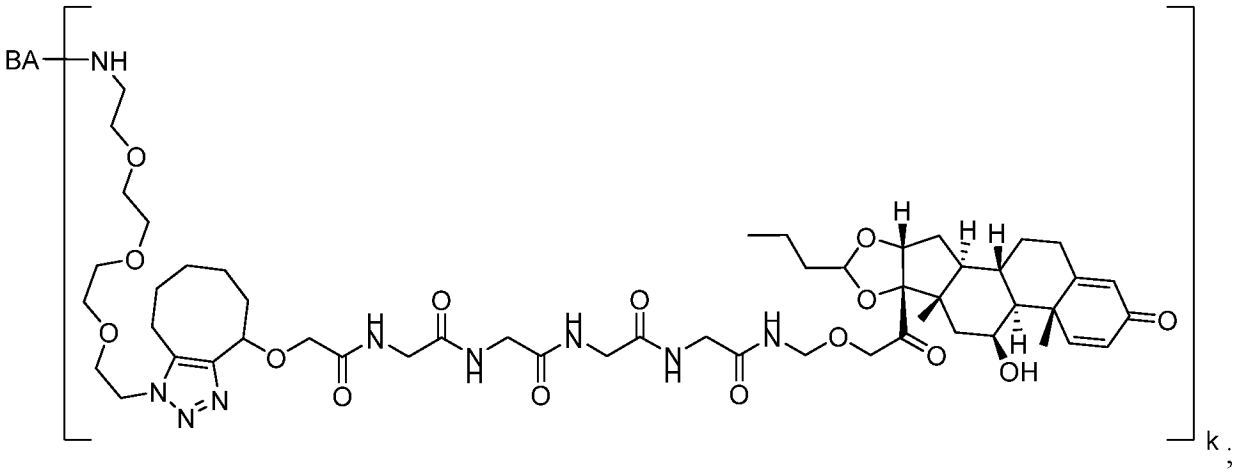

BA
N
H
O
N
H
OH
k

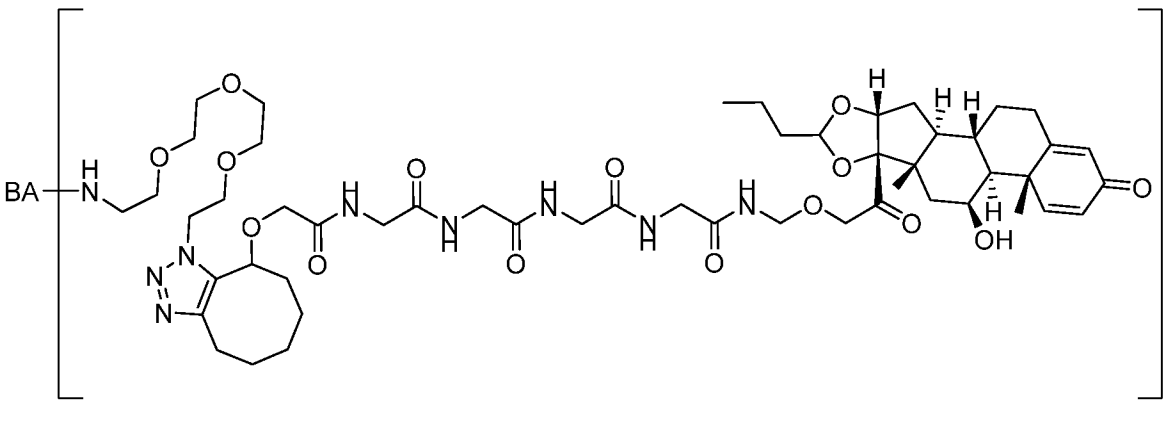

BA
NH
O
N
H
OH
k

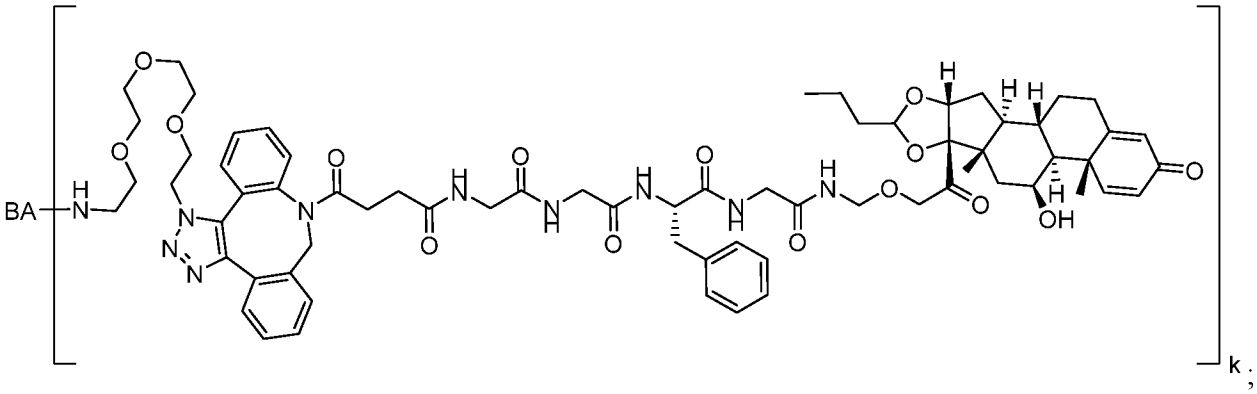

BA
N
H
O
N
H
OH
k

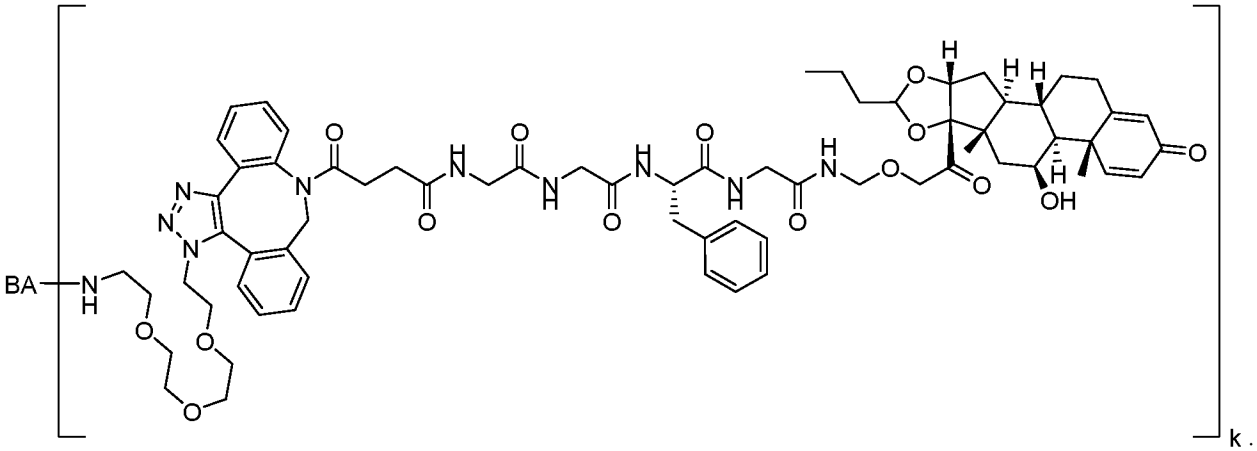


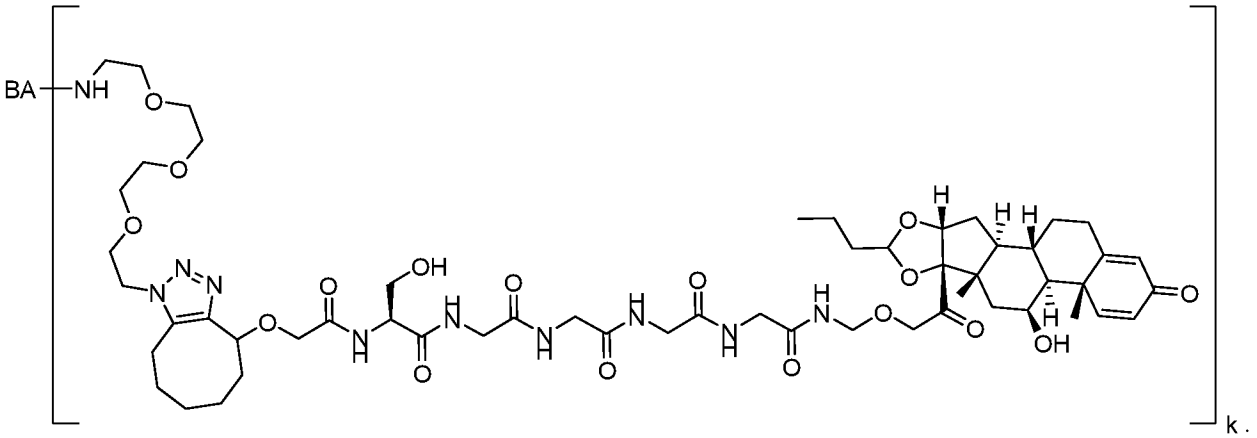


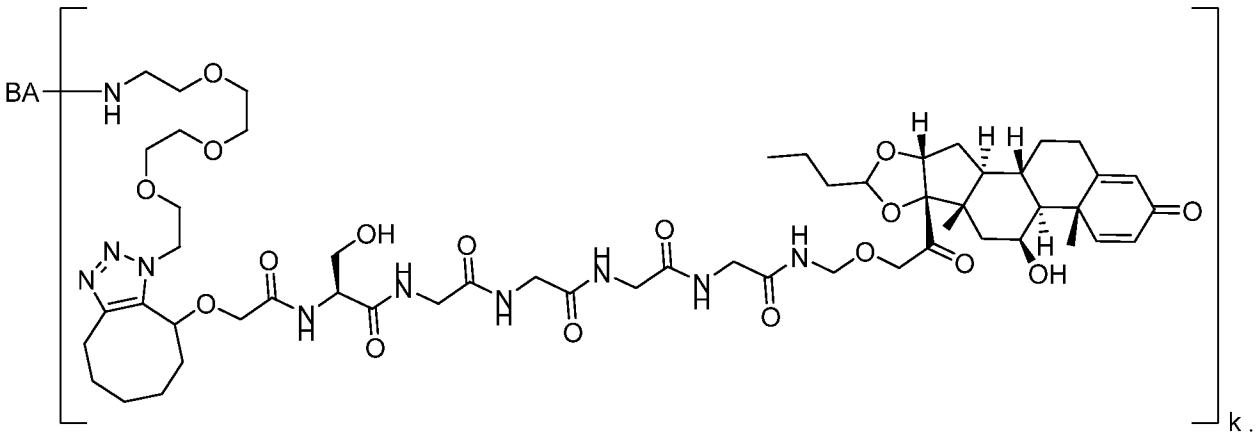


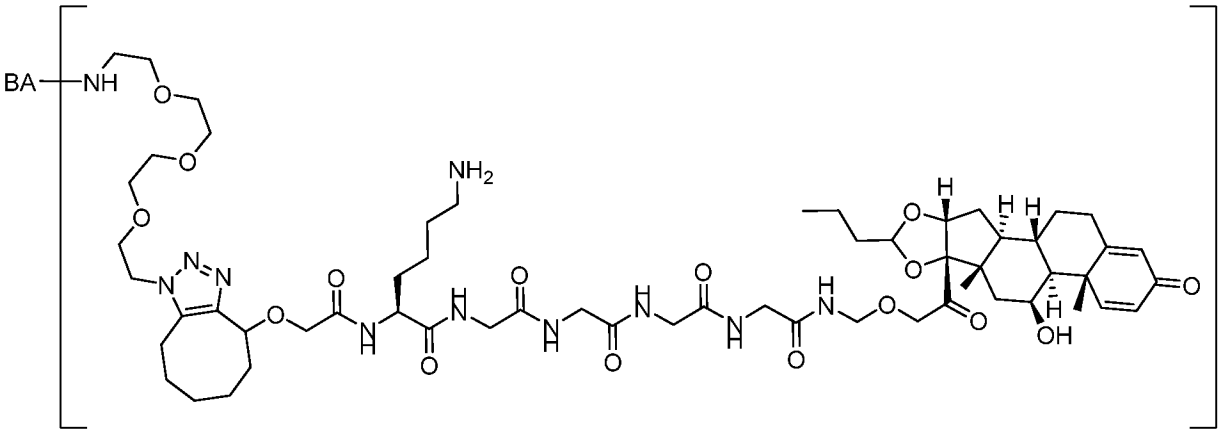


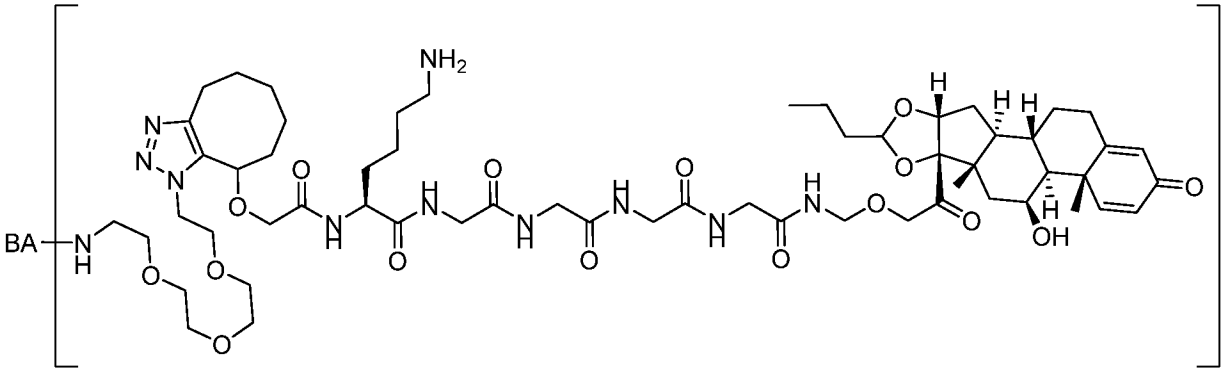


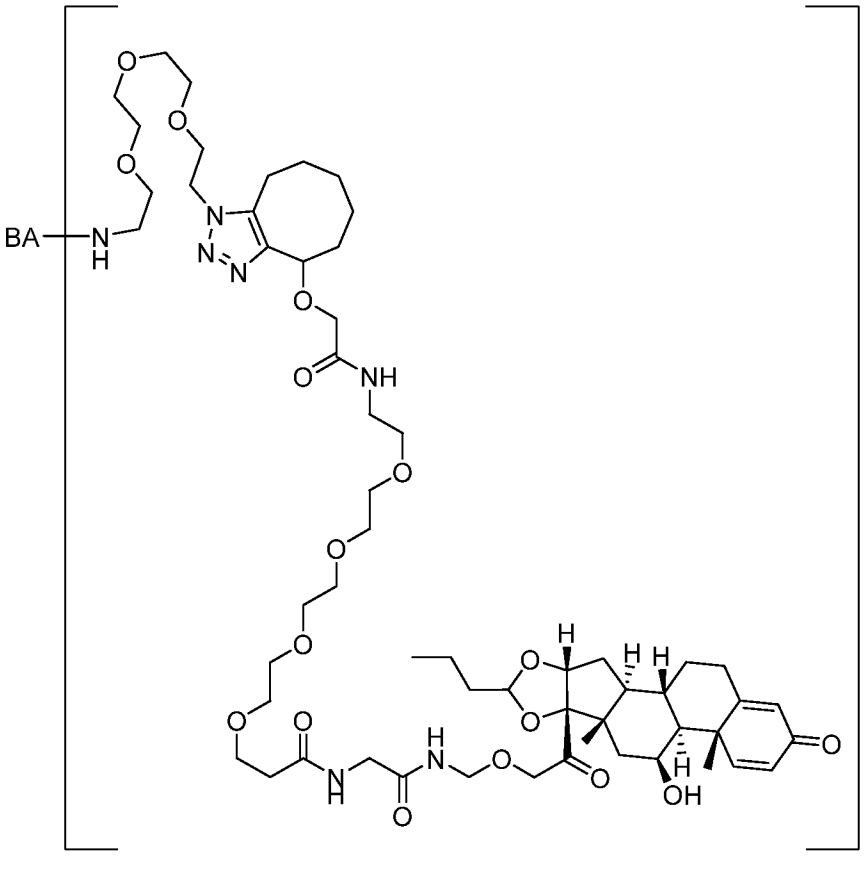


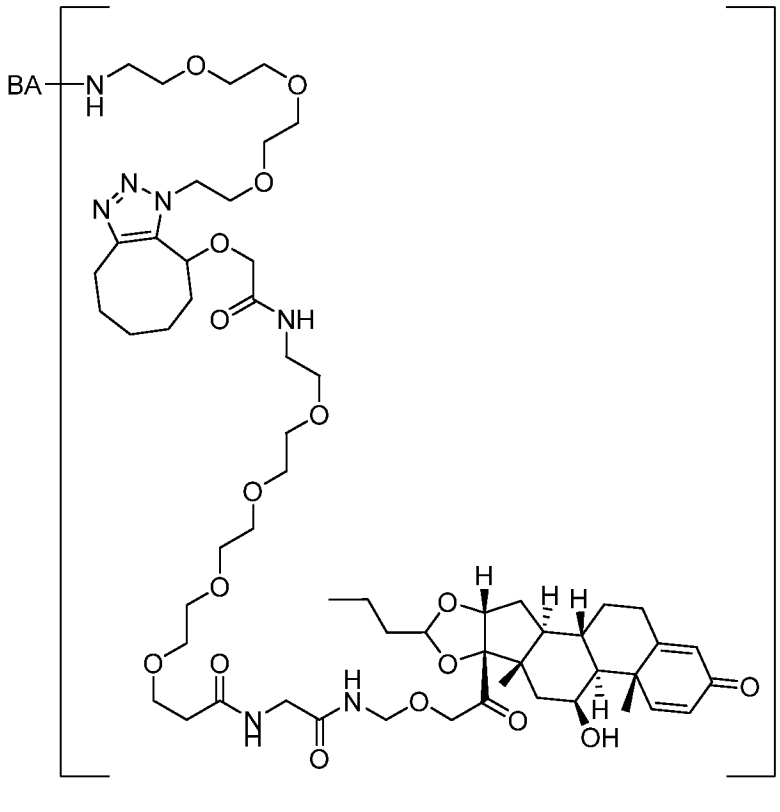


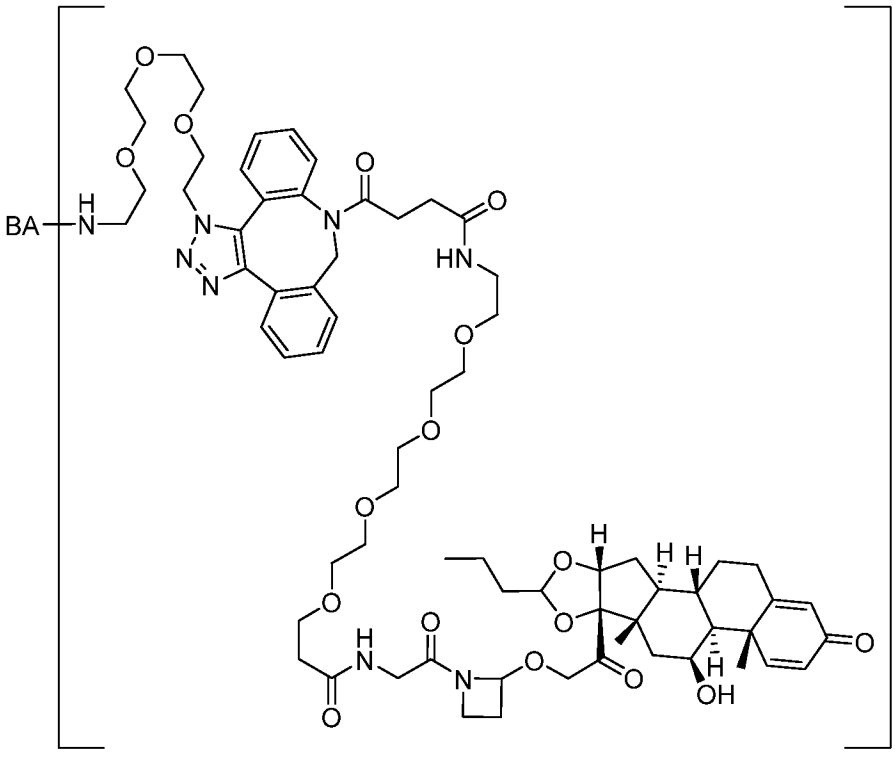


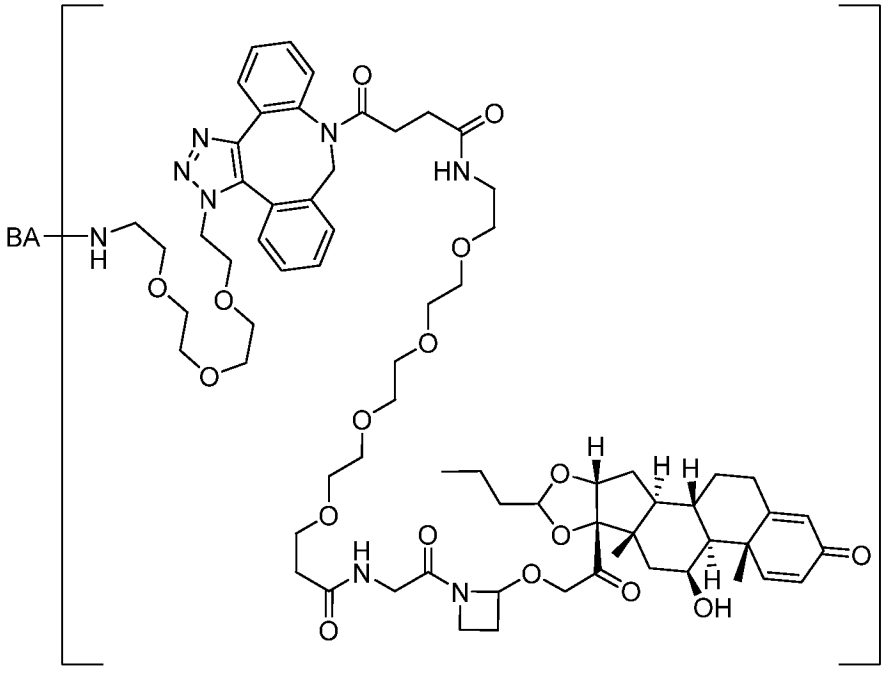


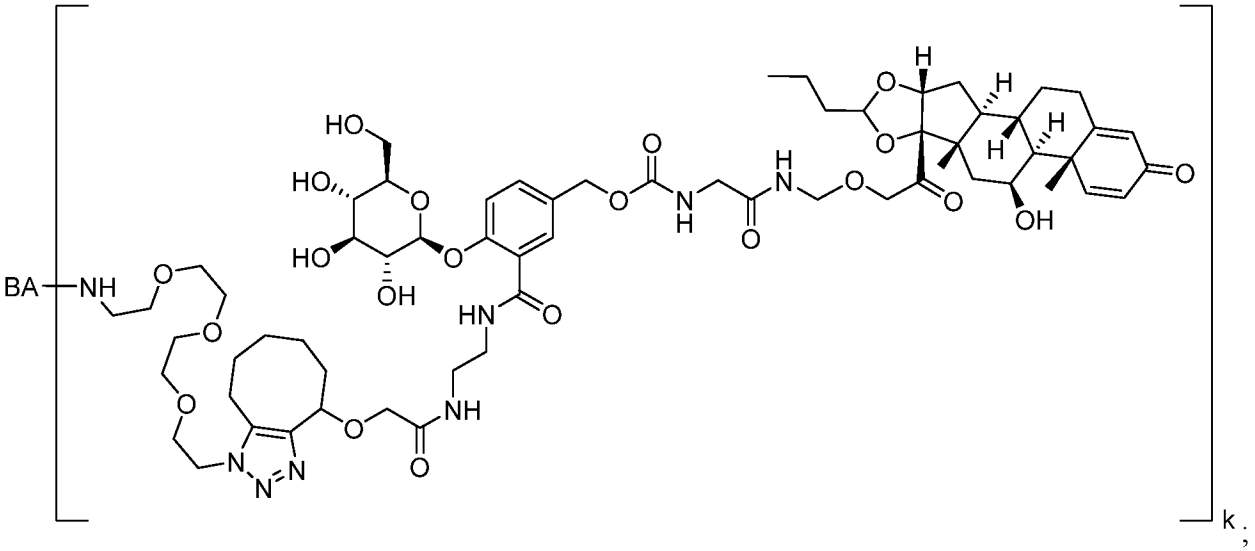


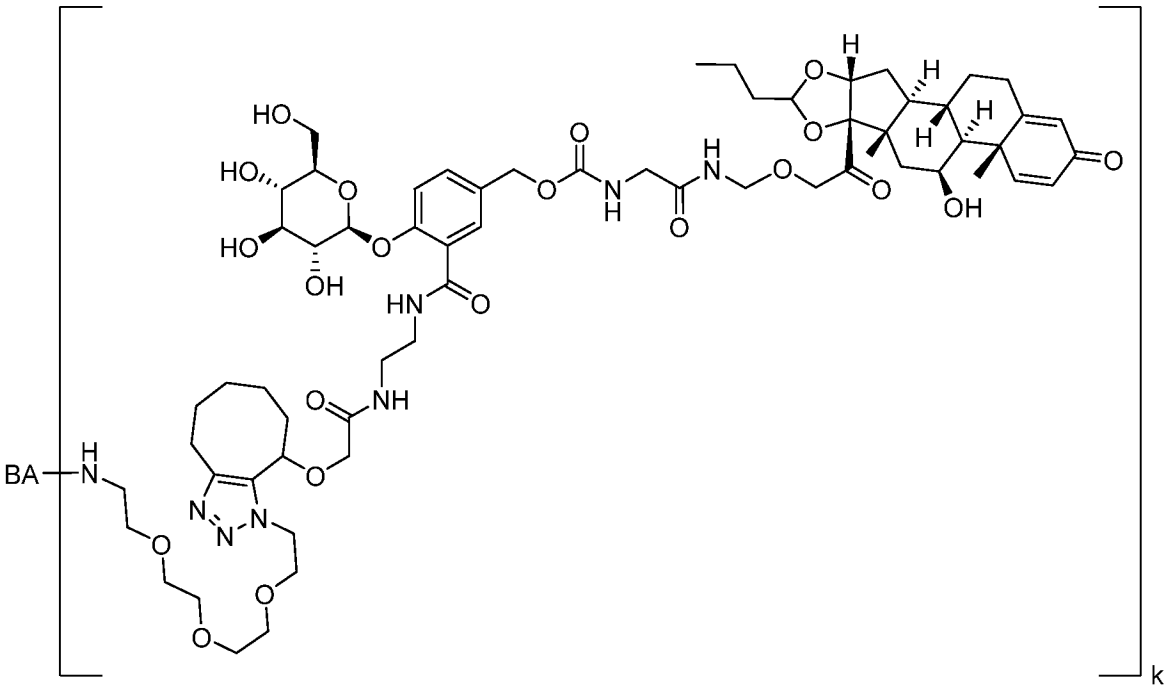


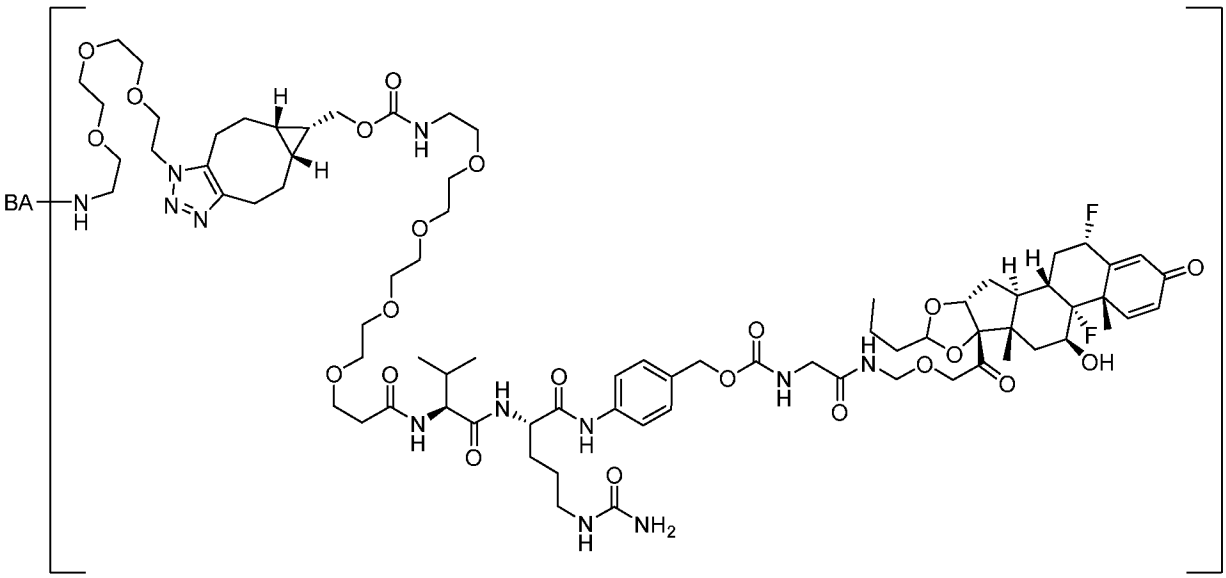


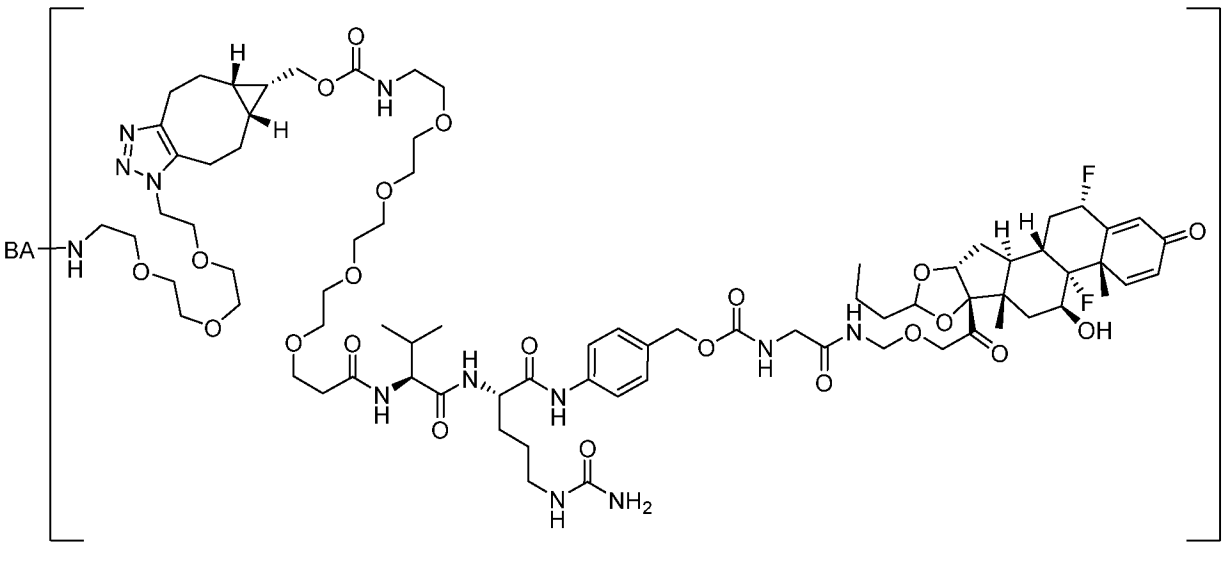


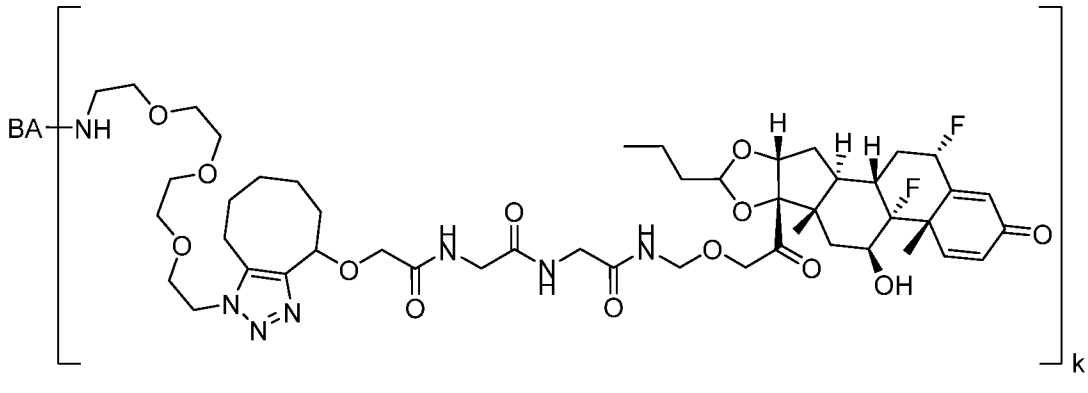


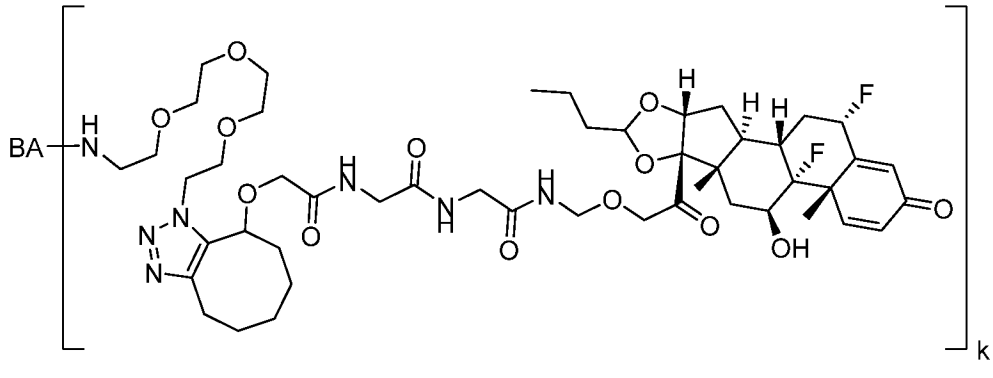


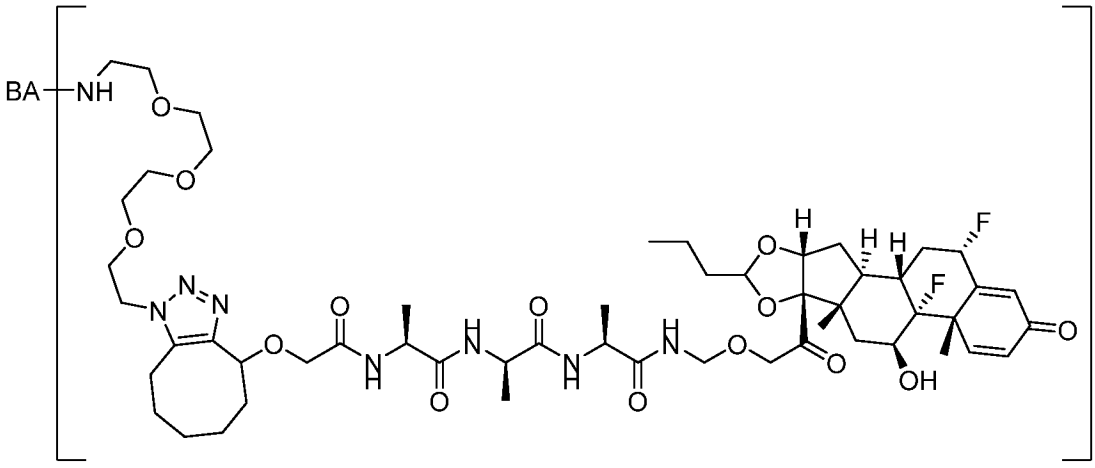


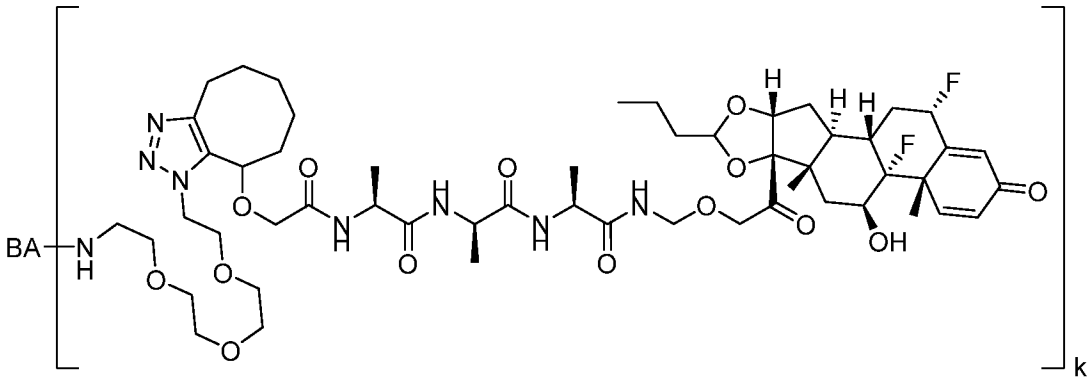


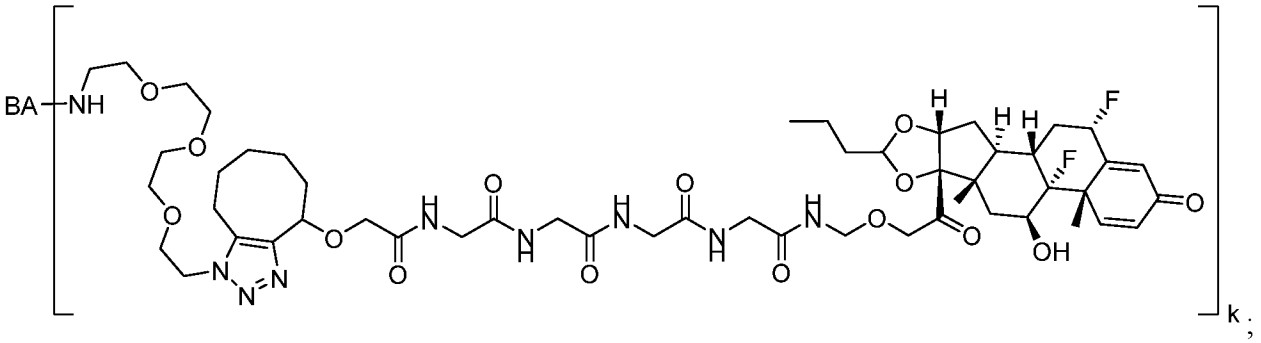


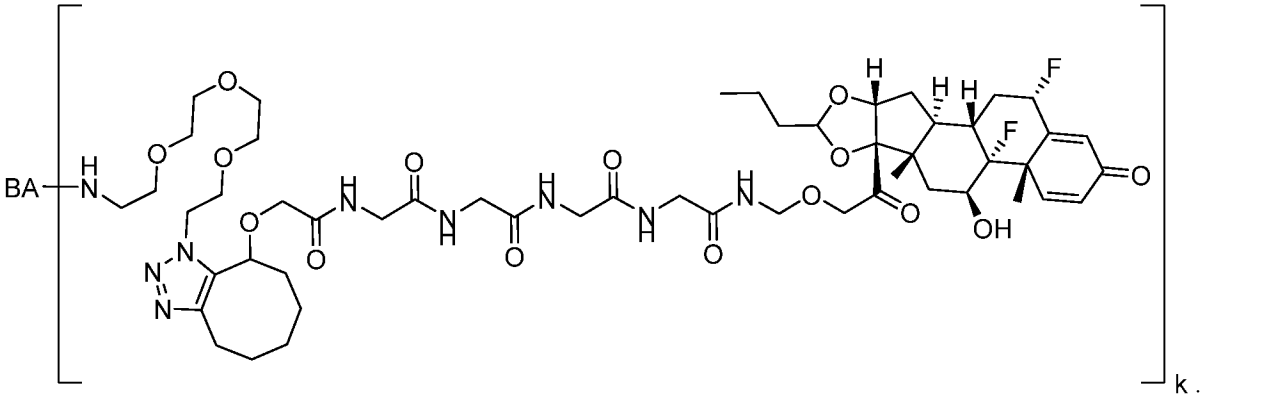


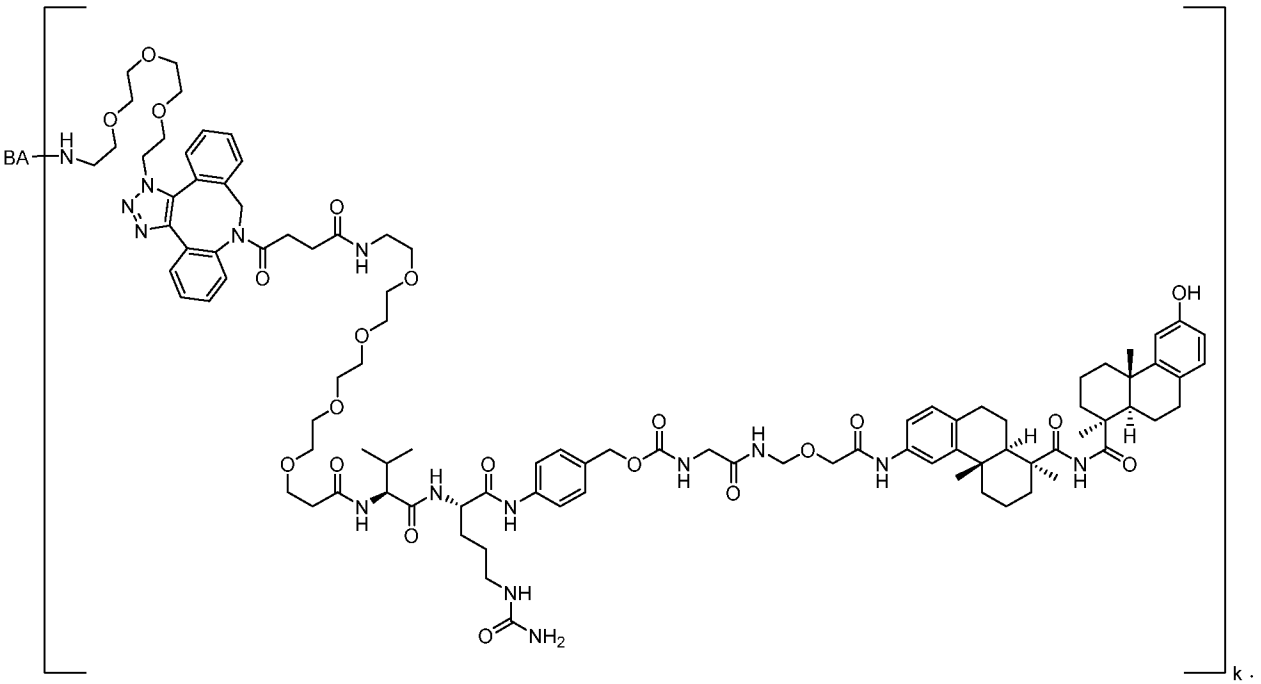


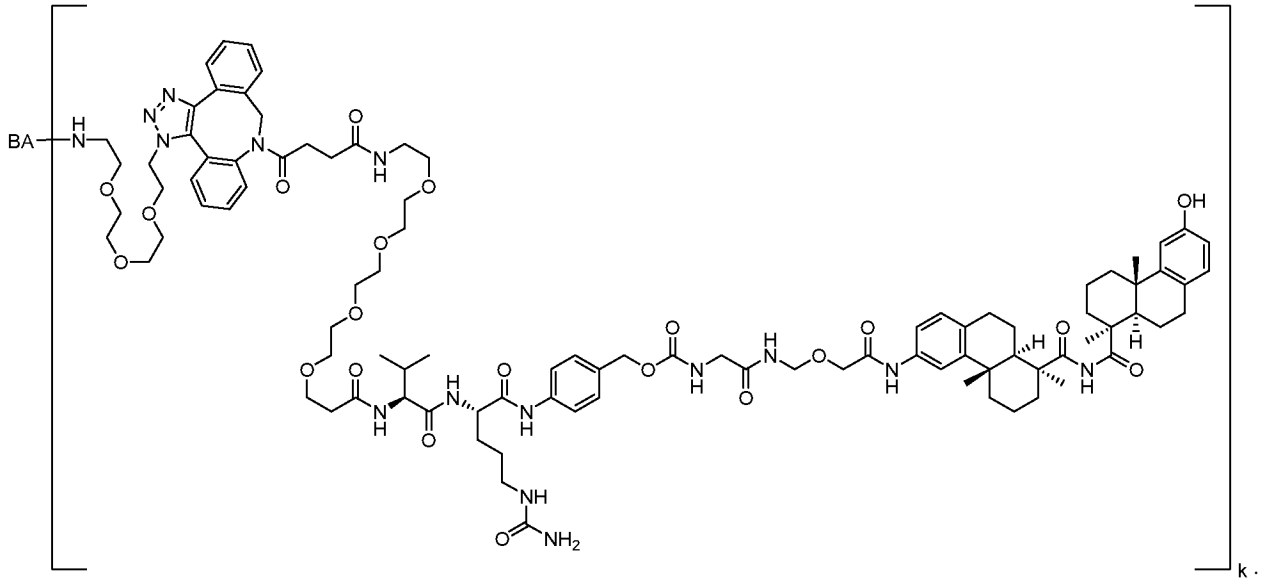


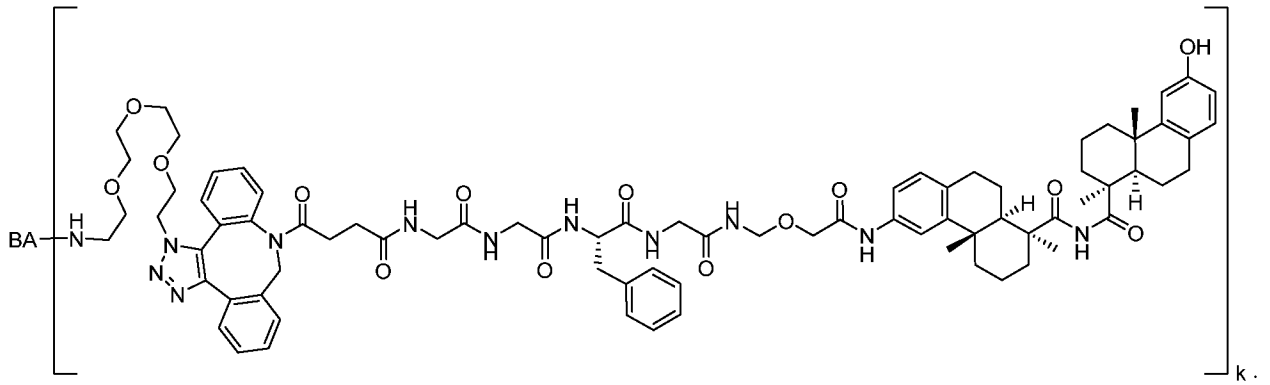


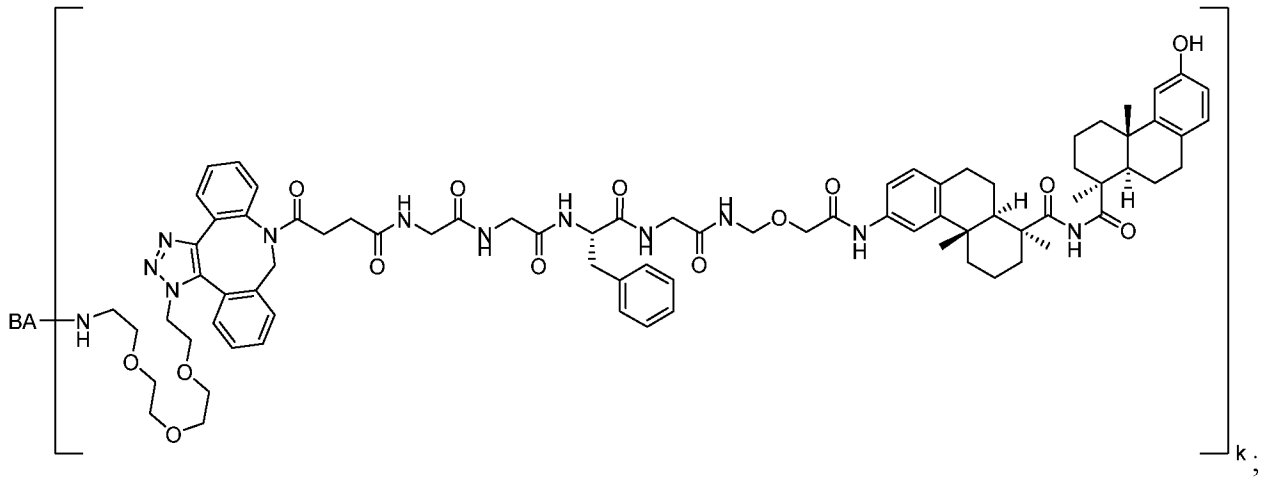






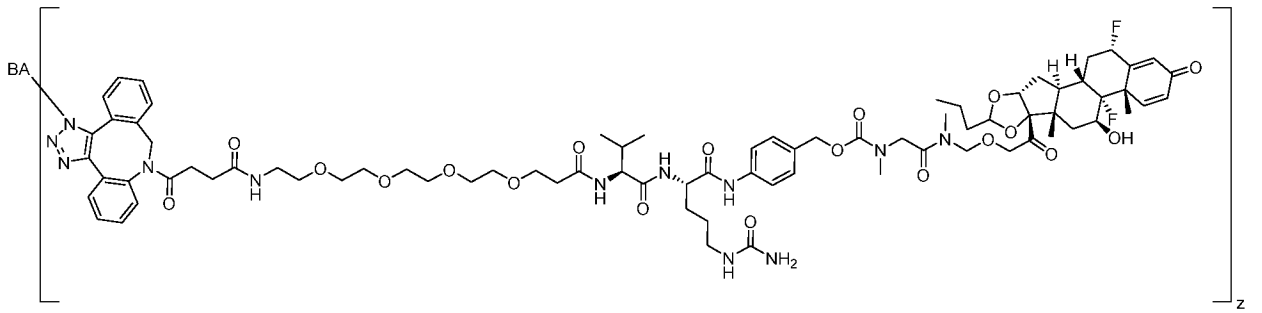


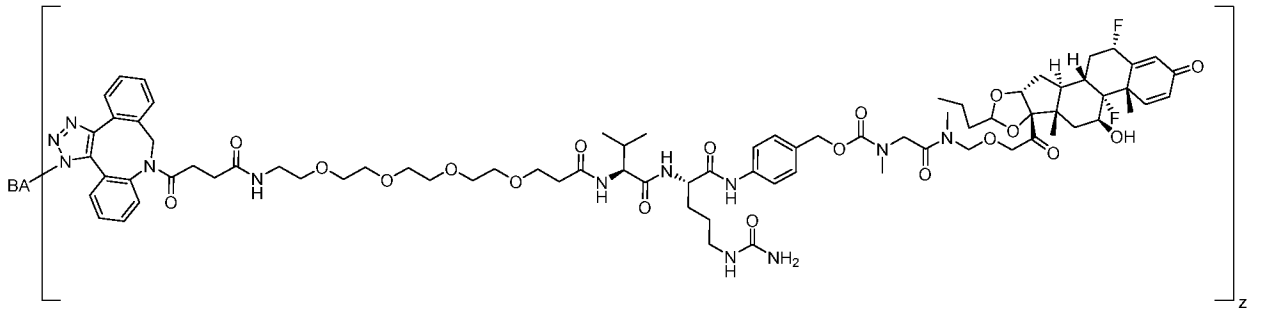


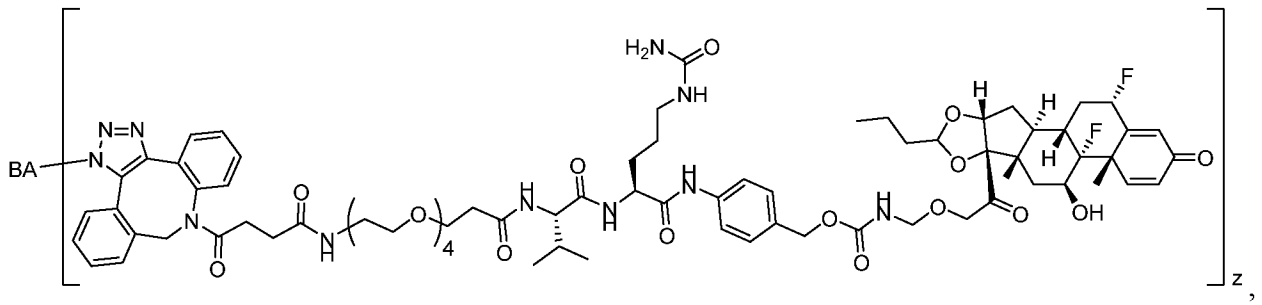


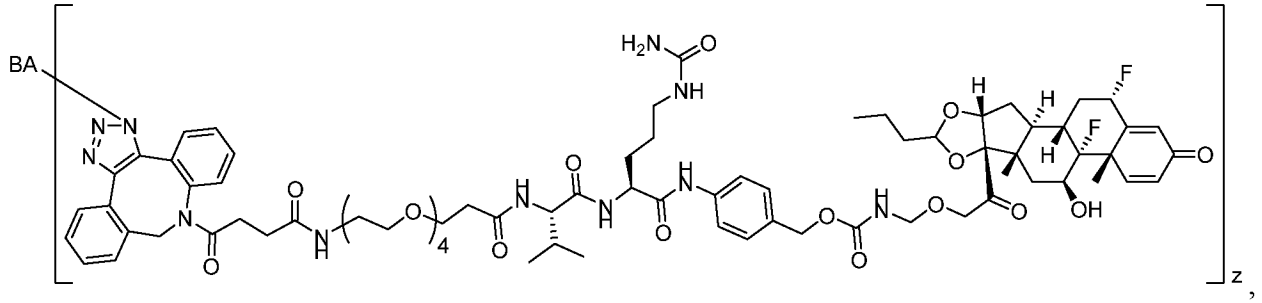
где **k** равен 1, 2, 3 или 4.

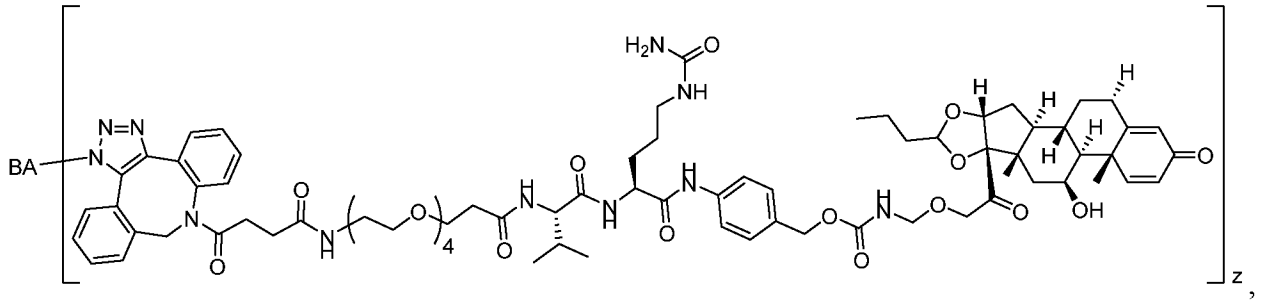
114. Соединение по пункту 90, где соединение выбирается из группы, состоящей из



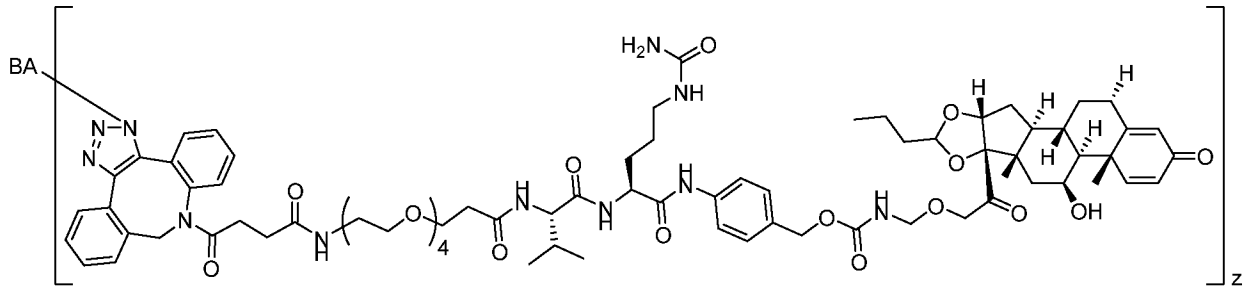


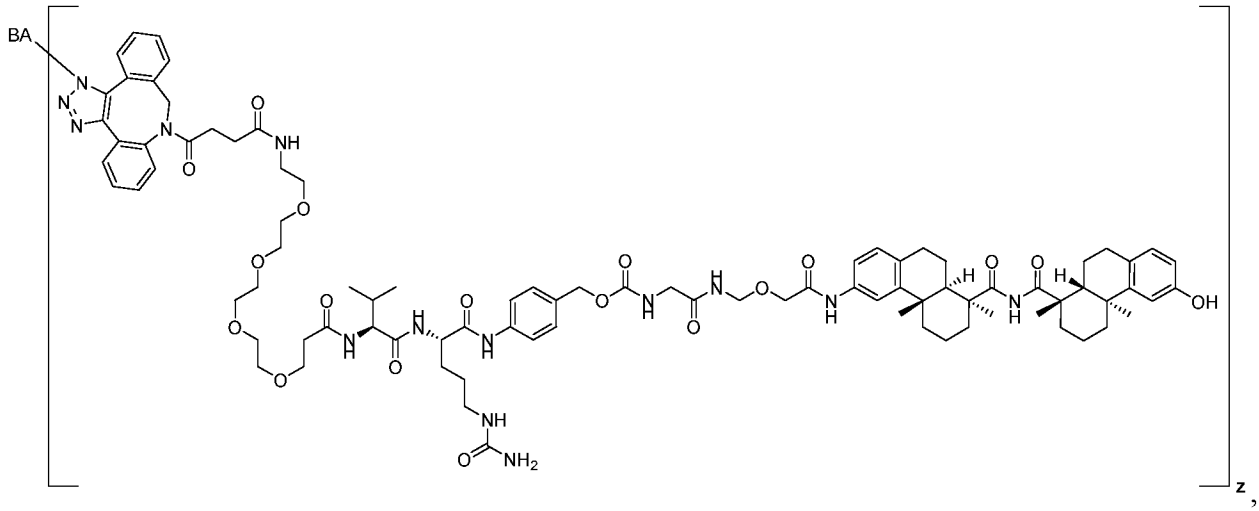


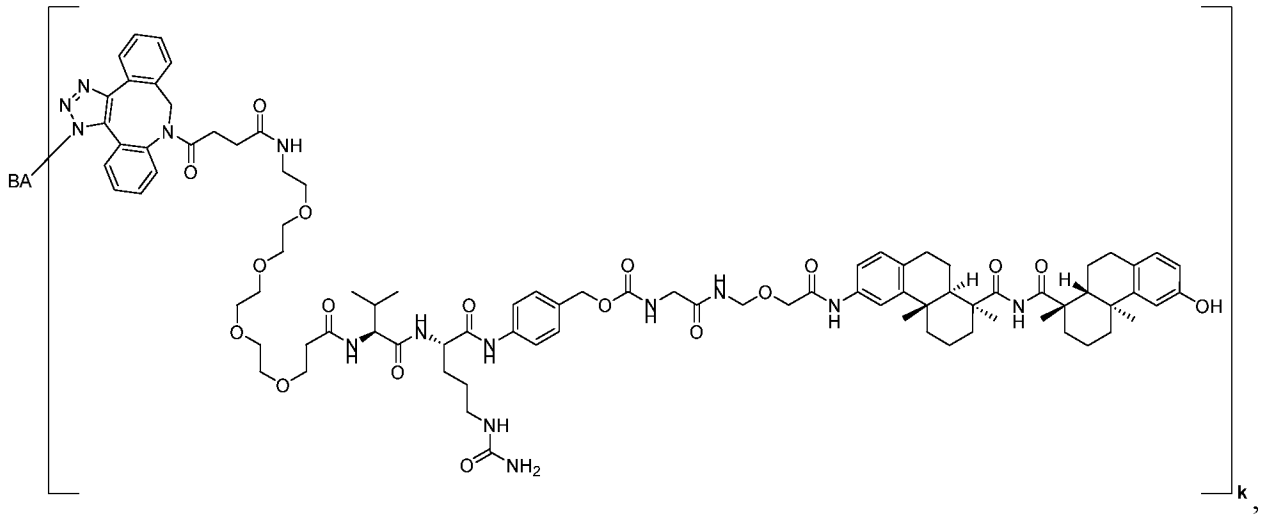


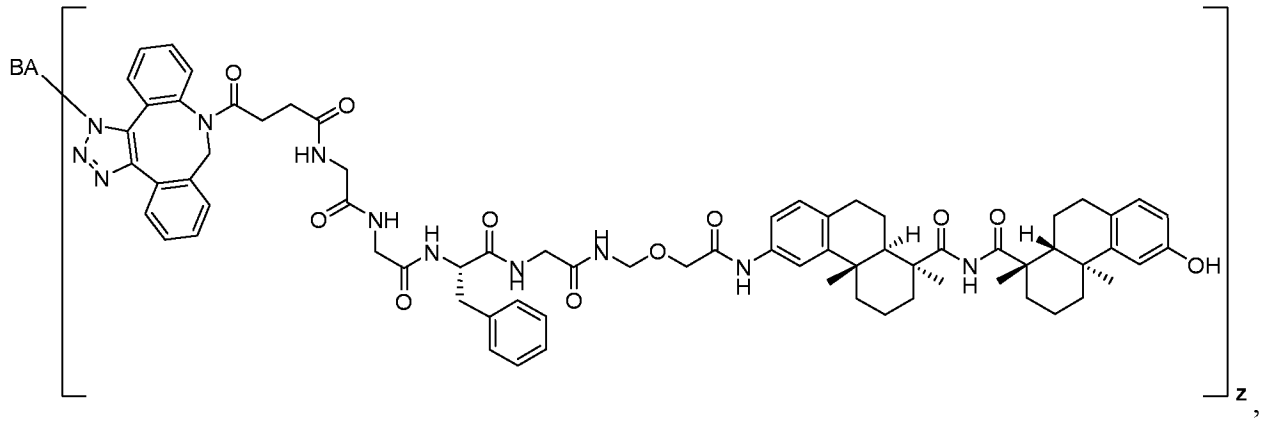


И

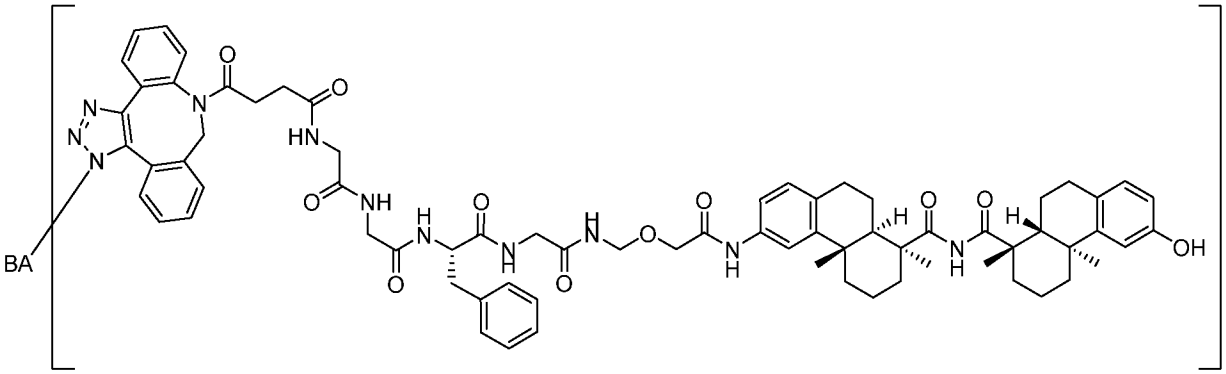








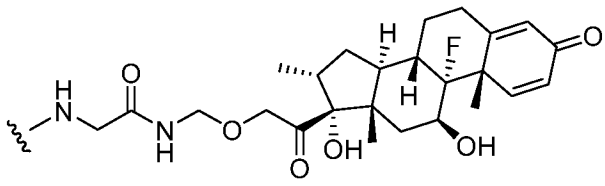
И



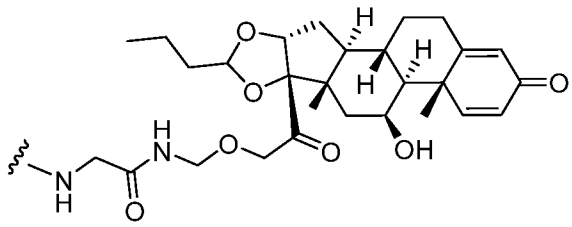
где **z** равен 1, 2, 3 или 4.

115. Конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с соединением по пункту 2 или 39.

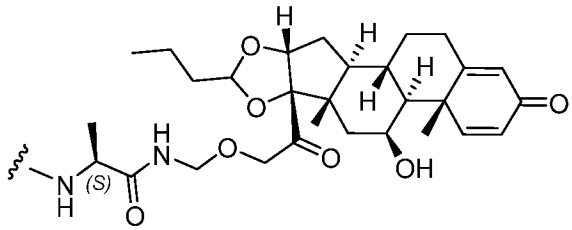
116. Конъюгат антитело-лекарственное средство по пункту 115, где конъюгированное соединение выбирается из группы, состоящей из



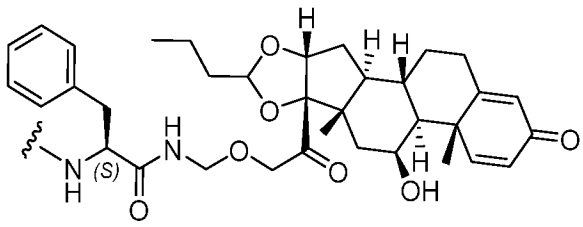
;



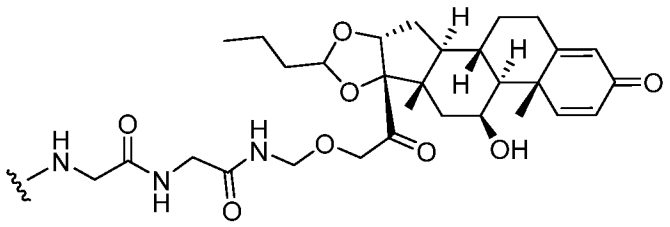
;

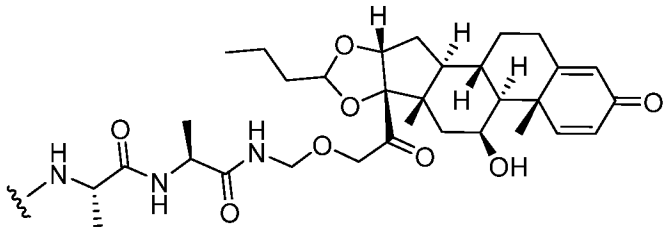


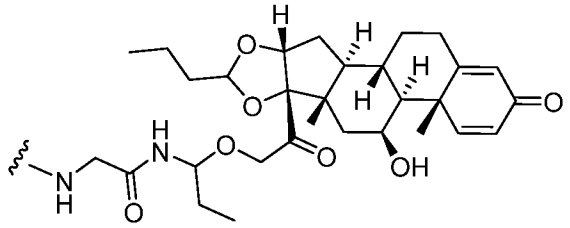
;

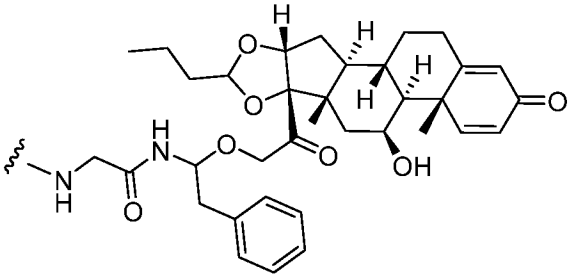


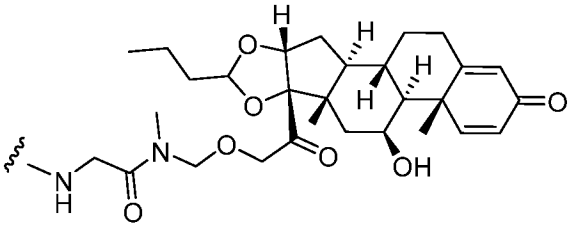
;

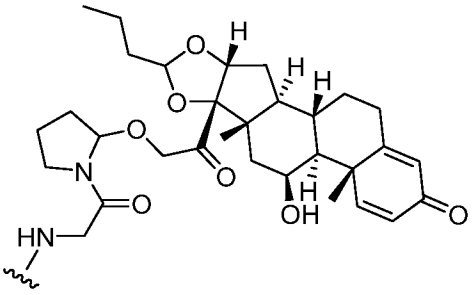

;

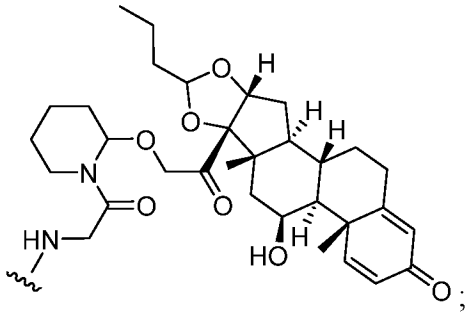

;


;

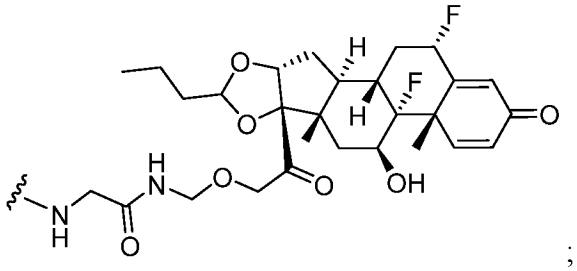

;


;

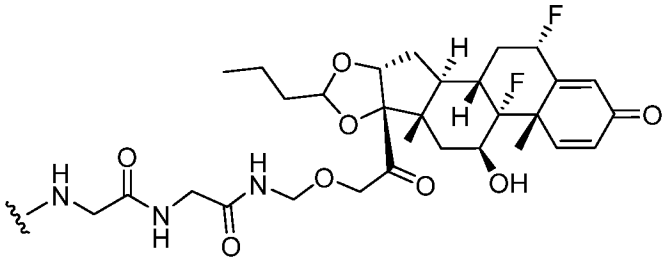

;



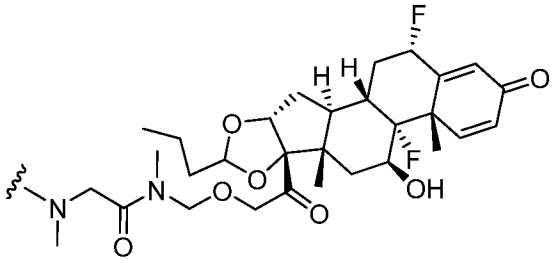
;



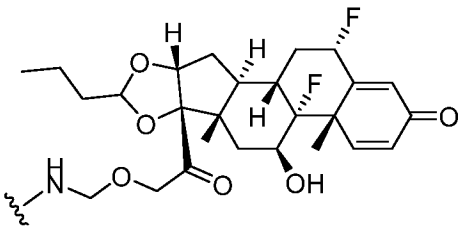
;



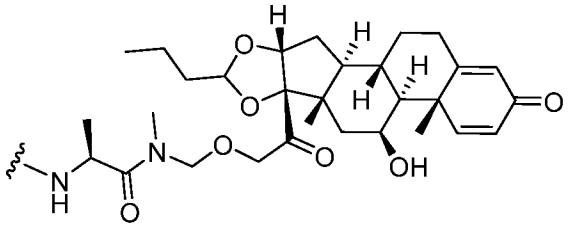
;



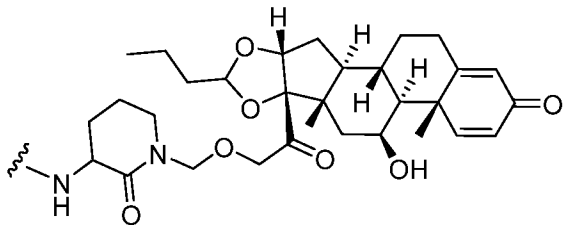
;



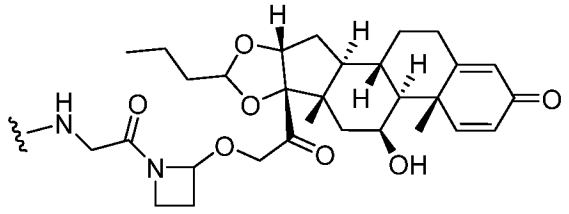
;



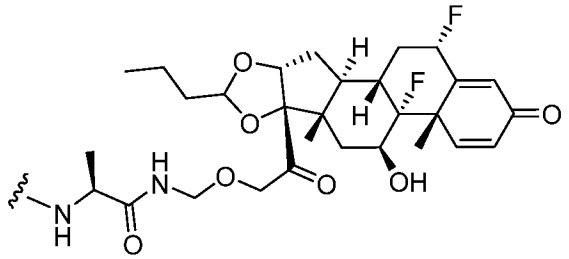
;



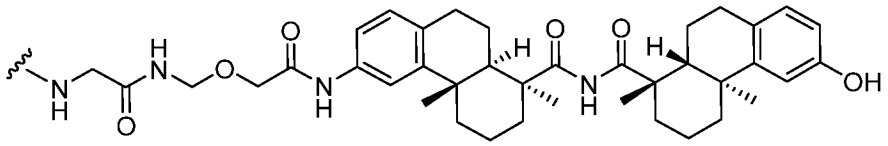
;



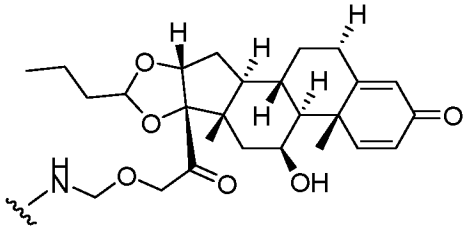
;



;



; и



.

117. Соединение по пункту 99, где **BA** представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

118. Соединение по пункту 117, где **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие минимум один глутаминовый остаток, используемый для конъюгации.

119. Соединение по пункту 117, отличающееся тем, что **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие минимум два глутаминовых остатка, используемых для конъюгации.

120. Соединение по пункту 117, отличающееся тем, что **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие минимум четыре глутаминовых остатка, используемых для конъюгации.

121. Соединение по пункту 120, отличающееся тем, что **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом конъюгация осуществляется на двух остатках Q295; и индекс **k** равен 2.

122. Соединение по пункту 120, отличающееся тем, что **BA** представляет собой модифицированное трансглутаминазой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом конъюгация осуществляется на двух остатках Q295 и двух остатках N297Q; и индекс **k** равен 4.

123. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

124. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанный с сигнализацией глюкокортикоидного рецептора у субъекта, включающий введение этому субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому предшествующему пункту.

125. Способ по пункту 124, отличающийся тем, что таким заболеванием, нарушением или состоянием является воспалительное заболевание, нарушение или состояние.

126. Способ по пункту 124 или 125, отличающийся тем, что побочные действия, связанные с введением неконъюгированные стероидной нагрузки указанного соединения, уменьшены.

127. Способ лечения дислипидемии, нарушения метаболизма, воспаления или нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение этому субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому предшествующему пункту.

128. Способ лечения дислипидемии у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения соединения или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

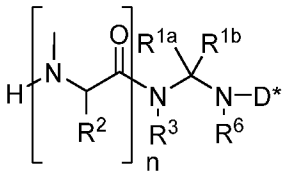
129. Способ лечения нарушения метаболизма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения соединения или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

130. Способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения соединения или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

131. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения соединения или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

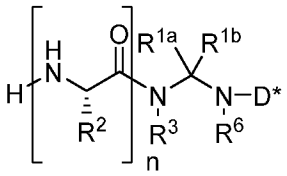
132. Способ приготовления конъюгата антитело-лекарственное средство, включающий воздействие на связующий агент соединением по пункту 53.

133. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



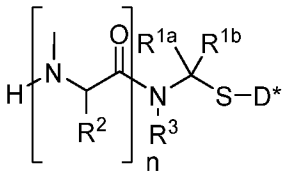
или его фармацевтически приемлемая соль.

134. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



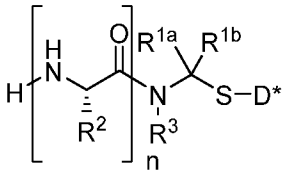
или его фармацевтически приемлемая соль.

135. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



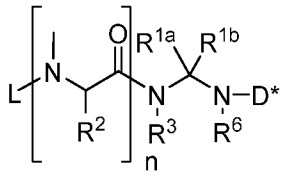
или его фармацевтически приемлемая соль.

136. Соединение по пункту 2, имеющее следующую структуру



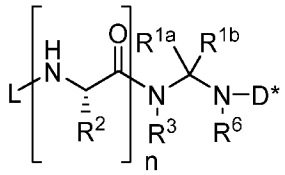
или его фармацевтически приемлемая соль.

137. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру



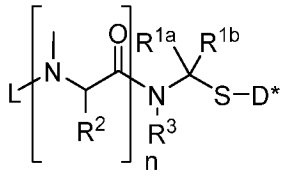
или его фармацевтически приемлемая соль.

138. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру



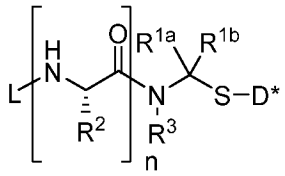
или его фармацевтически приемлемая соль.

139. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру



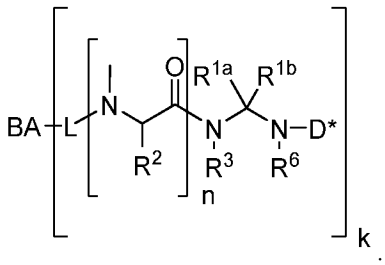
или его фармацевтически приемлемая соль.

140. Соединение по пункту 39, имеющее следующую структуру

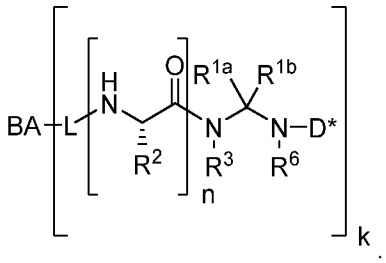


или его фармацевтически приемлемая соль.

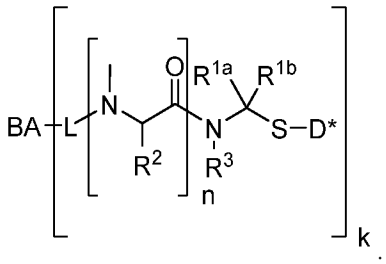
141. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру



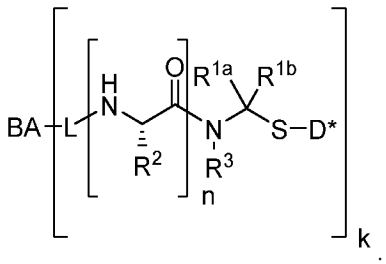
142. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру

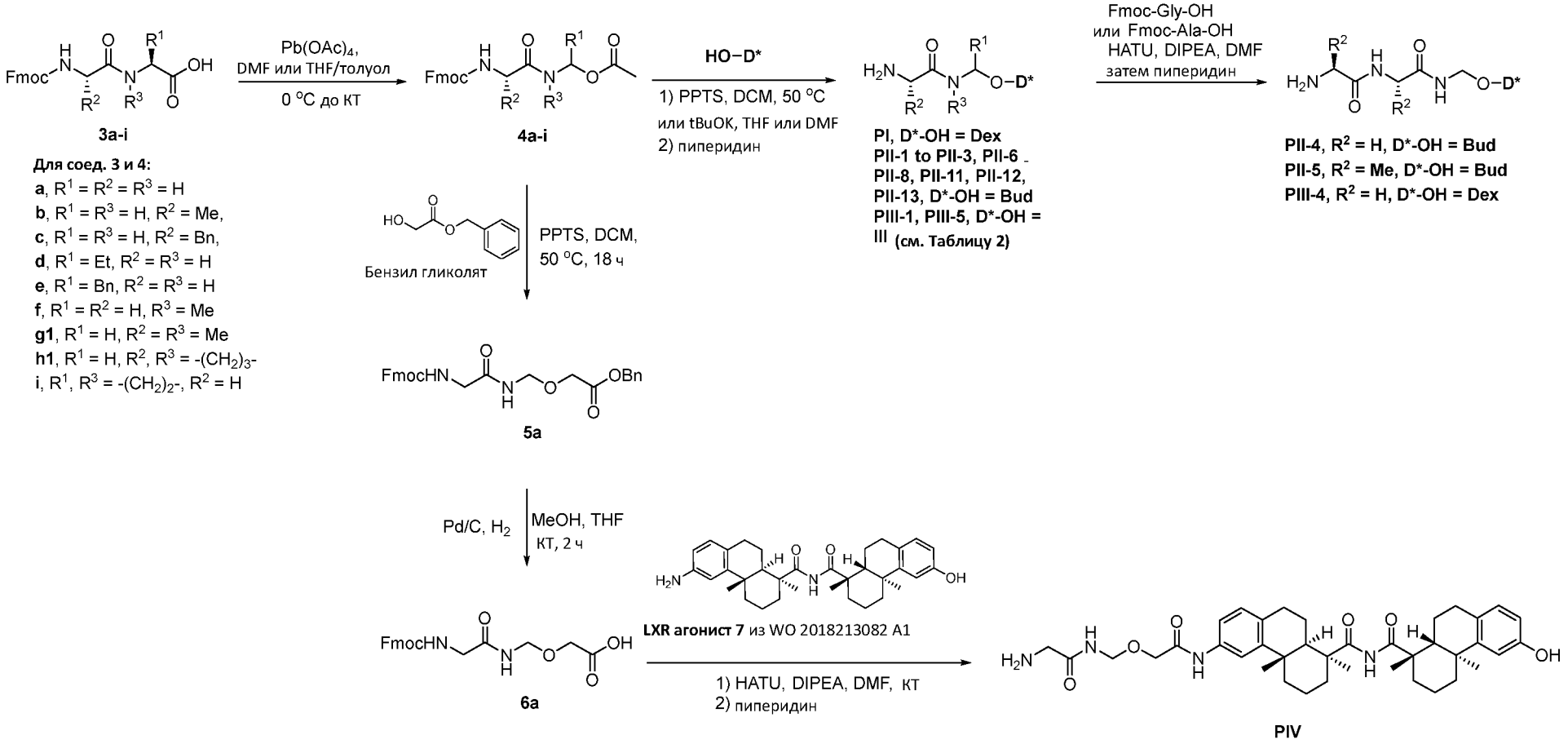


143. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру

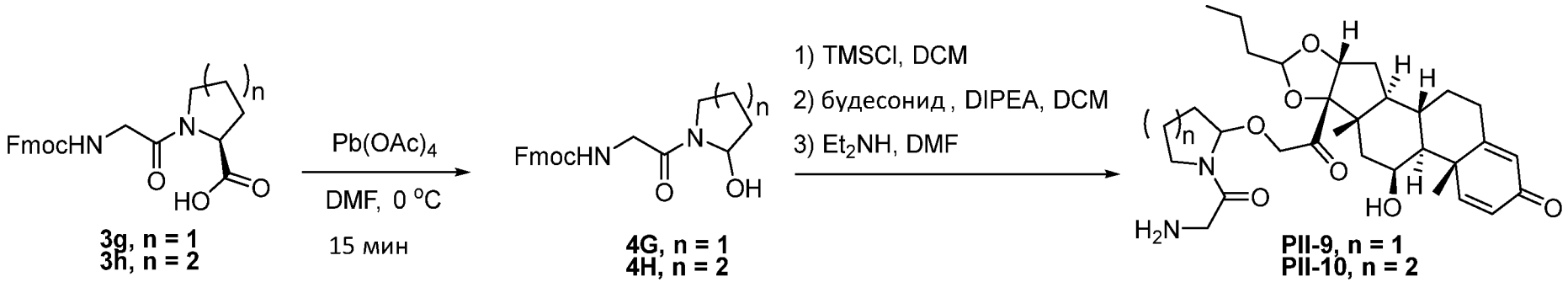


144. Соединение по пункту 99, имеющее следующую структуру

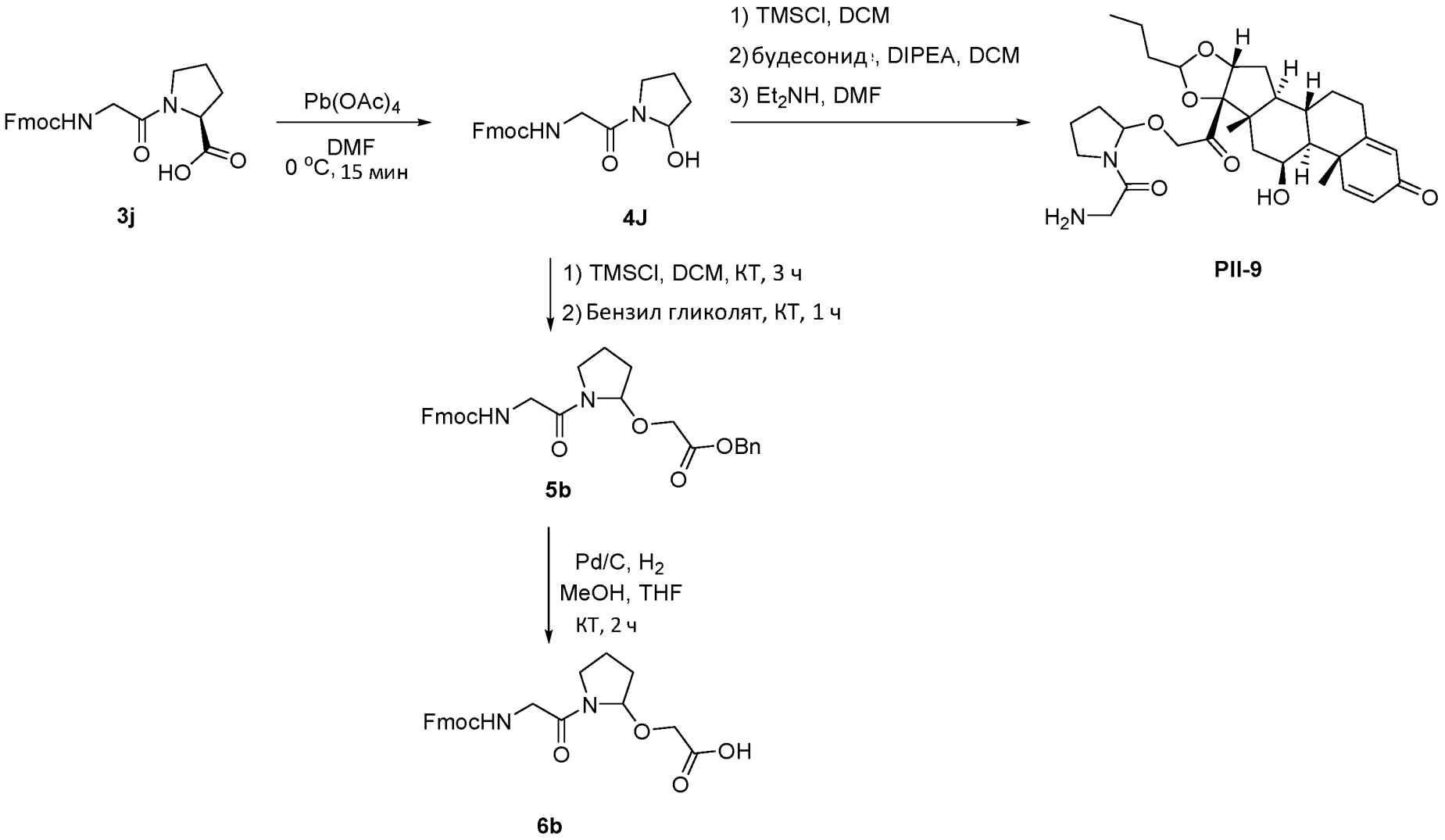



Pb(OAc)4,
DMF или THF/толуол
0 °C до КТ
HO–D*
1) PPTS, DCM, 50 °C
или tBuOK, THF или DMF
2) пиперидин
Fmoc-Gly-OH
или Fmoc-Ala-OH
HATU, DIPEA, DMF
затем пиперидин
3a-i
Для соед. 3 и 4:
a, R1 = R2 = R3 = H
b, R1 = R3 = H, R2 = Me,
c, R1 = R3 = H, R2 = Bn,
d, R1 = Et, R2 = R3 = H
e, R1 = Bn, R2 = R3 = H
f, R1 = R2 = H, R3 = Me
g1, R1 = H, R2 = R3 = Me
h1, R1 = H, R2, R3 = -(CH2)3-
i, R1, R3 = -(CH2)2-, R2 = H
4a-i
PI, D*-OH = Dex
PII-1 to PII-3, PII-6 - PII-8, PII-11, PII-12, PII-13, D*-OH = Bud
PIII-1, PIII-5, D*-OH = III (см. Таблицу 2)
PII-4, R2 = H, D*-OH = Bud
PII-5, R2 = Me, D*-OH = Bud
PIII-4, R2 = H, D*-OH = Dex
Бензил гликолят
PPTS, DCM,
50 °C, 18 ч
5a
Pd/C, H2
MeOH, THF
КТ, 2 ч
6a
LXR агонист 7 из WO 2018213082 A1
1) HATU, DIPEA, DMF, КТ
2) пиперидин
PIV

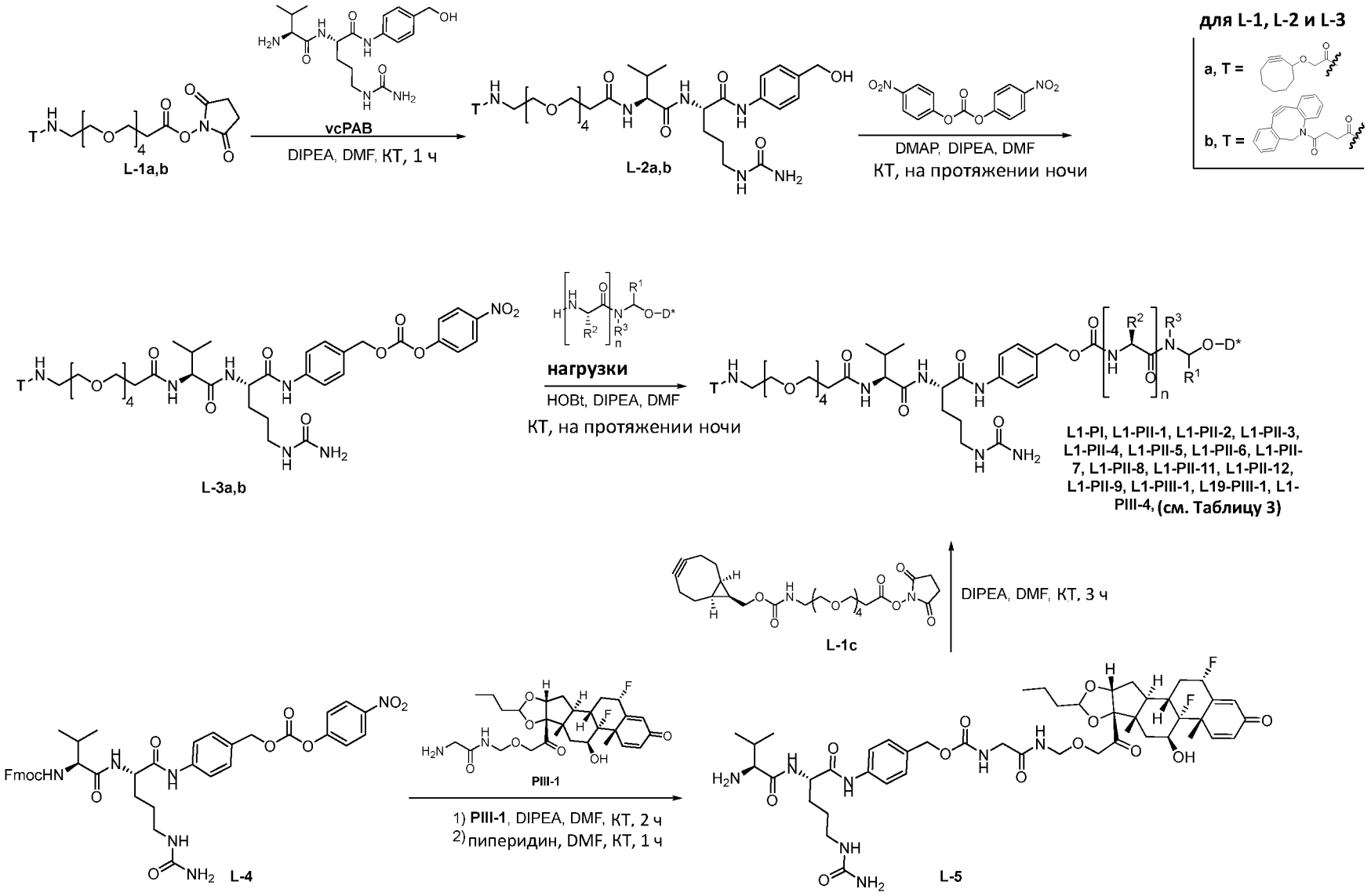
ФИГ. 1


FmocHN
n
N
O
HO
O
3g, n = 1
3h, n = 2
Pb(OAc)4
DMF, 0 °C
15 мин
FmocHN
n
N
O
OH
4G, n = 1
4H, n = 2
1) TMSCl, DCM
2) будесонид , DIPEA, DCM
3) Et2NH, DMF
H2N
O
N
n
O
O
O
H
H
H
HO
O
PII-9, n = 1
PII-10, n = 2

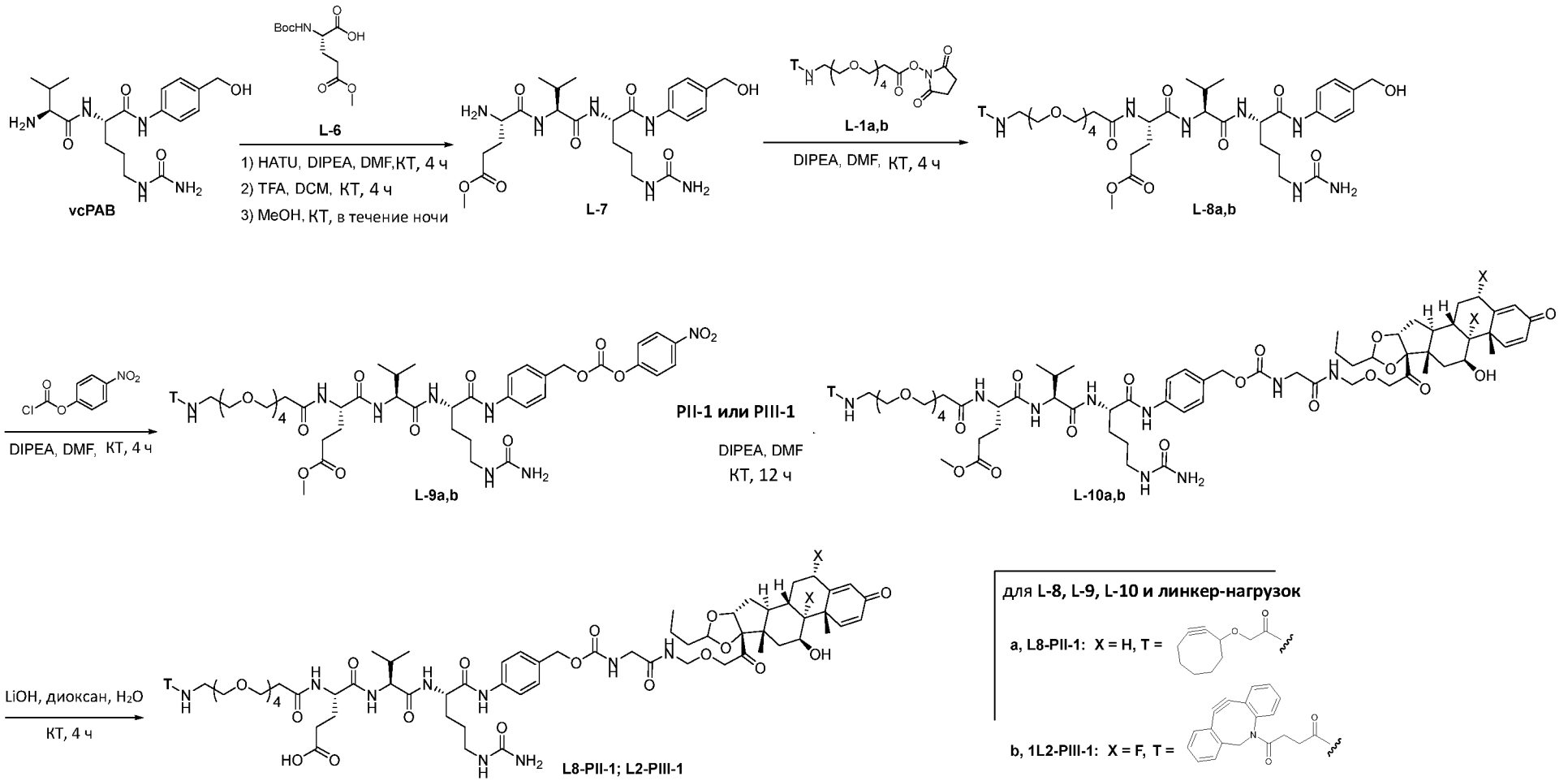
ФИГ. 2


FmocHN
HO
O
3j
Pb(OAc)4
DMF
0 °C, 15 мин
FmocHN
OH
4J
1) TMSCl, DCM
2) будесонид, DIPEA, DCM
3) Et2NH, DMF
H2N
HO
PII-9
1) TMSCl, DCM, КТ, 3 ч
2) Бензил гликолят, КТ, 1 ч
FmocHN
OBn
5b
Pd/C, H2
MeOH, THF
КТ, 2 ч
FmocHN
OH
6b

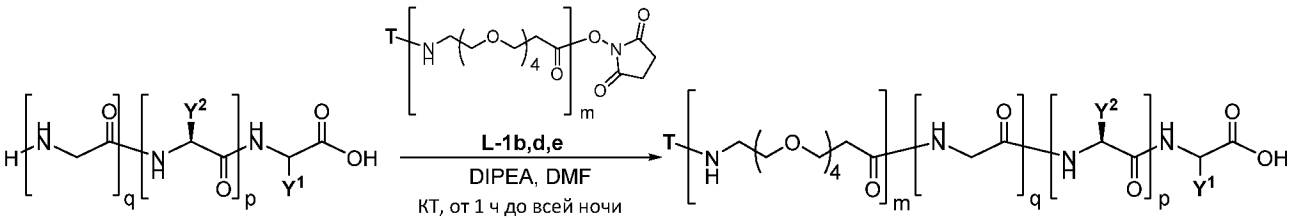
ФИГ. 2А


L-1a,b
vcPAB
DIPEA, DMF, КТ, 1 ч
L-2a,b
DMAP, DIPEA, DMF
КТ, на протяжении ночи
для L-1, L-2 и L-3
a, T =
b, T =
L-3a,b
нагрузки
HOBt, DIPEA, DMF
КТ, на протяжении ночи
L1-PI, L1-PII-1, L1-PII-2, L1-PII-3, L1-PII-4, L1-PII-5, L1-PII-6, L1-PII-7, L1-PII-8, L1-PII-11, L1-PII-12, L1-PII-9, L1-PIII-1, L19-PIII-1, L1-PIII-4, (см. Таблицу 3)
L-1c
DIPEA, DMF, КТ, 3 ч
L-4
PIII-1
1) PIII-1, DIPEA, DMF, КТ, 2 ч
2) пиперидин, DMF, КТ, 1 ч
L-5

ФИГ. 3


vcPAB
L-6
1) HATU, DIPEA, DMF,КТ, 4 ч
2) TFA, DCM, КТ, 4 ч
3) MeOH, КТ, в течение ночи
L-7
L-1a,b
DIPEA, DMF, КТ, 4 ч
L-8a,b
DIPEA, DMF, КТ, 4 ч
L-9a,b
PII-1 или PIII-1
DIPEA, DMF
КТ, 12 ч
L-10a,b
LiOH, диоксан, H2O
КТ, 4 ч
L8-PII-1; L2-PIII-1
для L-8, L-9, L-10 и линкер-нагрузок
a, L8-PII-1: X = H, T =
b, 1L2-PIII-1: X = F, T =

ФИГ. 4

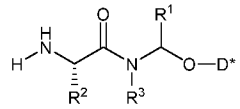


L-11a-f

a, Y^1 = (*S*)-Bn; p = 1, Y^2 = H; q = 1
b, Y^1 = H; p = 1, Y^2 = H; q = 0
c, Y^1 = (*S*)-Me; p = 1, Y^2 = Me; q = 0
d, Y^1 = (*R*)-Me; p = 1, Y^2 = Me; q = 0
e, Y^1 = H; p = 1, Y^2 = H; q = 1
f, Y^1 = H; p = 0; q = 0

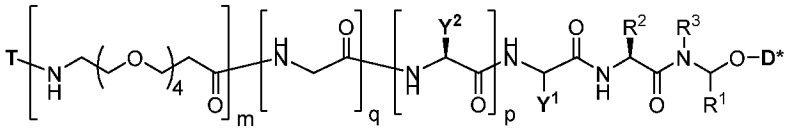
L-12a-g

a, Y^1 = (*S*)-Bn; p = 1, Y^2 = H; q = 1; m = 0; T = DIBAC-suc
b, Y^1 = H; p = 1, Y^2 = H; q = 0; m = 0; T = COT
c, Y^1 = (*S*)-Me; p = 1, Y^2 = Me; q = 0; m = 0; T = COT
d, Y^1 = (*R*)-Me; p = 1, Y^2 = Me; q = 0; m = 0; T = COT
e, Y^1 = H; p = 1, Y^2 = H; q = 1; m = 0; T = COT
f, Y^1 = (*S*)-Bn; p = 1, Y^2 = H; q = 1; m = 1; T = DIBAC-suc
g, Y^1 = H; p = 0; q = 0; m = 0; T = COT

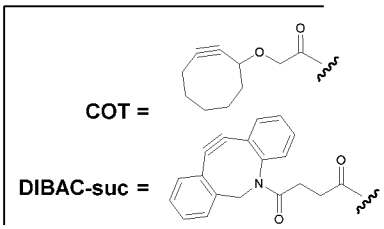


нагрузки

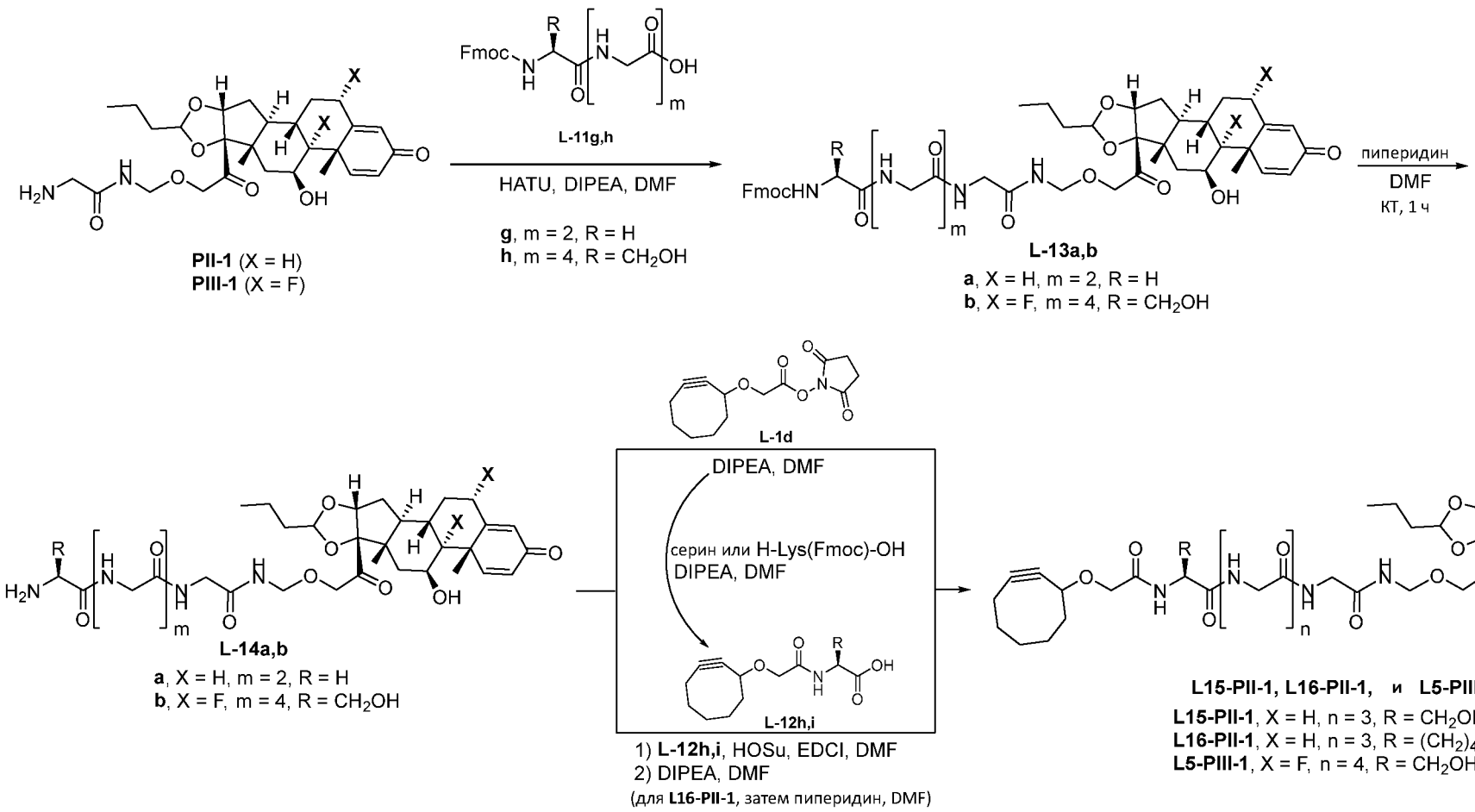
1) HOSu, EDCI, DCM
КТ, 2 ч
2) нагрузки, HOBt, DIPEA
DMF, КТ, 4 ч



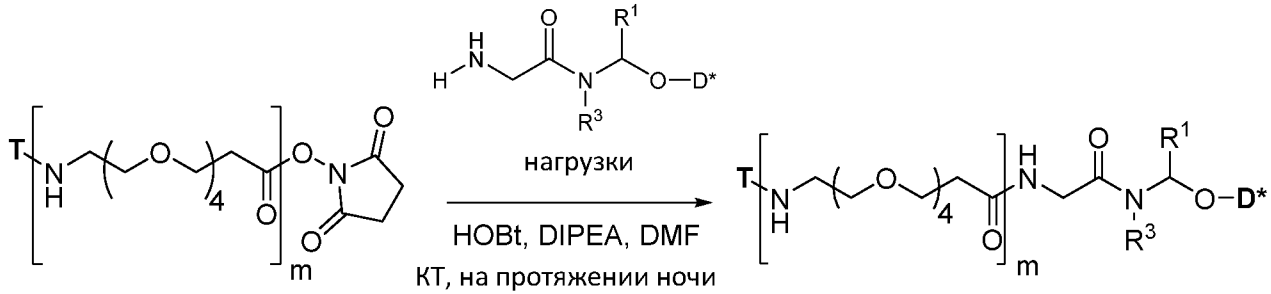
L4-PI, L9-PII-1, L10-PII-1, L11-PII-2, L12-PII-2, L13-PII-1, L14-PII-1, L3-PIII-1, L9-PIII-1, L12-PIII-5, L13-PIII-1, L4-PIII-1, L14-PIV
(см. Таблицу 3)



ФИГ.5


PII-1 (X = H)
PIII-1 (X = F)
L-11g,h
HATU, DIPEA, DMF
g, m = 2, R = H
h, m = 4, R = CH2OH
L-13a,b
a, X = H, m = 2, R = H
b, X = F, m = 4, R = CH2OH
пиперидин
DMF
КТ, 1 ч
L-1d
DIPEA, DMF
серин или H-Lys(Fmoc)-OH
DIPEA, DMF
L-12h,i
1) L-12h,i, HOSu, EDCI, DMF
2) DIPEA, DMF
(для L16-PII-1, затем пиперидин, DMF)
L-14a,b
a, X = H, m = 2, R = H
b, X = F, m = 4, R = CH2OH
L15-PII-1, L16-PII-1, и L5-PIII-1
L15-PII-1, X = H, n = 3, R = CH2OH
L16-PII-1, X = H, n = 3, R = (CH2)4NH2
L5-PIII-1, X = F, n = 4, R = CH2OH

ФИГ.6



L-1a,b,d,e

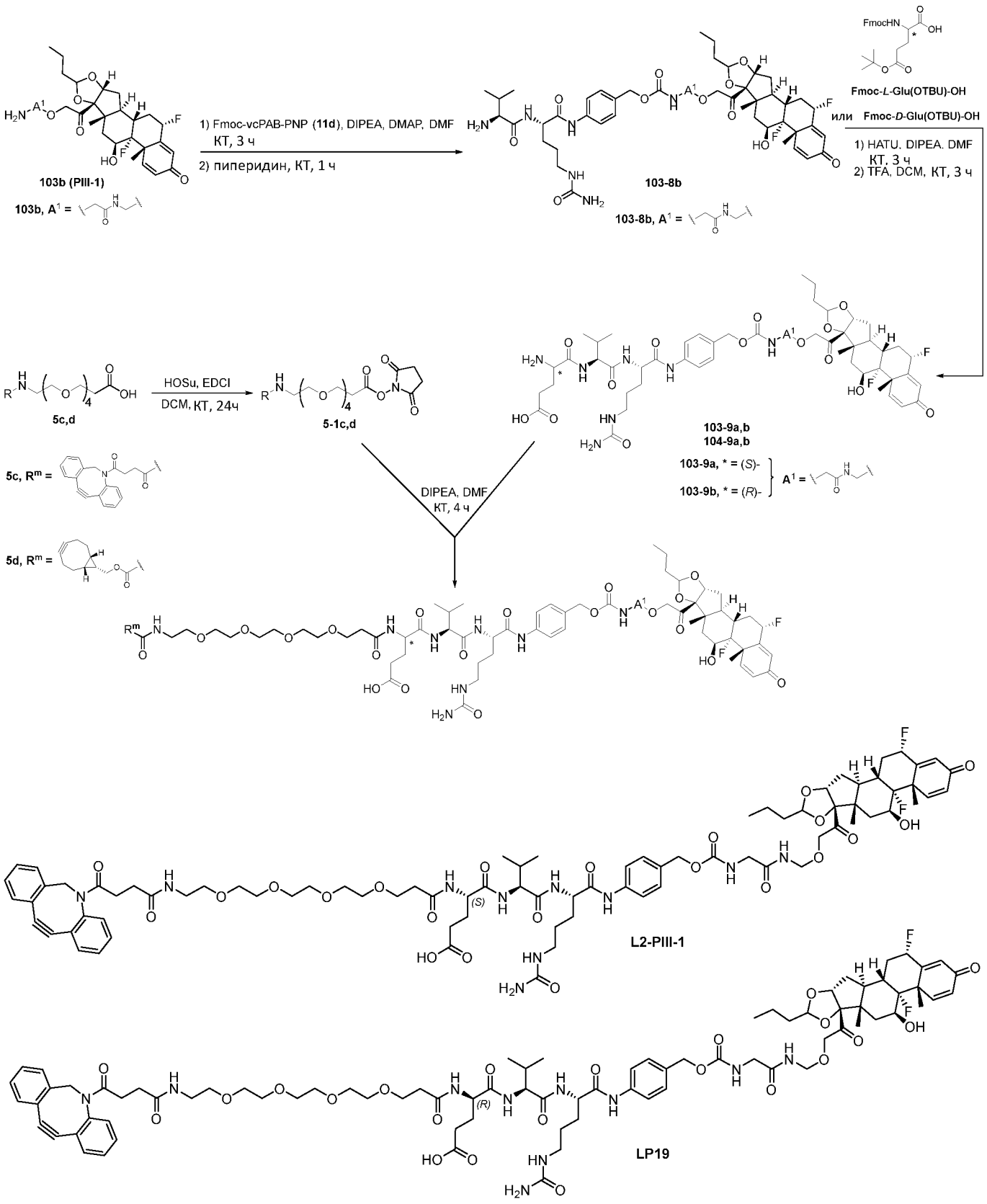
a, m = 1, T = COT
b, m = 1, T = DIBAC-suc
d, m = 0, T = COT
e, m = 0, T = DIBAC-suc

L7-PII-1, L17-PII-1, L6-PII-9, и L6-PII-13 (см. Таблицу 3)

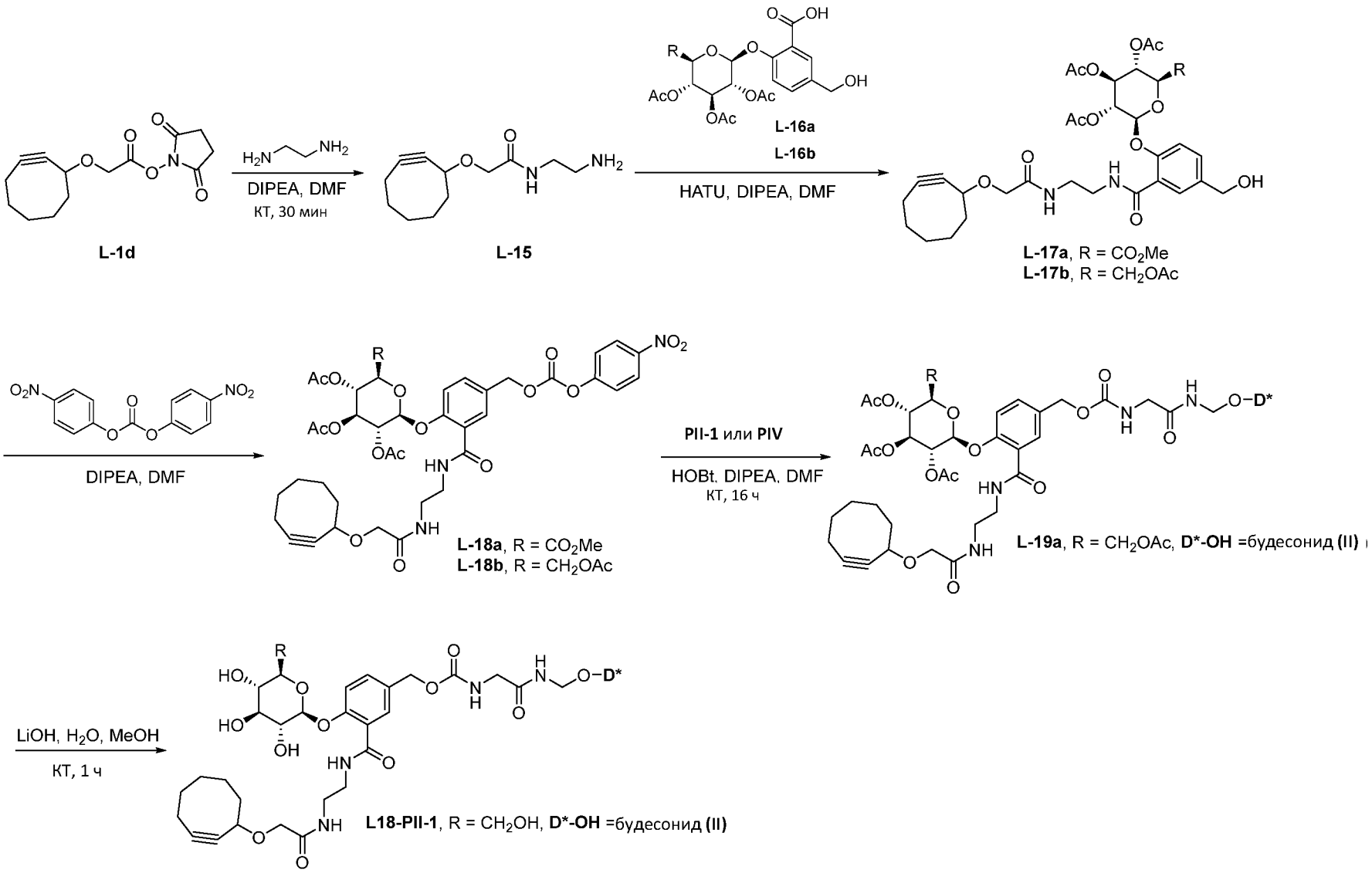
COT =

DIBAC-suc =

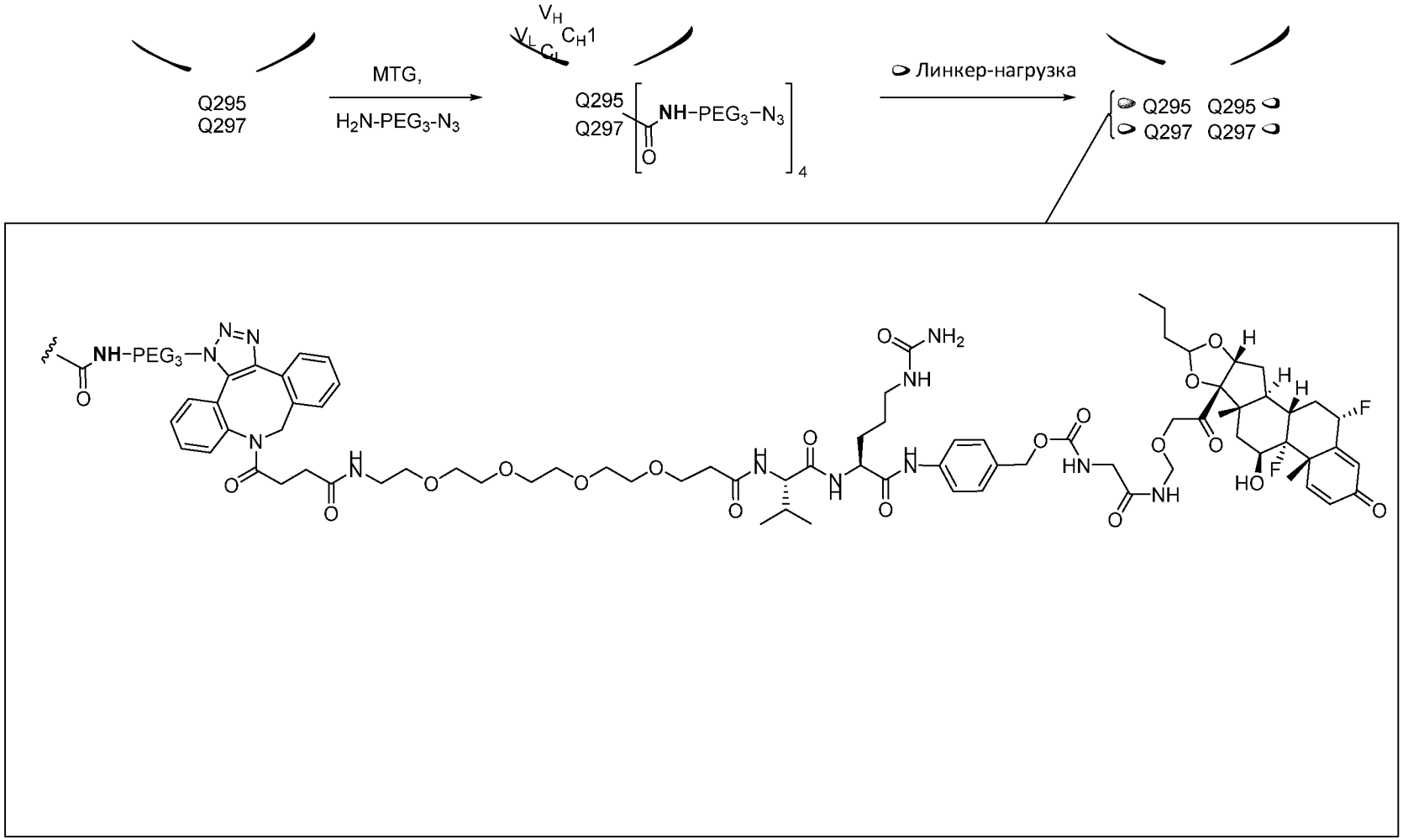
ФИГ.7


103b (PIII-1)
103b, A1 =
1) Fmoc-vcPAB-PNP (11d), DIPEA, DMAP, DMF
КТ, 3 ч
2) пиперидин, КТ, 1 ч
103-8b
103-8b, A1 =
Fmoc-L-Glu(OTBU)-OH
или Fmoc-D-Glu(OTBU)-OH
1) HATU, DIPEA. DMF
КТ, 3 ч
2) TFA, DCM, КТ, 3 ч
5c,d
HOSu, EDCI
DCM, КТ, 24ч
5-1c,d
103-9a,b
104-9a,b
103-9a, * = (S)-
103-9b, * = (R)-
A1 =
5c, Rm =
5d, Rm =
DIPEA, DMF
КТ, 4 ч
L2-PIII-1
LP19

ФИГ.8


L-1d
DIPEA, DMF
КТ, 30 мин
L-15
L-16a
L-16b
HATU, DIPEA, DMF
L-17a, R = CO2Me
L-17b, R = CH2OAc
DIPEA, DMF
L-18a, R = CO2Me
L-18b, R = CH2OAc
PII-1 или PIV
HOBt, DIPEA, DMF
КТ, 16 ч
L-19a, R = CH2OAc, D*-OH =будесонид (II)
LiOH, H2O, MeOH
КТ, 1 ч
L18-PII-1, R = CH2OH, D*-OH =будесонид (II)

ФИГ.8В


Q295
Q297
MTG,
H2N-PEG3-N3
VH
VL
CH1
CL
Q295
Q297
NH–PEG3–N3
4
Линкер-нагрузка
Q295 Q295
Q297 Q297

ФИГ.9