

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291091 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.25

(51) Int. Cl. A61K 47/68 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

(54) СКОНСТРУИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА В КАЧЕСТВЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ
ДЕСТРУКТОРОВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

(31) 62/913,679

(32) 2019.10.10

(33) US

(86) PCT/US2020/055053

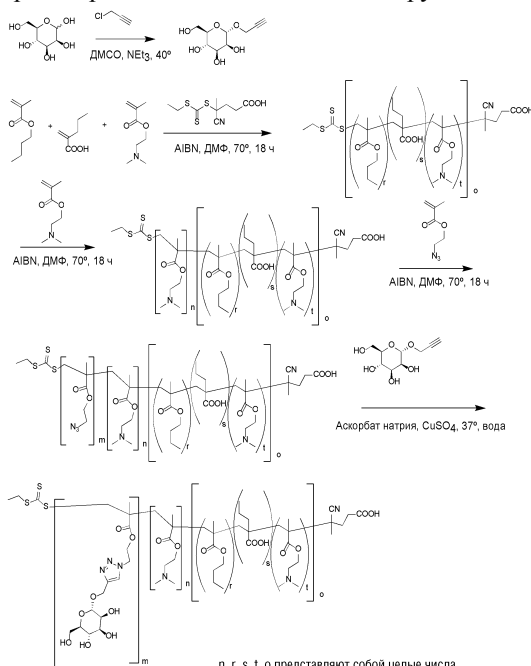
(87) WO 2021/072246 2021.04.15

(71) Заявитель:
ЙЕЙЛ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
Шпигель Дэвид, Каяньелло Дэвид,
Брэнэм Эмили (US)

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

(57) В одном аспекте настоящего изобретения представлены бифункциональные соединения, которые можно использовать для стимуляции или усиления деградации определенных циркулирующих белков. В некоторых вариантах осуществления циркулирующий белок опосредует заболевание и/или нарушение у субъекта, и лечение или контроль заболевания и/или нарушения требует деградации, удаления или снижения концентрации циркулирующего белка у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения по настоящему изобретению субъекту устраняет или снижает концентрацию циркулирующего белка в кровотоке, тем самым вылечивая, облегчая или предотвращая заболевание и/или нарушение.



n, r, s, t, o представляют собой целые числа,
независимо выбранные из 0-100
m выбран из 1-100
derivatization на COOH с целевым мотивом
циркулирующего белка

202291091

A1

A1

202291091

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574236EA/032

СКОНСТРУИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА В КАЧЕСТВЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСТРУКТОРОВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

**ЗАЯВЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ПОДДЕРЖИВАЕМЫХ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ
УРОВНЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ИЛИ РАЗРАБОТОК**

Это изобретение было сделано при поддержке правительства в соответствии с GM067543, выданным Национальным институтом здравоохранения. Правительство имеет определенные права на изобретение.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 USC § 119(e) предварительной заявки на патент США № 62/913,679, поданной 10 октября 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

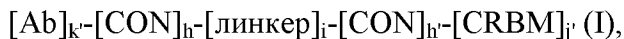
К числу механизмов, регулирующих транспорт молекул в клетку, относится рецептор-опосредованный эндоцитоз. В этом процессе рецептор на поверхности клетки связывается со специфическим лигандом (или молекулой, содержащей такой специфический лиганд), который присутствует вне клетки - этот лиганд может быть малой молекулой, метаболитом, гормоном, белком или даже вирусом. Процесс связывания запускает внутреннее отпочкование плазматической мембраны (инвагинацию), образуя везикулу, содержащую комплекс рецептор-лиганд. Везикула становится эндосомой и впоследствии сливается с лизосомами, и рецептор деградирует вместе со связанным с ним грузом лиганда, или рецептор рециркулирует на клеточную поверхность для дальнейшего сбора циркулирующего лиганда.

Одним из таких рецепторов является рецептор асиалогликопротеина (ASGPR). Этот рецептор представляет собой лектин С-типа, и его основная биологическая роль заключается в связывании, интернализации и последующем выведении из кровотока гликопротеинов, содержащих остатки концевой галактозы или N-ацетилгалактозамина (асиалогликопротеины). ASGPR удаляют гликопротеины-мишени из кровотока посредством эндоцитоза и последующей лизосомной деградации. ASGPR в высокой степени экспрессируются на поверхности гепатоцитов, нескольких клеточных линиях карциномы человека и раках печени, и также слабо экспрессируются железистыми клетками желчного пузыря и желудка. Известно, что эти рецепторы участвуют в клиренсе подтипов IgG и других изотипов антител из кровотока, удалении апоптотических клеток, клиренсе липопротеинов низкой плотности (LDL) и остатков хиломикронов, и в удалении клеточного фибронектина.

В данной области техники существует потребность в новых соединениях и способах, которые обеспечивают ингибирование, удаление и/или деградацию определенных внеклеточных белков, которые опосредуют заболевание и/или нарушение у субъекта. Настоящее описание направлено на эту потребность.

СУЩНОСТЬ ОПИСАНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват:



где Ab, CON, линкер, CRBM, k' , h , i , h' и j' определены в другом месте настоящего документа.

Настоящее описание дополнительно представляет фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно рассматриваемое в настоящем документе соединение и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Настоящее описание дополнительно представляет способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, рассматриваемого в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Чертежи иллюстрируют в целом, в качестве примера, но не в качестве ограничения, различные варианты осуществления настоящей заявки.

Используемый в настоящем документе термин «REAG» относится к любому реагенту, содержащему -CON, -Линкер, -CON-Линкер, -Линкер-CON, -CON-Линкер-CON, -CRBM, -CON-CRBM, -Линкер-CRBM, -CON-линкер-CRBM, -линкер-CON-CRBM и/или -CON-линкер-CON-CRBM.

ФИГ. 1 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 2 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 3 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 4 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 5 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 6 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 7 иллюстрирует неограничивающее получение соединения по описанию, содержащего связывающий агент маннозного рецептора.

ФИГ. 8 иллюстрирует неограничивающий препарат полимерного соединения, содержащего вещества, связывающие маннозо-6-фосфатный рецептор.

ФИГ. 9 иллюстрирует неограничивающие примеры групп R^1 и/или R^3 в ASGPRBM.

ФИГ. 10 иллюстрирует неограничивающие примеры групп R^2 в ASGPRBM.

ФИГ. 11A-11B иллюстрируют неограничивающий синтез группы ASGPRBM.

ФИГ. 12A-12C иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез

можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 13A-13L иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 14A-14O иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 15 иллюстрирует неограничивающие схемы синтеза, которые позволяют маркировать (derivatизировать) антитело (помеченное как Ab) азидогруппой.

ФИГ. 16 иллюстрирует неограничивающую схему синтеза, позволяющую метить (derivatизировать) группу CRBM с помощью группы, содержащей напряженный алкин. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления, любое азидосодержащее соединение (такое, как, но не ограничиваясь ими, соединения, показанные на ФИГ. 15) может реагировать с напряженным алкинсодержащим соединением (таким, как, но не ограниченным ими, соединение, показанное на ФИГ. 16), с получением соединения по настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение представляет, в одном аспекте, бифункциональные соединения, которые можно использовать для стимуляции или усиления деградации внеклеточного белка (который может быть, например, циркулирующим белком и/или белком клеточной поверхности, который может быть присоединен или встроен в клеточную мембрану). В некоторых вариантах осуществления, внеклеточный белок опосредует заболевание и/или нарушение у субъекта, и лечение или контроль заболевания и/или нарушения требует деградации, удаления или снижения концентрации внеклеточного белка у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, введение соединения по описанию субъекту удаляет внеклеточный белок и/или снижает концентрацию внеклеточного белка в кровотоке, тем самым вылечивая, облегчая или предотвращая заболевание и/или нарушение у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит антитело, такое как, но не ограниченное ими, моноклональное антитело, которое может связываться с представляющим интерес внеклеточным белком. В других вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению дополнительно содержит другую группу (например, но не ограничиваясь ей, малую молекулу), которая связывается с клеточным рецептором, где связывание приводит к эндоцитозу соединения (и/или

внеклеточного комплекса белок-соединение). Рецепторный связывающий агент и антитело могут быть связаны через линкер, такой как полиэтиленгликоль (PEG), любой другой линкер, описанный в настоящем документе, с регулируемой длиной, или другой линкер, описанный в настоящем документе и содержащий одну или несколько соединительных молекул, которые упоминаются в настоящем документе как CON. Конъюгация антитела с соединительной молекулой может быть осуществлена с использованием любой химии, известной специалисту в данной области техники, такой как, но не ограничиваясь ими, биоконъюгация лизина с использованием активированных эфиров, таких как, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры NHS. Как только комплекс внеклеточный белок-соединение подвергается эндоцитозу, внеклеточный белок в конечном итоге расщепляется, и соединение может деградировать или рециркулировать за пределы клетки.

В некоторых вариантах осуществления, рецептор представляет собой рецептор асиалогликопротеина гепатоцитов (ASGPR). В этом случае, связывающая группа упоминается в настоящем документе как связывающая группа ASGPR или ASGPRBM. Описание не ограничивается рецептором, а скорее рассматривает использование другого рецептора, описанного в настоящем документе, или любого другого эндоцитарного рецептора, известного в данной области техники.

Кроме того, изобретение не ограничивается деградацией, осуществляемой в гепатоцитах. Скорее, в описании рассматривается, что не печеночные клетки в организме демонстрируют определенные рецепторы деградации, и эти рецепторы рассматриваются в настоящем описании.

В одном аспекте, соединения по настоящему изобретению связываются с внеклеточными белками-мишенями и вызывают их удаление из кровотока в организме (и из организма) через печень. Таким образом, соединения по настоящему изобретению используют собственный механизм организма для деградации белков. Не желая быть связанными какой-либо теорией, соединения по настоящему изобретению связываются с определенными рецепторами, расположенными в определенных клетках, таких как, но не ограничиваясь ими, гепатоциты, такие как, но не ограничиваясь ими, ASGPR. Такое связывание запускает деградацию белков-мишеней через эндолизосомальный протеолиз. Следствием этого механизма является снижение уровней внеклеточного белка-мишени в кровотоке. В результате, соответствующие симптомы заболевания ослабляются и/или устраняются у субъекта, которому вводили соединения по настоящему изобретению.

ASGPR имеет функцию очистки десилилированных гликопротеинов с экспонированной не восстанавливающей D-галактозой (Gal) или N-ацетилгалактозамином (GalNac) в качестве концевых групп. ASGPR экспрессируется на уровне около 500000 на гепатоцит и минимально присутствует в других частях тела. Интернализация гликопротеинов-мишеней с помощью ASGPR имеет период полужизни около 3 минут. Заявляемые в настоящем документе бифункциональные соединения селективно связываются с внеклеточным белком через группу антитела соединения, образуя таким образом белковый комплекс. Когда этот белковый комплекс достигает печени, группа

молекулы, связывающая рецептор асиалогликопротеина (ASGPRBM), задействует конечный лизосомальный путь гепатоцитов через ASGPR. Эндосомально связанный ASPGR высвобождает внеклеточный белковый лиганд при pH 5,4, и лиганд удаляется из кровотока гепатоцитами. Однако ASPGR остается доступным для рециркулирования; он избавлен от лизосомной деградации и отпочковывается в рециркулирующие эндосомы. Действительно, его можно рециркулировать примерно до 200 раз со скоростью рециркулирования примерно 15-20 минут, в зависимости от клеточной линии. ASPGR предъявляет очень нестандартные требования к размеру лиганда, наиболее вероятно, достигая диаметра около 70 нм. Для сравнения, пентамер IgM имеет диаметр примерно 20 нм и, таким образом, соответствует требованиям размера лиганда ASPGR.

Описания международных патентных заявок № PCT/US2019/026260, поданной 8 апреля 2019 (и опубликованной как WO 2019/199634 17 октября 2019) и № PCT/US2019/026239, поданной 8 апреля 2019 (и опубликованной как WO 2019/199621 17 октября 2019), полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, использование антител, таких как, но не ограничиваясь ими, моноклональные антитела, в соединениях по настоящему изобретению имеет явные преимущества по сравнению с аналогичными бифункциональными соединениями известного уровня техники.

В одном аспекте, аффинность антитела к его мишени часто находится в диапазоне от пМ до низких нМ, что соответствует особенно сильному связыванию. Напротив, низкомолекулярные белковые связывающие агенты часто имеют аффинность к своим мишеням в диапазоне от нМ до мкМ. Таким образом, ожидается, что антитела будут иметь гораздо более прочное связывание с представляющей интерес молекулярной мишенью.

В другом аспекте, антитела, такие как, но не ограничиваясь ими, моноклональные антитела, очень специфичны в отношении их предполагаемой мишени, что снижает их токсичность из-за взаимодействий вне мишени.

В еще одном аспекте, антитела взаимодействуют с неонатальным Fc рецептором (FcRn), также известным как рецептор Брамбелла. У людей, FcRn регулирует оборот IgG и сывороточного альбумина. FcRn продлевает время полужизни IgG и сывороточного альбумина за счет уменьшения лизосомной деградации в эндотелиальных клетках и клетках, происходящих из костного мозга. IgG, сывороточный альбумин и другие сывороточные белки постоянно интернализуются через пиноцитоз и, по-видимому, деградируют в лизосомах. Однако IgG и сывороточный альбумин связываются с FcRn при слегка кислом pH (<6,5) и рециркулируют на клеточную поверхность, где они высвобождаются при нейтральном pH (>7,0) крови, что позволяет избежать лизосомальной деградации. Интересно, что и FcRn, и ASGPR экспрессируются на гепатоцитах, первичном типе клеток, в которых происходит опосредованная ASGPR деградация. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут связываться с ASGPRBM и при этом избегать опосредованной ASGPR деградации за счет связывания с FcRn.

Спасение соединений по настоящему изобретению с помощью FcRn представляет

несколько терапевтических преимуществ. Как правило, соединения, содержащие низкомолекулярный связывающий партнер циркулирующего белка, деградируют вместе с представляющим интерес циркулирующим белком. Напротив, модифицированные антитела по описанию могут участвовать во множестве циклов связывания белка и таргетирования деградации вследствие их рециркулирования через FcRn. Кроме того, поскольку соединения по описанию могут участвовать в нескольких циклах деградации, их можно вводить в более низких дозах, что является терапевтически выгодным. Кроме того, поскольку период полужизни соединений по настоящему изобретению увеличивается за счет восстановления FcRn, частота их дозирования снижается по сравнению с частотой дозирования, необходимой при использовании соединений, содержащих низкомолекулярный партнер по связыванию циркулирующего белка.

Фактически, содержащие антитела соединения по описанию, обладают преимущественными свойствами не только по сравнению с ранее описанными соединениями, содержащими низкомолекулярный связывающий партнер циркулирующего белка, но также и по сравнению с самими не дериватизированными антителами. Основная функция немодифицированных антител заключается в связывании и нейтрализации своих белковых мишеней - в этой ситуации немодифицированные антитела могут участвовать в одном событии связывания каждое. Напротив, соединения, содержащие антитела по описанию, работают через деградацию белков-мишеней, и некоторая доля этих соединений рециркулируется с помощью FcRn и доступна для участия в другом цикле связывания после события деградации. Таким образом, эти доступные соединения, содержащие антитела по описанию, могут участвовать в полукаталитической деградации белка, чему способствует рециркуляция, опосредованная FcRn.

В качестве дополнительного преимущества, настоящее изобретение позволяет эффективно создавать новые соединения, содержащие антитела, в которых ASGPRBM присоединяют к любому выбранному антителу (без необходимости изменять аминокислотную последовательность этих антител и/или тщательно проверять влияние эти аминокислотных изменений при связывании FcRn, связывании белка и высвобождении белка). Эта простота синтеза позволяет исследовать деградацию различных белков-мишеней. В некоторых вариантах осуществления, использование этого способа является менее дорогостоящим, чем традиционные методы модификации антител. В некоторых вариантах осуществления, менее частая схема дозирования соединений, содержащих антитела по описанию (по сравнению с другими видами терапии антителами), снижает общую стоимость терапии, снижая финансовое бремя страховых компаний и пациентов.

В соответствии с настоящим изобретением, могут быть использованы обычные химические синтетические и фармацевтические способы составления, а также методы фармакологии, молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК, известные специалистам в данной области техники. Такие методики хорошо известны и подробно описаны в литературе.

Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления

описанного объекта изобретения, примеры которых частично проиллюстрированы на прилагаемых чертежах. Хотя описанный объект изобретения будет описан вместе с перечисленными пунктами формулы изобретения, следует понимать, что приведенный в качестве примера объект изобретения не предназначен для ограничения формулы изобретения описанным объектом изобретения.

В этом документе значения, выраженные в формате диапазона, должны интерпретироваться гибким образом, чтобы включать не только числовые значения, явно указанные в качестве пределов диапазона, но также включать все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые этим диапазоном, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон читались явно. Например, диапазон от «примерно 0,1% до примерно 5%» или «от примерно 0,1% до 5%» следует интерпретировать как включающий не только от примерно 0,1% до примерно 5%, но также и отдельные значения (*например*, 1%, 2%, 3% и 4%) и поддиапазоны (*например*, от 0,1% до 0,5%, от 1,1% до 2,2%, от 3,3% до 4,4%) в пределах указанного диапазона. Утверждение «от X до Y» имеет то же значение, что и «от примерно X до примерно Y», если не указано иное. Аналогично, утверждение «примерно X, Y или примерно Z» имеет то же значение, что и «примерно X, примерно Y или примерно Z», если не указано иное.

В способах, описанных в настоящем документе, действия могут выполняться в любом порядке, за исключением случаев, когда явно проговаривается временная или операционная последовательность. Кроме того, указанные действия могут выполняться одновременно, если в явной формулировке формулы изобретения не указано, что они должны выполняться по отдельности. Например, заявленное действие по выполнению X и заявленное действие по выполнению Y могут выполняться одновременно в рамках одной операции, и полученный процесс попадет в буквальный объем заявленного процесса.

Определения

Используемый в настоящем документе термин «примерно» может допускать степень вариабельности значения или диапазона, например, в пределах 10%, в пределах 5% или в пределах 1% от установленного значения или от указанного предела диапазона, и включает точное указанное значение или диапазон.

В этом документе термины «a», «an» или «the» используются для включения одного или более чем одного, если из контекста явно не следует иное. Термин «или» используется для обозначения неисключительного «или», если не указано иное. Утверждение «по меньшей мере, один из A и B» или «по меньшей мере, один из A или B» имеет то же значение, что и «A, B или A и B». Кроме того, следует понимать, что фразеология или терминология, используемые в настоящем документе и не определенные иначе, предназначены только для целей описания, а не для ограничения. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения документа и не должно интерпретироваться как ограничивающее; информация, относящаяся к заголовку раздела, может находиться как внутри, так и за пределами этого конкретного раздела. Все публикации, патенты и патентные документы, упомянутые в этом документе, полностью

включены в него посредством ссылки, как если бы они были включены в качестве ссылки по отдельности.

Термин «аномальный», когда он используется в контексте организмов, тканей, клеток или их компонентов, относится к тем организмам, тканям, клеткам или их компонентам, которые отличаются, по меньшей мере, одной наблюдаемой или обнаруживаемой характеристикой (*например*, возрастом, лечением, временем суток и так далее) из тех организмов, тканей, клеток или их компонентов, которые проявляют «нормальную» (ожидаемую) соответствующую характеристику. Характеристики, которые являются нормальными или ожидаемыми для одного типа клеток или тканей, могут быть ненормальными для другого типа клеток или тканей.

Используемый в настоящем документе термин «ацил» относится к группе, содержащей карбонильную группу, где группа связана через атом углерода карбонила. Атом углерода карбонила связан с водородом, образующим «формильную» группу, или связан с другим атомом углерода, который может быть частью алкильной, арильной, аралкилциклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклической, гетероциклилалкильной, гетероарильной, гетероарилалкильной группы или подобной. Ацильная группа может включать от 0 до примерно 12, от 0 до примерно 20 или от 0 до примерно 40 дополнительных атомов углерода, связанных с карбонильной группой. Ацильная группа может включать двойные или тройные связи в значении, данном в настоящем документе. Акрилоильная группа является примером ацильной группы. Ацильная группа может также включать гетероатомы в значении, данном в настоящем документе. Никотиноильная группа (пиридил-3-карбонил) является примером ацильной группы в значении, данном в настоящем документе. Другие примеры включают ацетильную, бензоильную, фенилацетильную, пиридилацетильную, циннамоильную и акрилоильную группы и подобные. Когда группа, содержащая атом углерода, который связан с атомом углерода карбонила, содержит галоген, группу называют «галогенацильной». Примером является трифторацетильная группа.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью и циклоалкильным группам, содержащим от 1 до 40 атомов углерода, от 1 до примерно 20 атомов углерода, от 1 до 12 атомов углерода или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильных групп с прямой цепью включают группы с 1-8 атомами углерода, такие как метильная, этильная, н-пропильная, н-бутильная, н-пентильная, н-гексильная, н-гептильная и н-октильная группы. Примеры разветвленных алкильных групп включают, но не ограничены ими, изопропильные, изобутильные, втор-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, изопентильные и 2,2-диметилпропильные группы. Используемый в настоящем документе термин «алкил» охватывает н-алкильные, изоалкильные и антеизоалкильные группы, а также другие формы алкила с разветвленной цепью. Типовые замещенные алкильные группы могут быть замещены один или несколько раз любой из перечисленных в настоящем документе групп, например, amino, гидроксильной, циано, карбокси, нитро, тио,

алкокси и галогеном.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью и циклическим алкильным группам, как определено в настоящем документе, за исключением того, что между двумя атомами углерода существует, по меньшей мере, одна двойная связь. Таким образом, алкенильные группы имеют от 2 до 40 атомов углерода, или от 2 до примерно 20 атомов углерода, или от 2 до 12 атомов углерода, или, в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 8 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, винил, $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил и гексадиенил, среди прочих.

Термин «алкокси», используемый в настоящем документе, относится к атому кислорода, соединенному с алкильной группой, включая циклоалкильную группу, как определено в настоящем документе. Примеры линейных алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси и подобные. Примеры разветвленных алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, изопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, изопентилокси, изогексилокси и подобные. Примеры циклического алкокси включают, но не ограничены ими, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси и подобные. Алкоксигруппа может включать от примерно 1 до примерно 12, от примерно 1 до примерно 20 или от примерно 1 до примерно 40 атомов углерода, связанных с атомом кислорода, и может дополнительно включать двойные или тройные связи, и также может включать гетероатомы. Например, аллилоксигруппа или метоксиэтоксигруппа также представляет собой алкоксигруппу в значении, данном в настоящем документе, как и метилendiоксигруппа в контексте, где два соседних атома в структуре замещены ей.

Термин «алкинил», используемый в настоящем документе, относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью, за исключением того, что между двумя атомами углерода существует, по меньшей мере, одна тройная связь. Таким образом, алкинильные группы имеют от 2 до 40 атомов углерода, от 2 до примерно 20 атомов углерода или от 2 до 12 атомов углерода или, в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 8 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, среди прочих.

Используемый в настоящем документе термин «амин» относится к первичным, вторичным и третичным аминам, имеющим, *например*, формулу $\text{N}(\text{группа})_3$, где каждая группа может независимо представлять собой H или не-H, такие как алкил, арил и подобные. Амины включают, но не ограничены ими, $-\text{RNH}_2$, например, алкиламины, ариламины, алкилариламины; R_2NH , где каждый R выбран независимо, например, диалкиламины, диариламины, аралкиламины, гетероциклиламины и подобные; и R_3N , где каждый R выбран независимо, такие как триалкиламины, диалкилариламины, алкилдиариламины, триариламины и подобные. Термин «амин» также включает ионы аммония, используемые в настоящем документе.

Термин «вариант аминокислотной последовательности» относится к полипептидам, имеющим аминокислотные последовательности, которые в некоторой степени отличаются от полипептида с нативной последовательностью. Обычно варианты аминокислотной последовательности обладают, по меньшей мере, примерно 70% гомологией, по меньшей мере, примерно 80% гомологией, по меньшей мере, примерно 90% гомологией или, по меньшей мере, примерно 95% гомологией с нативным полипептидом. Варианты аминокислотной последовательности содержат замены, делеции и/или вставки в определенных положениях аминокислотной последовательности нативной аминокислотной последовательности.

Термин «аминогруппа», используемый в настоящем документе, относится к заместителю в форме -NH_2 , -NHR , -NR_2 , -NR_3^+ , где каждый R выбран независимо, и к протонированным формам каждого из них, за исключением -NR_3^+ , который не может быть протонирован. Соответственно, любое соединение, замещенное аминогруппой, можно рассматривать как амин. «Аминогруппа» в данном значении может представлять собой первичную, вторичную, третичную или четвертичную аминогруппу. Группа «алкиламино» включает моноалкиламино, диалкиламино и триалкиламино.

Термин «аминоалкил», используемый в настоящем документе, относится к амину, связанному с алкильной группой, как определено в настоящем документе. Аминогруппа может находиться в любом подходящем положении в алкильной цепи, например, на конце алкильной цепи или в любом месте алкильной цепи.

Термин «антитело», используемый в настоящем документе, относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с антигеном. Антитела могут представлять собой интактные иммуноглобулины, полученные из природных источников или из рекомбинантных источников, и могут представлять собой иммунореактивные части интактных иммуноглобулинов. Антитела обычно представляют собой тетрамеры молекул иммуноглобулинов. Антитела по настоящему изобретению могут существовать в различных формах, включая, например, поликлональные антитела, моноклональные антитела, Fv, Fab и F(ab)_2 , а также одноцепочечные антитела и гуманизированные антитела (Harlow *et al.*, 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow *et al.*, 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird *et al.*, 1988, Science 242:423-426).

Термин «фрагмент антитела» относится к части интактного антитела и относится к определяющим антиген вариабельным областям интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничены ими, фрагменты Fab, Fab', F(ab')_2 и Fv, линейные антитела, антитела scFv, однодоменные антитела, такие как sdAb (либо VL, либо VH), такие как антитела верблюдовых (Riechmann, 1999, J. Immunol. Meth. 231:25-38), домены VHH верблюдовых, состоящие либо из домена VL, либо из домена VH, которые демонстрируют достаточную аффинность к мишени, и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител, таких как двухвалентный фрагмент, содержащий два

Fab фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области, и выделенную определяющую комплементарность область (CDR) или другие связывающие эпитоп фрагменты антитела. Антигенсвязывающий фрагмент также может быть включен в однодоменные антитела, макситела, минитела, нанотела, интратела, диатела, триантела, тетратела, v-NAR и bis-scFv (см., *например*, Hollinger & Hudson, 2005, Nature Biotech. 23:1126-1136). Антигенсвязывающие фрагменты также могут быть привиты в каркасы на основе полипептидов, таких как фибронектин типа III (Fn3) (патент США №: 6,703,199, в котором описаны минитела полипептида фибронектина). Фрагмент антитела также включает антитело человека, или гуманизированное антитело, или часть антитела человека или гуманизированного антитела.

Используемый в настоящем документе термин «антиген» или «Ag» определяется как молекула, вызывающая иммунный ответ. Этот иммунный ответ может включать либо продуцирование антител, либо активацию специфических иммунологически компетентных клеток, либо и то, и другое. Специалисту в данной области техники понятно, что любая макромолекула, включая практически все белки или пептиды, может служить антигеном. Кроме того, антигены могут быть получены из рекомбинантной или геномной ДНК. Специалист в данной области поймет, что любая ДНК, которая содержит нуклеотидную последовательность или частичную нуклеотидную последовательность, кодирующую белок, который вызывает иммунный ответ, следовательно, кодирует «антиген», как этот термин используется в настоящем документе. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что антиген необязательно должен кодироваться исключительно полноразмерной нуклеотидной последовательностью гена. Совершенно очевидно, что настоящее изобретение включает, но не ограничено ими, использование частичных нуклеотидных последовательностей более чем одного гена, и что эти нуклеотидные последовательности расположены в различных комбинациях для индукции желаемого иммунного ответа. Более того, специалист в данной области техники поймет, что антиген вообще не обязательно должен кодироваться «геном». Очевидно, что антиген может быть синтезирован или получен из биологического образца. Такой биологический образец может включать, но не ограничиваться ими, образец ткани, образец опухоли, клетку или биологическую жидкость.

Используемый в настоящем документе термин «аралкил» относится к алкильным группам, как определено в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы заменена связью с арильной группой, как определено в настоящем документе. Типовые аралкильные группы включают бензильную и фенилэтильную группы и конденсированные (циклоалкиларил)алкильные группы, такие как 4-этилинданил. Аралкенильные группы представляют собой алкенильные группы, как определено в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы заменена связью с арильной группой, как определено в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые не содержат гетероатомы в кольце.

Таким образом, арильные группы включают, но не ограничены ими, фенильную, азуленильную, гепталенильную, бифенильную, индаценильную, флуоренильную, фенантренильную, трифениленильную, пиренильную, нафтаценильную, хризенильную, бифениленильную, антраценильную и нафтильную группы. В некоторых вариантах осуществления, арильные группы содержат от примерно 6 до примерно 14 атомов углерода в кольцевых частях групп. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными, как определено в настоящем документе. Типовые замещенные арильные группы могут быть монозамещены или замещены более одного раза, например, но не ограничиваясь ими, фенильная группа, замещенная в любом одном или нескольких из 2-, 3-, 4-, 5- или 6-положений фенильного кольца или нафтильной группы, замещенной в любом одном или нескольких положениях от 2 до 8.

Используемый в настоящем документе термин «группа, связывающая рецептор асиалогликопротеина» или «ASGPRBM» относится к группе, которая способна связываться, по меньшей мере, с одним рецептором асиалогликопротеина гепатоцитов на поверхности клетки, такой как, но не ограничиваясь ими, гепатоциты. Как только ASGPRBM и любая дополнительная группа, к которой он присоединен, связываются с рецептором на поверхности гепатоцита, молекула, содержащая ASGPRBM, попадает в гепатоцит посредством механизма фагоцитоза, при котором молекула, по меньшей мере, частично разрушается посредством лизосомальной деградации.

Используемый в настоящем документе термин «C₆₋₁₀ - C₆₋₁₀ биарил» означает C₆₋₁₀ арильную группу, ковалентно связанную через одинарную связь с другой C₆₋₁₀ арильной группой. Арильная группа C₆₋₁₀ может представлять собой любую из подходящих арильных групп, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры C₆₋₁₀ - C₆₋₁₀ биарила включают бифенил и бинафтил.

Термин «кодирующая последовательность», используемый в данном документе, означает последовательность нуклеиновой кислоты или ее комплемента, или ее части, которая может быть транскрибирована и/или транслирована с образованием мРНК и/или полипептида или его фрагмента. Кодированные последовательности включают экзоны в геномной ДНК или незрелые первичные транскрипты РНК, которые соединяются вместе биохимическим механизмом клетки для получения зрелой мРНК. Антисмысловая цепь является комплементом такой нуклеиновой кислоты, и из нее можно вывести кодирующую последовательность. Напротив, термин «некодирующая последовательность», используемый в настоящем документе, означает последовательность нуклеиновой кислоты или ее комплемента, или ее части, которая не транслируется в аминокислоту *in vivo* или в которой тРНК не взаимодействует с образованием или попытаться разместить аминокислоту. Некодирующие последовательности включают как интронные последовательности в геномной ДНК или транскриптах незрелых первичных РНК, так и ассоциированные с генами последовательности, такие как промоторы, энхансеры, сайленсеры и подобные.

Используемые в настоящем документе термины «комплементарный» или

«комплементарность» используются в отношении полинуклеотидов (*т.е.* последовательности нуклеотидов), связанных правилами спаривания оснований. Например, последовательность «А-Г-Т» комплементарна последовательности «Т-С-А». Комплементарность может быть «частичной», при которой только некоторые основания нуклеиновых кислот совпадают в соответствии с правилами спаривания оснований. Или между нуклеиновыми кислотами может быть «полная» или «тотальная» комплементарность. Степень комплементарности между цепями нуклеиновых кислот оказывает существенное влияние на эффективность и силу гибридизации между цепями нуклеиновых кислот. Это имеет особое значение в реакциях амплификации, а также в способах обнаружения, зависящих от связывания между нуклеиновыми кислотами.

Используемый в настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси, по меньшей мере, одного описанного в настоящем документе соединения с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Используемые в настоящем документе термины «консервативная вариация» или «консервативная замена» относятся к замене аминокислотного остатка другим биологически сходным остатком. Консервативные вариации или замены вряд ли изменят форму пептидной цепи. Примеры консервативных вариаций или замен включают замену одного гидрофобного остатка, такого как изолейцин, валин, лейцин или метионин, на другой, или замену одного полярного остатка на другой, например замену аргинина на лизин, глутаминовой кислоты на аспарагиновую кислоту или глутамин на аспарагин.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к циклическим алкильным группам, таким как, но не ограничиваясь ими, циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная, циклогексильная, циклогептильная и циклооктильная группы. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильная группа может иметь от 3 до примерно 8-12 членов в кольце, тогда как в других вариантах осуществления число атомов углерода в кольце составляет от 3 до 4, 5, 6 или 7. Циклоалкильные группы дополнительно включают полициклические циклоалкильные группы, такие как, но не ограниченные ими, норборнильная, адамантильная, борнильная, камфенильная, изокамфенильная и каренильная группы, а также конденсированные кольца, такие как, но не ограниченные ими, декалинил и подобные. Циклоалкильные группы также включают кольца, которые замещены алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, как определено в настоящем документе. Типовые замещенные циклоалкильные группы могут быть монозамещены или замещены более одного раза, например, но не ограничиваясь ими, 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5- или 2,6-дизамещенные циклогексильные группы или моно-, ди- или тризамещенные норборнильные или циклогептильные группы, которые могут быть замещены, например, амино-, гидроксид-, циано-, карбокси-, нитро-, тио-, алкокси- и

галогеновыми группами. Термин «циклоалкенил» сам по себе или в комбинации обозначает циклическую алкенильную группу.

«Заболевание» представляет собой состояние здоровья животного, при котором животное не может поддерживать гомеостаз, и при котором, если болезнь не улучшается, то состояние здоровья животного продолжает ухудшаться.

Напротив, «нарушение» у животного представляет собой состояние здоровья, при котором животное способно поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья животного менее благоприятно, чем оно было бы при отсутствии нарушения. При отсутствии лечения, нарушение не обязательно приводит к дальнейшему ухудшению состояния здоровья животного.

Заболевание или нарушение «облегчается», если снижается тяжесть симптома заболевания или нарушения, частота, с которой пациент испытывает такой симптом, или и то, и другое.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники с помощью стандартных экспериментов.

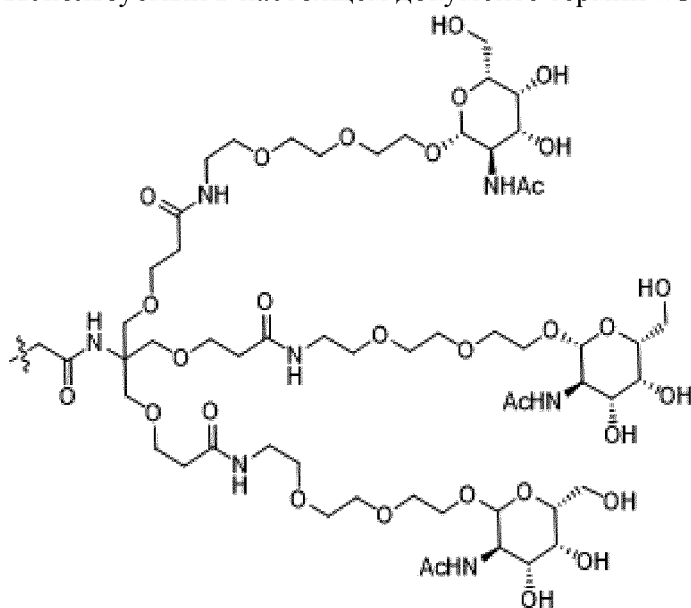
Используемый в настоящем документе термин «эффективность» относится к максимальному эффекту ($E_{\max}$), достигаемому в рамках анализа.

«Кодирование» относится к неотъемлемому свойству определенных последовательностей нуклеотидов в полинуклеотиде, таком как ген, кДНК или мРНК, служить в качестве матрицы для синтеза других полимеров и макромолекул в биологических процессах, имеющих определенную последовательность нуклеотидов (*т.е.* рРНК, тРНК и мРНК) или определенной последовательности аминокислот и вытекающих из этого биологических свойств. Таким образом, ген кодирует белок, если транскрипция и трансляция мРНК, соответствующей этому гену, приводит к образованию белка в клетке или другой биологической системе. И кодирующую цепь, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и обычно приводится в перечнях последовательностей, и некодирующую цепь, используемую в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, можно отнести к кодирующей белок или другой продукт этого гена или кДНК.

Используемый в настоящем документе термин «фрагмент» применительно к нуклеиновой кислоте относится к последовательности более крупной нуклеиновой кислоты. «Фрагмент» нуклеиновой кислоты может иметь длину, по меньшей мере, примерно 15 нуклеотидов; например, по меньшей мере, от примерно 50 нуклеотидов до примерно 100 нуклеотидов; по меньшей мере, от примерно 100 до примерно 500

нуклеотидов, по меньшей мере, от примерно 500 до примерно 1000 нуклеотидов; по меньшей мере, от примерно 1000 нуклеотидов до примерно 1500 нуклеотидов; от примерно 1500 нуклеотидов до примерно 2500 нуклеотидов; или примерно 2500 нуклеотидов (и любое целое число между ними). Используемый в настоящем документе термин «фрагмент» применительно к белку или пептиду относится к подпоследовательности более крупного белка или пептида. «Фрагмент» белка или пептида может иметь длину, по меньшей мере, примерно 20 аминокислот; например, длину, по меньшей мере, примерно 50 аминокислот; по меньшей мере, примерно 100 аминокислот в длину; по меньшей мере, примерно 200 аминокислот в длину; по меньшей мере, примерно 300 аминокислот в длину; или, по меньшей мере, примерно 400 аминокислот в длину (и любое целое число между ними).

Используемый в настоящем документе термин «GN3» относится к группе



Термины «гало», «галоген» или «галогенид», используемые в настоящем документе, сами по себе или как группа другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода.

Термин «галогеналкильная» группа, используемый в настоящем описании, включает моногалогеналкильные группы, полигалогеналкильные группы, в которых все атомы галогена могут быть одинаковыми или разными, и пергалогеналкильные группы, в которых все атомы водорода заменены атомами галогена, такими как фтор. Примеры галогеналкила включают трифторметил, 1,1-дихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,3-дибром-3,3-дифторпропил, перфторбутил и подобные.

Используемый в настоящем документе термин «антитело с тяжелой цепью» или «антитела с тяжелой цепью» включает молекулы иммуноглобулина, полученные из видов верблюдовых, либо путем иммунизации антигеном и последующего выделения сыворотки, либо путем клонирования и экспрессии последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих такие антитела. Термин «антитело с тяжелой цепью» или «антитела с тяжелой цепью» дополнительно включает молекулы иммуноглобулина, выделенные от животного с

болезнью тяжелых цепей, или полученные путем клонирования и экспрессии генов V_H (иммуноглобулина с варибельной тяжелой цепью) у животного.

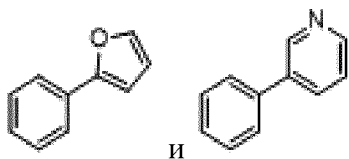
Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматическим кольцевым соединениям, содержащим 5 или более членов в кольце, из которых один или несколько представляют собой гетероатом, такой как, но не ограниченный ими, N, O и S; например, гетероарильные кольца могут иметь от 5 до примерно 8-12 членов в кольце. Гетероарильная группа представляет собой разновидность гетероциклической группы, которая обладает ароматической электронной структурой. Гетероарильная группа, обозначенная как C_2 -гетероарил, может представлять собой 5-кольцо с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-кольцо с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и так далее. Подобным образом C_4 -гетероарил может представлять собой 5-кольцо с одним гетероатомом, 6-кольцо с двумя гетероатомами и так далее. Сумма атомов углерода плюс количество гетероатомов равна общему количеству атомов в кольце. Гетероарильные группы включают, но не ограничены ими, такие группы, как пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридинил, тиофенил, бензотиофенил, бензофуранил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, азабензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, имидазопиридинил, изоксазолпиридинил, тианафталинил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Гетероарильные группы могут быть незамещенными или могут быть замещены группами, как обсуждается в настоящем документе. Типовые замещенные гетероарильные группы могут быть замещены один или несколько раз группами, такими как перечислены в настоящем документе.

Дополнительные примеры арильных и гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, фенил, бифенил, инденил, нафтил (1-нафтил, 2-нафтил), N-гидрокситетразолил, N-гидрокситриазолил, N-гидроксиимидазолил, антраценил (1-антраценил, 2-антраценил, 3-антраценил), тиофенил (2-тиенил, 3-тиенил), фурил (2-фурил, 3-фурил), индолил, оксадиазолил, изоксазолил, хиназолинил, флуоренил, ксантилил, изоинданил, бензгидрил, акридинил, тиазолил, пирролил (2-пирролил), пиразолил (3-пиразолил), имидазолил (1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), триазолил (1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-3-ил), оксазолил (2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), тиазолил (2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), пиридил (2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил), пиразинил, пиридазинил (3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил), хинолил (2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил) нолил, 7-хинолил, 8-хинолил), изохинолил (1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 7-изохинолил, 8-изохинолил), бензо[b]фуранил (2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил, 4-бензо[b]фуранил, 5-бензо[b]фуранил, 6-бензо[b]фуранил, 7-бензо[b]фуранил), 2,3-дигидро-бензо[b]фуранил (2-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 3-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 4-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 5-

(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 6-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 7-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), бензо[b]тиофенил (2-бензо[b]тиофенил, 3-бензо[b]тиофенил, 4-бензо[b]тиофенил, 5-бензо[b]тиофенил, 6-бензо[b]тиофенил, 7-бензо[b]тиофенил), 2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил, (2-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 3-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 4-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 5-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 6-(2,3-дигидробензо[b]тиофенил), 7-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), индолил (1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 4-индолил, 5-индолил, 6-индолил, 7-индолил), индазол (1-индазолил, 3-индазолил, 4-индазолил, 5-индазолил, 6-индазолил, 7-индазолил), бензимидазолил (1-бензимидазолил, 2-бензимидазолил, 4-бензимидазолил, 5-бензимидазолил, 6-бензимидазолил, 7-бензимидазолил, 8-бензимидазолил), бензоксазолил (1-бензоксазолил, 2-бензоксазолил), бензотиазолил (1-бензотиазолил, 2-бензотиазолил, 4-бензотиазолил, 5-бензотиазолил, 6-бензотиазолил, 7-бензотиазолил), карбазолил (1-карбазолил, 2-карбазолил, 3-карбазолил, 4-карбазолил), 5Н-дибенз[b, f]азепин (5Н-дибенз[b, f]азепин-1-ил, 5Н-дибенз[b, f]азепин-2-ил, 5Н-дибенз[b, f]азепин-3-ил, 5Н-дибенз[b, f]азепин-3-ил, 5Н-дибенз[b, f]азепин-4-ил, 5Н-дибенз[b, f]азепин-5-ил), 10,11d-игидро-5Н-дибенз[b, f]азепин (10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-1-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-2-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-3-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-4-ил, 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b, f]азепин-5-ил) и подобные.

Термин «гетероарилалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильным группам, как определено в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы заменена связью с гетероарильной группой, как определено в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «C₆₋₁₀-5-6-членный гетеробиарил» означает C₆₋₁₀ арильную группу, ковалентно связанную простой связью с 5- или 6-членной гетероарильной группой. C₆₋₁₀ арильная группа и 5-6-членная гетероарильная группа могут представлять собой любую из подходящих арильных и гетероарильных групп, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры C₆₋₁₀-5-6-членного гетеробиарила включают:



Когда C₆₋₁₀-5-6-членный гетеробиарил указан в качестве заместителя (*например*, как группа «R»), C₆₋₁₀-5-6-членный гетеробиарил связан с остальной частью молекулы через C₆₋₁₀ группу.

Используемый в настоящем документе термин «5-6-членный C₆₋₁₀-гетеробиарил» является таким же, как C₆₋₁₀-5-6-членный гетеробиарил, за исключением того, что когда указан 5-6-членный C₆₋₁₀-гетеробиарил в качестве заместителя (*например*, в качестве группы «R») 5-6-членный C₆₋₁₀-гетеробиарил связан с остальной частью молекулы через 5-6-членный гетероарильный фрагмент.

Термин «гетероциклил», используемый в настоящем документе, относится к ароматическим и не ароматическим кольцевым соединениям, содержащим три или более членов в кольце, один или несколько из которых являются гетероатомами, такими как, но не ограничиваясь ими, N, O и S. Таким образом, гетероциклил может быть циклогетероалкилом или гетероарилом, или, если полициклический, любой их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильные группы содержат от 3 до примерно 20 членов в кольце, тогда как другие такие группы содержат от 3 до примерно 15 членов в кольце. Гетероциклильная группа, обозначенная как C₂-гетероциклил, может представлять собой 5-кольцо с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-кольцо с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и так далее. Точно так же C₄-гетероциклил может представлять собой 5-кольцо с одним гетероатомом, 6-кольцо с двумя гетероатомами и так далее. Количество атомов углерода плюс количество гетероатомов равно общему количеству атомов в кольце. Гетероциклильное кольцо может также включать одну или несколько двойных связей. Гетероарильное кольцо представляет собой вариант гетероциклильной группы. Фраза «гетероциклильная группа» включает конденсированные кольцевые соединения, в том числе такие, которые включают конденсированные ароматические и неароматические группы. Например, и диоксоланильное кольцо, и бенздиоксоланильная кольцевая система (метилendiоксифенильная кольцевая система) являются гетероциклильными группами в соответствии с приведенным в настоящем документе значением. Фраза также включает полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такой как, но не ограничиваясь этим, хинуклидил. Гетероциклильные группы могут быть незамещенными или могут быть замещены, как обсуждается в настоящем документе. Гетероциклильные группы включают, но не ограничены ими, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридинил, тиофенил, бензотиофенил, бензофуранил, дигидробензофуранил, индолил, дигидроиндолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, азабензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, имидазопиридинил, изоксазолпиридинил, тианафталинил, пуридил, ксантидил, аденидил, гуанидил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Типовые замещенные гетероциклильные группы могут быть монозамещены или замещены более одного раза, такие как, но не ограничиваясь ими, пиперидинильные или хинолинильные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными группами, такими как перечислены в настоящем документе.

Термин «гетероциклилалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильным группам, как определено в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы, как определено в настоящем документе, заменена связью с гетероциклильной группой, как определено в настоящем документе. Типовые гетероциклильные алкильные группы включают, но не ограничены ими, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

Термин «иммуноглобулин» или «Ig», используемый в настоящем документе, определяется как класс белков, которые функционируют как антитела. Антитела, экспрессируемые В-клетками, иногда называют BCR (В-клеточный рецептор) или антигенный рецептор. В этот класс белков входят пять членов: IgA, IgG, IgM, IgD и IgE. IgA является первичным антителом, которое присутствует в выделениях организма, таких как слюна, слезы, грудное молоко, желудочно-кишечные выделения и выделения слизи дыхательных и мочеполовых путей. IgG является наиболее распространенным циркулирующим антителом. IgM является основным иммуноглобулином, продуцируемым при первичном иммунном ответе у большинства субъектов. Это наиболее эффективный иммуноглобулин в агглютинации, фиксации комплемента и других ответах антител, и он важен для защиты от бактерий и вирусов. IgD представляет собой иммуноглобулин, который не имеет известной функции антитела, но может служить антигенным рецептором. IgE представляет собой иммуноглобулин, который опосредует немедленную гиперчувствительность, вызывая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при воздействии аллергена.

Используемый в настоящем документе термин «независимо выбранный из» относится к указанным группам, являющимся одинаковыми, разными или их смесью, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, в соответствии с этим определением фраза « X^1 , X^2 и X^3 независимо выбраны из инертных газов» будет включать сценарий, в котором, например, X^1 , X^2 и X^3 являются одинаковыми, где X^1 , X^2 и X^3 все разные, где X^1 и X^2 одинаковы, но X^3 отличается, и другие аналогичные перестановки.

«Индукцибельный» промотор представляет собой нуклеотидную последовательность, которая при функциональном соединении с полинуклеотидом, кодирующим или определяющим продукт гена, вызывает образование продукта гена в клетке по существу только тогда, когда в клетке присутствует индуктор, соответствующий промотору.

«Выделенный» означает измененный или изъятый из естественного состояния. Например, нуклеиновая кислота или полипептид, в природе присутствующие в живом организме, не являются «выделенными», но те же нуклеиновые кислоты или полипептиды, частично или полностью отделенные от сосуществующих материалов в их природном состоянии, являются «выделенными». Выделенная нуклеиновая кислота или белок могут существовать в по существу очищенной форме или могут существовать в не нативной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

Под термином «модулирующий», как он используется в настоящем документе, подразумевается опосредование обнаруживаемого повышения или снижения активности и/или уровня мРНК, полипептида или ответа у субъекта по сравнению с активностью и/или уровнем мРНК, полипептида или ответа у субъекта в отсутствие лечения или соединения и/или по сравнению с активностью и/или уровнем мРНК, полипептида или ответа у идентичного во всем остальном, но не получавшего лечения субъекта. Термин включает активацию, ингибирование и/или иное воздействие на нативный сигнал или ответ, тем

самым опосредуя полезный терапевтический ответ у субъекта, предпочтительно у человека.

Термин «одновалентный» относится к заместителю, соединенному простой связью с замещенной молекулой. Когда заместитель является одновалентным, как, например, F или Cl, он связан с замещаемым атомом одинарной связью.

Используемый в настоящем документе термин «органическая группа» относится к любой углеродсодержащей функциональной группе. Примеры могут включать кислородсодержащую группу, такую как алкоксигруппа, арилоксигруппа, аралкилоксигруппа, оксо(карбонильная) группа; карбоксильная группа, включающая карбоновую кислоту, карбоксилат и сложный эфир карбоксилата; серосодержащая группа, такая как алкил- и арилсульфидная группа; и другие группы, содержащие гетероатом. Неограничивающие примеры органических групп включают OR, OOR, OC(O)N(R)₂, CN, CF₃, OCF₃, R, C(O), метилendiокси, этилендиокси, N(R)₂, SR, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, SO₃R, C(O)R, C(O)C(O)R, C(O)CH₂C(O)R, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, C(S)N(R)₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(O)R, (CH₂)₀₋₂N(R)N(R)₂, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, N(R)N(R)CON(R)₂, N(R)SO₂R, N(R)SO₂N(R)₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, N(R)C(O)N(R)₂, N(R)C(S)N(R)₂, N(COR)COR, N(OR)R, C(=NH)N(R)₂, C(O)N(OR)R, C(=NOR)R и замещенный или незамещенный (C₁-C₁₀₀)гидрокарбил, где R может быть водородом (в примерах, которые включают другие атомы углерода) или углеродсодержащей группой, и где углеродсодержащая группа может быть замещенной или незамещенной.

Термины «пациент», «субъект» или «индивидуум» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому животному или его клеткам, как *in vitro*, так и *in situ*, поддающимся описанным в настоящем документе способам. В неограничивающем варианте осуществления, пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, *т.е.* материал может вводиться индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействуя вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли вводимых соединений, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты или основания, органические кислоты или основания, их сольваты, гидраты или клатраты.

Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную (включая сульфат и гидросульфат) и фосфорную кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Соответствующие

органические кислоты могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, малоновую, сахариную, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую, 4-гидроксibenзойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, трифторметансульфоновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, п-толуолсульфоновую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β -гидроксимасляную, салициловую, галактаровую и галактуроновую кислоты.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли аммония, соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N, N'-дibenзилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены из соответствующего соединения взаимодействием, например, соответствующей кислоты или основания с соединением.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке соединения, описанного в настоящем документе, внутри пациента или к пациенту, так что он может выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие соединения переносят или транспортируют из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава, включая соединение, описанное в настоящем документе, и не должен наносить вред пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-

активные вещества; альгиновую кислоту; апиrogenную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, и агенты, замедляющие всасывание, и подобные, которые совместимы с активностью соединений, описанных в настоящем документе, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в настоящем документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые с описанными в настоящем документе способами или соединениями, известны в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «полипептид» относится к полимеру, состоящему из аминокислотных остатков, родственных встречающихся в природе структурных вариантов и их синтетических аналогов не природного происхождения, связанных пептидными связями. Синтетические полипептиды могут быть синтезированы, например, с использованием автоматического синтезатора полипептидов. Используемый в настоящем документе термин «белок» обычно относится к крупным полипептидам. Используемый в настоящем документе термин «пептид» обычно относится к коротким полипептидам. Для обозначения полипептидных последовательностей в настоящем описании используются общепринятые обозначения: левый конец полипептидной последовательности представляет собой amino конец, и правый конец полипептидной последовательности представляет собой карбоксильный конец.

Используемый в настоящем документе термин «эффективность» относится к дозе, необходимой для получения половины максимального ответа (ED_{50}).

Используемый в настоящем документе термин «REAG» относится к любому реагенту, содержащему -CON, -Линкер, -CON-Линкер, -Линкер-CON, -CON-Линкер-CON, -CRBM, -CON-CRBM, -Линкер-CRBM, -CON-линкер-CRBM, -линкер-CON-CRBM и/или -CON-линкер-CON-CRBM. Как описано в настоящем документе, REAG взаимодействует с белковым связывающим агентом, чтобы включить белковый связывающий агент в соединение по настоящему изобретению или его фрагмент, его производное или его промежуточное соединение.

Термин «комнатная температура», используемый в настоящем документе, относится к температуре примерно от 15°C до 28°C.

Под термином «специфически связывается», как он используется в настоящем документе в отношении антитела, подразумевается антитело, которое распознает специфический антиген, но по существу не распознает или не связывает другие молекулы

в образце. Например, антитело, которое специфически связывается с антигеном одного вида, может также связываться с этим антигеном одного или нескольких видов. Но такая межвидовая реактивность сама по себе не меняет классификации антитела как специфического. В другом примере, антитело, которое специфически связывается с антигеном, может также связываться с различными аллельными формами антигена. Однако такая перекрестная реактивность сама по себе не меняет классификации антитела как специфического. В некоторых случаях, термины «специфическое связывание» или «специфически связывается» могут использоваться по отношению к взаимодействию антитела, белка или пептида со вторым химическим соединением, что означает, что взаимодействие зависит от присутствия конкретной структуры (*например*, антигенной детерминанты или эпитопа) на химическом веществе; например, антитело распознает и связывается с определенной белковой структурой, а не с белками в целом. Если антитело специфично в отношении эпитопа «А», присутствие молекулы, содержащей эпитоп А (или свободного, немеченого А), в реакции, содержащей меченый «А» и антитело, уменьшит количество меченого А, связанного с антителом.

Используемый в настоящем документе термин «растворитель» относится к жидкости, которая может растворять твердое вещество, жидкость или газ. Неограничивающими примерами растворителей являются силиконы, органические соединения, вода, спирты, ионные жидкости и сверхкритические жидкости.

Используемый в настоящем документе термин «стандартная температура и давление» относится к 20°C и 101 кПа.

Используемый в настоящем документе термин «по существу» относится к большинству или большей части, как минимум, примерно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 99,99% или, по меньшей мере, примерно 99,999% или более или 100%. Используемый в настоящем документе термин «по существу не содержит» может означать отсутствие или наличие тривиального количества, так что количество присутствующего материала не влияет на свойства материала композиции, включая материал, так что композиция составляет от примерно 0% масс. до примерно 5% масс. материала, или от примерно 0% масс. до примерно 1% масс., или примерно 5% масс. или меньше, или меньше, равно или больше примерно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01 или примерно 0,001% масс. или меньше. Термин «по существу не содержит» может означать наличие тривиального количества, такого, что композиция составляет от примерно 0 до примерно 5% масс. материала, или от примерно 0% масс. до примерно 1% масс., или примерно 5% масс., или меньше, или меньше, равно или больше примерно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01 или примерно 0,001% масс. или менее, или примерно 0% масс.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе в сочетании с молекулой или органической группой, как определено в настоящем документе, относится к состоянию, в котором один или несколько атомов водорода, содержащихся в ней, замещены одним или несколькими атомами, отличными от водорода. Термин

«функциональная группа» или «заместитель», используемый в настоящем документе, относится к группе, которая может быть или замещена в молекуле или в органической группе. Примеры заместителей или функциональных групп включают, но не ограничены ими, галоген (*например*, F, Cl, Br и I); атом кислорода в группах, таких как гидроксигруппы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, аралкилоксигруппы, оксо(карбонильные) группы, карбоксильные группы, включая карбоновые кислоты, карбоксилаты и сложные эфиры карбоксилатов; атом серы в группах, таких как тиоловые группы, алкил- и арилсульфидные группы, сульфоксидные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфонамидные группы; атом азота в группах, таких как амины, гидроксиамины, нитрилы, нитрогруппы, N-оксиды, гидразиды, азиды и енамины; и другие гетероатомы в различных других группах. Неограничивающие примеры заместителей, которые могут быть связаны с замещенным атомом углерода (или другим атомом), включают F, Cl, Br, I, OR, OC(O)N(R)₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, азидо, CF₃, OCF₃, R, O (оксо), S (тионо), C(O), S(O), метилendiокси, этилендиокси, N(R)₂, SR, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, SO₃R, C(O)R, C(O)C(O)R, C(O)CH₂C(O)R, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, C(S)N(R)₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(O)R, (CH₂)₀₋₂N(R)N(R)₂, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, N(R)N(R)CON(R)₂, N(R)SO₂R, N(R)SO₂N(R)₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, N(R)C(O)N(R)₂, N(R)C(S)N(R)₂, N(COR)COR, N(OR)R, C(=NH)N(R)₂, C(O)N(OR)R и C(=NOR)R, где R может представлять собой водород или углеродсодержащую группу; *например*, R может представлять собой водород, (C₁-C₁₀₀)гидрокарбил, алкил, ацил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил или гетероарилалкил; или где две группы R, связанные с атомом азота или с соседними атомами азота, могут вместе с атомом или атомами азота образовывать гетероциклил.

Под термином «синтетическое антитело», используемым в настоящем документе, подразумевается антитело, полученное с использованием технологии рекомбинантной ДНК, такое как, *например*, антитело, экспрессируемое бактериофагом, как описано в настоящем документе. Термин также следует толковать как обозначающий антитело, которое было получено в результате синтеза молекулы ДНК, кодирующей антитело, и эта молекула ДНК экспрессирует белок антитела или аминокислотную последовательность, определяющую антитело, где ДНК или аминокислотная последовательность были получены с использованием технологии синтетической ДНК или аминокислотной последовательности, которая доступна и хорошо известна в данной области техники.

«Терапевтическое» лечение представляет собой лечение, проводимое субъекту, у которого проявляются признаки патологии, с целью уменьшения или устранения этих признаков.

Термин «тиоалкил», используемый в настоящем документе, относится к атому серы, соединенному с алкильной группой, как определено в настоящем документе. Алкильная группа в тиоалкиле может быть линейной или разветвленной. Примеры линейных тиоалкильных групп включают, но не ограничены ими, тиометил, тиоэтил, тиопропил, тиобутил, тиопентил, тиогексил и подобные. Примеры разветвленных алкокси включают,

но не ограничены ими, изотиопропил, втор-тиобутил, трет-тиобутил, изотиопентил, изотиогексил и подобные. Атом серы может находиться в любом подходящем положении в алкильной цепи, например, на конце алкильной цепи или в любом месте алкильной цепи.

Термины «лечить», «лечение» и «лечение», используемые в настоящем документе, означают снижение частоты или тяжести симптомов заболевания или состояния, которые испытывает субъект, благодаря введению агента или соединения субъекту.

Используемый в настоящем документе термин «дикий тип» относится к гену или продукту гена, выделенному из встречающегося в природе источника. Ген дикого типа чаще всего наблюдается в популяции и, таким образом, произвольно сконструирован как «нормальная» или «дикая» форма гена. Напротив, термин «модифицированный» или «мутантный» относится к гену или продукту гена, который имеет модификации в последовательности и/или функциональных свойствах (*m.e.* измененные характеристики) по сравнению с геном или продуктом гена дикого типа. Отмечено, что существующие в природе мутанты могут быть выделены; их идентифицируют по тому факту, что они имеют измененные характеристики (включая измененные последовательности нуклеиновых кислот) по сравнению с геном дикого типа или продуктом гена.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или недомоганию, которое возникает, когда ткани организма атакует его собственная иммунная система. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, например, системную красную волчанку, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, ювенильный диабет (тип 1), полимиозит, склеродермию, болезнь Аддисона, витилиго, пернициозную анемию, гломерулонефрит и легочный фиброз, среди многих других.

Более полный список аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить соединениями и фармацевтическими композициями по описанию, включает болезнь Аддисона, аутоиммунный полиэндокринный (полиэндокринный?) синдром (APS) типов 1, 2 и 3, аутоиммунный панкреатит (AIP), сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный оофорит, эндометриоз, аутоиммунный орхит, синдром Шегрена, аутоиммунную энтеропатию, глютенную болезнь, болезнь Крона, микроскопический колит, язвенный колит, аутофосфолипидный синдром (APLS), апластическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь холодовых агглютининов, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, пернициозную анемию, чистую эритроцитарную аплазию, тромбоцитопению, адипозалгию, болезнь Стилла у взрослых, анколозирующий спондилит, CREST-синдром, лекарственную волчанку, артрит, связанный с энтезитом, эозинофильный фасциит, синдром Фелти, заболевание, связанное с AgG4, ювенильный артрит, болезнь Лайма (хроническую), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), палиндромный ревматизм, синдром Парри-Ромберга, синдром Парсонажа-Тернера, псориазический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, ретроперитонеальный фиброз ревматоидный артрит,

саркоидоз, синдром Шницлера, системную красную волчанку, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), дерматомиозит, фибромиалгию, миозит, миозит с включениями, тяжелую миастению, нейромиотонию, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, полимиссит (полимиозит?), острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острую моторную аксонную невропатию, анти-NMDA рецепторный энцефалит, концентрический склероз Бало, энцефалит Бикерстаффа, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, миастенический синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз, тип II, синдром Ошторана, педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое нарушение, связанное со стрептококком (PANDAS), прогрессирующую воспалительную невропатию, синдром беспокойных ног, синдром ригидности, хорею Синденгама, поперечный миелит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунный увеит, синдром Когана, офтальмопатию Грейвса, промежуточный увеит, деревянистый конъюнктивит, язву Мурена, оптический нейромиелит, опсо-миоклональный синдром, неврит зрительного нерва, склерит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, синдром Толоса-Ханта, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), болезнь Меньера, болезнь Бехчета, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), гигантоклеточный артериит, гранулематоз с полиангиитом (GPA), IgA васкулит (IgAV), болезнь Кавасаки, лейкоцитокластный васкулит, волчаночный васкулит, ревматоидный васкулит, микроскопический полиангиит (MPA), узелковый полиартериит (PAN), ревматическая полимиалгия, уртикарный васкулит, васкулит, первичный иммунодефицит, синдром хронической усталости, симпатическую рефлекторную дистрофию, эозинофильный эзофагит, гастрит, интерстициальное заболевание легких, синдром ROEMS, синдром Рейно, первичный иммунодефицит и гангренозную пиодермию, среди прочих.

Термин «рак» или «новообразование» используется во всем описании для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, *т. е.* аномальной ткани, которая растет за счет клеточной пролиферации, часто более быстро, чем в норме, и продолжает расти после прекращения действия стимулов, инициировавших новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью и в большинстве случаев проникают в окружающие ткани, метастазируют в несколько мест и, вероятно, рецидивируют после попытки удаления и вызывают смерть пациента, если не будет проведено адекватное лечение. Используемый в настоящем документе термин новообразование используется для описания всех раковых болезненных состояний и охватывает или охватывает патологический процесс, связанный со злокачественными гематогенными, асцитными и солидными опухолями. Новообразования включают, без ограничения, морфологические аномалии клеток в ткани субъекта или хозяина, а также патологическую пролиферацию клеток в ткани субъекта по сравнению с нормальной

пролиферацией в ткани того же типа. Кроме того, новообразования включают доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли (*например*, опухоли толстой кишки), которые являются либо инвазивными, либо неинвазивными. Злокачественные новообразования (рак) отличаются от доброкачественных новообразований тем, что первые проявляют большую степень анаплазии, или потери дифференцировки и ориентации клеток, и обладают свойствами инвазии и метастазирования. Примеры новообразований или неоплазий, из которых может быть получена клетка-мишень по настоящему изобретению, включают, без ограничения, карциномы (*например*, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, гепатоцеллюлярные карциномы и почечно-клеточные карциномы), в частности карциномы мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, простаты и желудка; лейкозы; доброкачественные и злокачественные лимфомы, особенно лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, особенно саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому и синовиальную саркому; опухоли центральной нервной системы (*например*, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли эпифиза, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы); опухоли зародышевой линии (*например*, рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки и меланому); смешанные типы новообразований, особенно карциносаркому и болезнь Ходжкина; и опухоли смешанного происхождения, такие как опухоль Вильмса и тератокарциномы (Beers and Berkow (eds.), *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17^{sup}.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 973-74, 976, 986, 988, 991). Все эти новообразования можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению.

Типовые распространенные виды рака, подлежащие лечению соединениями по описанию, включают, например, рак предстательной железы, метастатический рак предстательной железы, рак желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, яичка, мочевого пузыря, почки, мозга/ЦНС, головы и шеи, горла, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, лейкоз, меланому, немеланомный рак кожи, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, саркому Юинга, мелкоклеточный рак легкого, хориокарциному, рабдомиосаркому, опухоль Вильмса, нейробластому, волосатоклеточный лейкоз, рак полости рта/глотки, пищевода, гортани, рак почки и лимфома, среди прочих, которые можно лечить одним или несколькими соединениями по описанию. Благодаря активности соединений по настоящему

изобретению, настоящее изобретение имеет общую применимость для лечения практически любого рака в любой ткани, таким образом, соединения, композиции и способы по настоящему изобретению в целом применимы для лечения рака и для снижения вероятности развития рака и/или метастазов существующего рака.

В некоторых конкретных аспектах настоящего изобретения рак, который лечат, представляет собой метастатический рак, рецидивирующий рак или рак, резистентный к лекарственным средствам, особенно включая рак, резистентный к лекарственным средствам. Отдельно, метастатический рак может обнаруживаться практически во всех тканях онкологического больного на поздних стадиях заболевания, обычно метастатический рак обнаруживается в лимфатической системе/узлах (лимфома), в костях, в легких, в ткани мочевого пузыря, в ткани почек, ткани печени и практически в любой ткани, включая головной мозг (рак/опухоль головного мозга). Таким образом, настоящее изобретение в целом применимо и может быть использовано для лечения любого рака в любой ткани, независимо от этиологии.

Термин «противораковый агент» или «дополнительный противораковый агент» относится к соединению, отличному от химерных соединений по настоящему изобретению, которое можно использовать в комбинации с соединением по настоящему описанию для лечения рака. Типовые противораковые агенты, которые можно вводить совместно с одним или несколькими химерными соединениями по описанию, включают, среди прочего, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I и II, алкилирующие агенты и ингибиторы микротрубочек (*например*, таксол). Примеры противораковых соединений для применения в настоящем изобретении могут включать эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор EGFR TK, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор EGFR TK, ингибитор IGFR-TK, анти-HGF антитело, ингибиторы киназы PI3, ингибитор AKT, ингибитор JAK/STAT, ингибитор контрольной точки-1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Мар-киназы (MEK), антитело-ловушка VEGF, пеметрексед, эрлотиниб, дасатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб (Арзерра), занолимумаб, эдотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, люкантон, LY 317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанел, атрасентан, Xr 311, ромидеписин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, иринотекан, липосомальный доксорубицин, 5'-дезоксид-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-глутаминовую кислоту, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-, динатриевую соль, гептагидрат,

камптотецин, PEG-меченый иринотекан, тамоксифен, торемифен цитрат, анастразол, экземестан, летрозол, DES(диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатную соль [D-Ser(But)₆, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ ацетат [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄ - (C₂H₄O₂)_x, где x=1-2,4], гозерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрола ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, ионафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланалид гидроксамовой кислоты, вальпроевую кислоту, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), блеомицин, бусерелин, бусульфамид, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстильбэстрол, эпирубицин, флударабин, флудрокортисон, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, глеевак, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевую кислоту, фенилаланиновый иприт, урациловый иприт, эстрамустин, альтретамин, флоксуридин, 5-дезоксинуридин, цитозинарабинозид, 6-меркаптопурин, дезоксикоформицин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, gefitinib, бортезомиб, паклитаксел, иринотекан, топотекан, доксорубицин, доцетаксел, винорелбин, бевацизумаб (моноклональное антитело) и эрбитукс, паклитаксел без кремофора, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-O-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстим, дарбепоедин, эритропоедин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизолон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азацитидин, PEG-L-аспарагиназу, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью трансретиноевую кислоту, кетоконазол,

интерлейкин-2, мегестрол, иммуноглобулин, азотистый иприт, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митотан, циклоспорин, липосомальный даунорубицин, Edwina-аспарагиназа, стронций 89, казопитант, нетупитант, антагонисты рецепторов NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, пегфилграстим, эритропоэтин, эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа, вемурафениб, среди прочих, включая иммунотерапевтические агенты, такие как ингибиторы IDO (ингибитор пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO)) такие как Индоксимод (NLG-8187), Нвоксимод (GDC-0919) и NLG802, ингибиторы PDL1 (ингибитор лиганда программируемой гибели 1), включая, например, ниволумаб, дурвалумаб и атезолизумаб, ингибиторы PD1, такие как пембролизумаб (Merck), и ингибиторы CTLA-4 (ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4/кластер дифференциации 152), в том числе ипилимумаб и тремелиумаб.

Помимо противораковых агентов, ряд других агентов можно вводить совместно с химерными соединениями в соответствии с настоящим изобретением при лечении рака. К ним относятся активные агенты, минералы, витамины и пищевые добавки, которые продемонстрировали некоторую эффективность в ингибировании раковой ткани или ее роста или иным образом применимы при лечении рака. Например, один или несколько пищевых продуктов с селеном, витамином Е, ликопином, соевыми продуктами, куркумином (куркума), витамином D, зеленым чаем, омега-3 жирными кислотами и фитоэстрогенами, включая бета-ситостерол, можно использовать в сочетании с настоящим соединением для лечения рака.

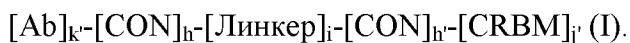
Термин «воспалительное заболевание» используется для описания заболевания или болезни с острым, но чаще хроническим воспалением как основным проявлением болезни или недомогания. Воспалительные заболевания включают нейродегенеративные заболевания (включая, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона; другие атаксии), заболевания со сниженным иммунным ответом, вызывающие воспаление (*например*, нарушение регуляции созревания Т-клеток, гомеостаза В-клеток и Т-клеток, противодействующих повреждению воспалением), хронические воспалительные заболевания, включая, например, воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанку, рассеянный склероз, хроническую обструктивную болезнь легких/COPD, легочный фиброз, кистозный фиброз, болезнь Шегрена; гипергликемические нарушения, диабет (I и II), влияющие на функцию и/или структуру островков метаболизма липидов, гибель β -клеток поджелудочной железы и связанные с ними гипергликемические нарушения, включая тяжелую резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, инсулинорезистентный диабет (*например*, синдром Менденхолла, синдром Вернера, лепреконизм и липоатрофический диабет) и дислипидемию (*например*, гиперлипидемию у пациентов с

ожирением, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (LDL), пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (HDL), повышенный уровень триглицеридов и метаболический синдром, заболевания печени, заболевания почек (апоптоз в бляшках, гломерулярные заболевания), сердечно-сосудистые заболевания (особенно включая инфаркт, ишемию, инсульт, перегрузку давлением и осложнения во время реперфузии), дегенерацию и атрофию мышц, слабовыраженное воспаление, подагру, силикоз, атеросклероз и сопутствующие состояния, такие как сердечные и неврологические (как центральные, так и периферические) проявления, включая инсульт, возрастную деменцию и спорадическую форму болезни Альцгеймера, а также психические состояния, включая депрессию), инсульт и повреждение спинного мозга, артериосклероз, среди прочих. При этих заболеваниях очень часто наблюдается повышенный MIF, что заставляет эти болезненные состояния и/или состояния отвечать на терапию с использованием соединений и/или фармацевтических композиций по описанию. Отмечено, что существует некоторое совпадение между некоторыми аутоиммунными заболеваниями и воспалительными заболеваниями, как описано в настоящем документе.

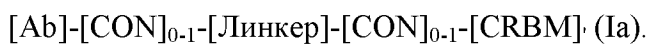
На протяжении всего этого описания различные аспекты описания могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема описания. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно описывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как имеющее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Соединения

В описании представлено соединение формулы (I) или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват:



В некоторых вариантах осуществления, соединение включает формулу (Ia) или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват:



В (I) или (Ia) Ab представляет собой антитело, такое как, но не ограниченное ими, моноклональное антитело, которое связывается с биологической мишенью, такой как, но не ограниченной ими, внеклеточный белок, такой как, но не ограниченный ими, циркулирующий белок и/или белок клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления, циркулирующий белок опосредует заболевание и/или нарушение у субъекта, и лечение или контроль заболевания и/или нарушения требует деградации, удаления или снижения концентрации циркулирующего белка у субъекта. В некоторых вариантах осуществления Ab внутри (I) или (Ia) способно связываться с циркулирующим

белком в плазме субъекта с идентичной аффинностью или по существу аналогичной аффинностью по сравнению с самим Ab.

В (I) или (Ia), CRBM представляет собой группу, связывающую клеточный рецептор, которая связывается с, по меньшей мере, одним рецептором на поверхности гепатоцитов или других деградирующих клеток субъекта, где связывание приводит к эндоцитозу и деградации (I) и/или (Ia) и/или биологической мишени. В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой ASGPRBM, который представляет собой группу, связывающую клеточный рецептор, которая связывается, по меньшей мере, с одним асиалогликопротеиновым рецептором на поверхности гепатоцитов или других деградирующих клеток субъекта.

В (I) или (Ia) каждый CON независимо представляет собой связь или группу, которая ковалентно связывает Ab с CRBM, Ab с линкером и/или линкер с CRBM.

В (I) или (Ia) линкер представляет собой группу, имеющую валентность от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, валентность линкера составляет от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, валентность линкера составляет от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, валентность линкера равна 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления, линкер ковалентно связывает одну или несколько групп CRBM и/или Ab, необязательно через CON, при этом сам линкер необязательно содержит одну или несколько групп КОН.

В некоторых вариантах осуществления, k' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, k' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, k' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, k' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, k' равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления, j представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, j представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, j представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, j представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, j равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления, h представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 15. В некоторых вариантах осуществления, h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, h представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, h равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления, h' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 15. В некоторых вариантах осуществления, h' представляет собой целое

число в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, h' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, h' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, h' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, h' равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 15. В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления, i равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из h , h' и i равен, по меньшей мере, 1.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из k' , j' , h , h' и i независимо равен 1, 2 или 3.

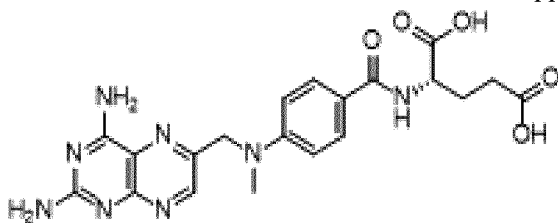
В некоторых вариантах осуществления, k' равен 1, и j' равен 1, 2 или 3.

CRBM

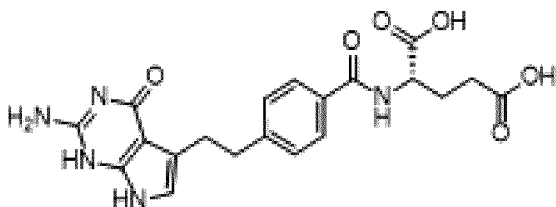
Рецептор фолиевой кислоты (фолат):

В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой фолиевую кислоту или любой ее фрагмент или производное, способное связываться с рецептором фолиевой кислоты (фолатом). Фолатные рецепторы связывают фолат и восстановленные производные фолиевой кислоты и опосредуют доставку внутрь клеток тетрагидрофолата, который затем превращается из моноглутамата в полиглутаматные формы (такие как 5-метилтетрагидрофолат), поскольку только моноглутаматные формы могут транспортироваться через клеточные мембраны. Белки человека из этого семейства включают фолатный рецептор 1 (взрослый), фолатный рецептор 2 (фетальный) и фолатный рецептор гамма.

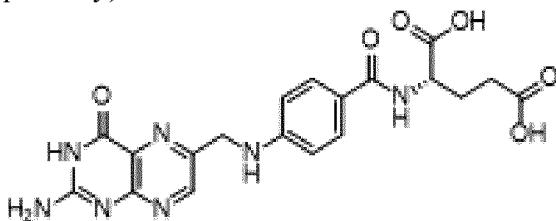
В некоторых вариантах осуществления, CRBM фолиевой кислоты содержит метотрексат или его биологически активный фрагмент:



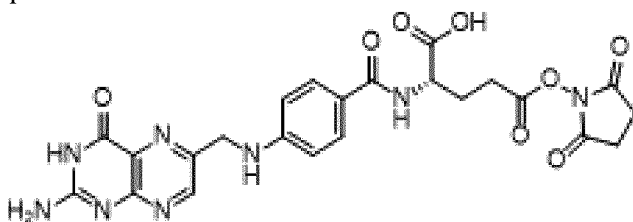
В некоторых вариантах осуществления, CRBM фолиевой кислоты содержит преметрексед или его биологически активный фрагмент:



В некоторых вариантах осуществления CRBM фолиевой кислоты может быть включен в соединение по настоящему изобретению через одну из ее карбоновых кислот. В других вариантах осуществления CRBM фолиевой кислоты может быть включен в соединение по настоящему изобретению с использованием N-гидроксисукцинимидил (NHS)-активированного фолата (аналогичная химия применима к метотрексату и преметрекседу).



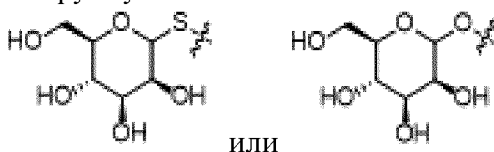
фолиевая кислота



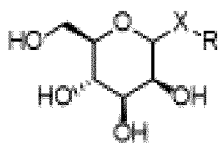
N-гидроксисукцинимидил-derivатизированная фолиевая кислота

Маннозный рецептор:

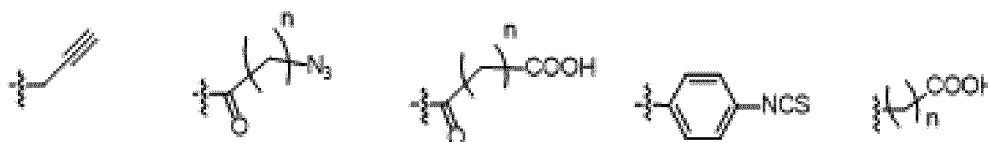
В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой группу, которая связывается с маннозным рецептором. В некоторых вариантах осуществления, CRBM включает группу:



В некоторых вариантах осуществления CRBM маннозного рецептора может быть присоединен к соединению по настоящему изобретению (например, REAG, но не ограничиваясь этим) с использованием одного из следующих реагентов (которые могут быть необязательно защищены соответствующими защитными группами):



где X представляет собой S или O, где R выбран из группы, состоящей из:

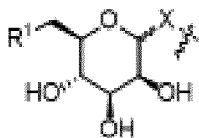


и где каждый «n» независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

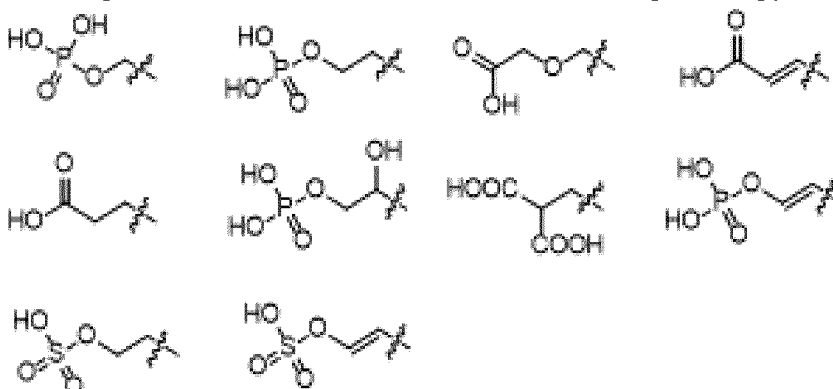
В некоторых вариантах осуществления CRBM маннозного рецептора является частью полимерной молекулы. Такая молекула может содержать один или несколько независимо выбранных CRBM маннозного рецептора как часть полимерной цепи. В некоторых вариантах осуществления, CRBM включен в полимерную молекулу с использованием реагентов CRBM, указанных в других местах настоящего документа.

Рецептор маннозо-6-фосфата (M6P):

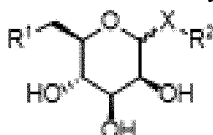
В некоторых вариантах осуществления CRBM представляет собой группу, которая связывается с рецептором маннозо-6-фосфата (M6P). В некоторых вариантах осуществления CRBM включает группу:



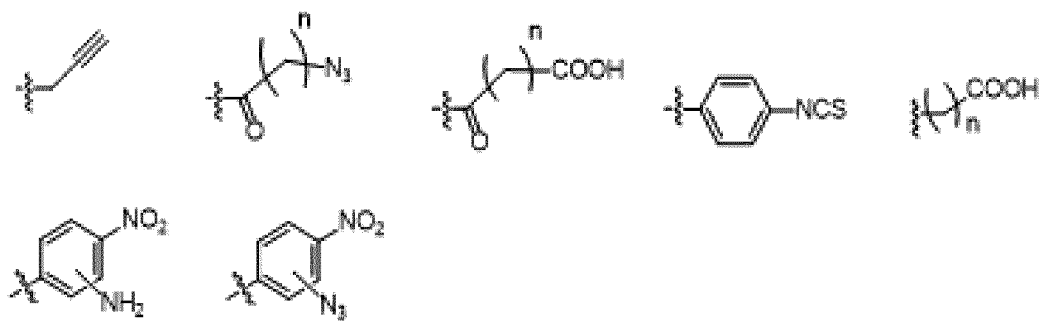
где X представляет собой O или S, и где R¹ выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления, CRBM может быть присоединен к соединению по настоящему изобретению (например, но не ограничиваясь ими, REAG) с использованием одного из следующих реагентов (которые могут быть необязательно защищены соответствующими защитными группами):



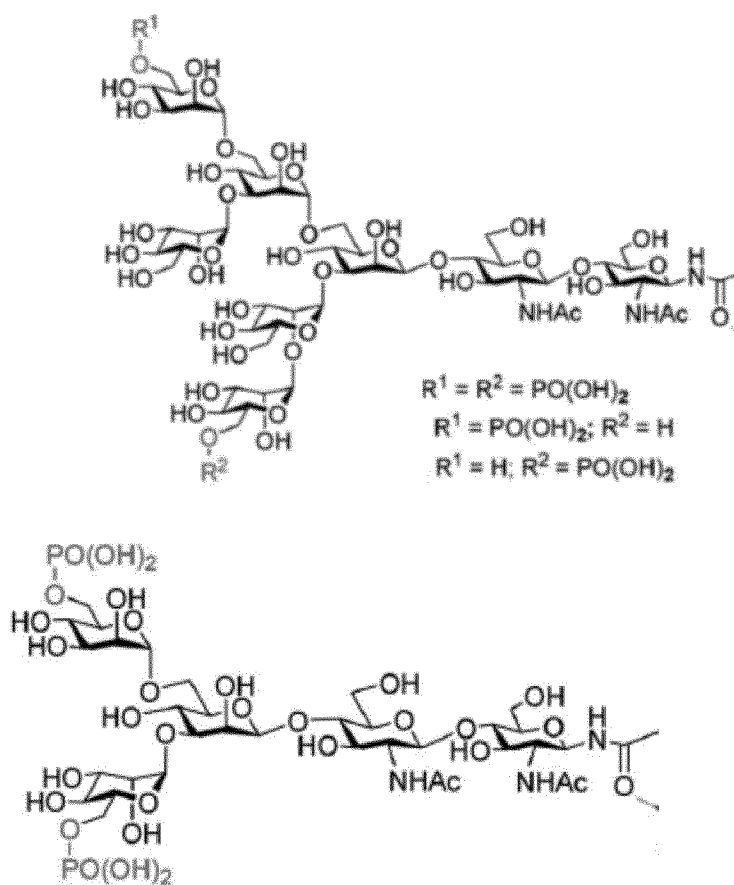
где X и R¹ имеют значения, определенные в другом месте настоящего документа, где R² выбран из группы, состоящей из:



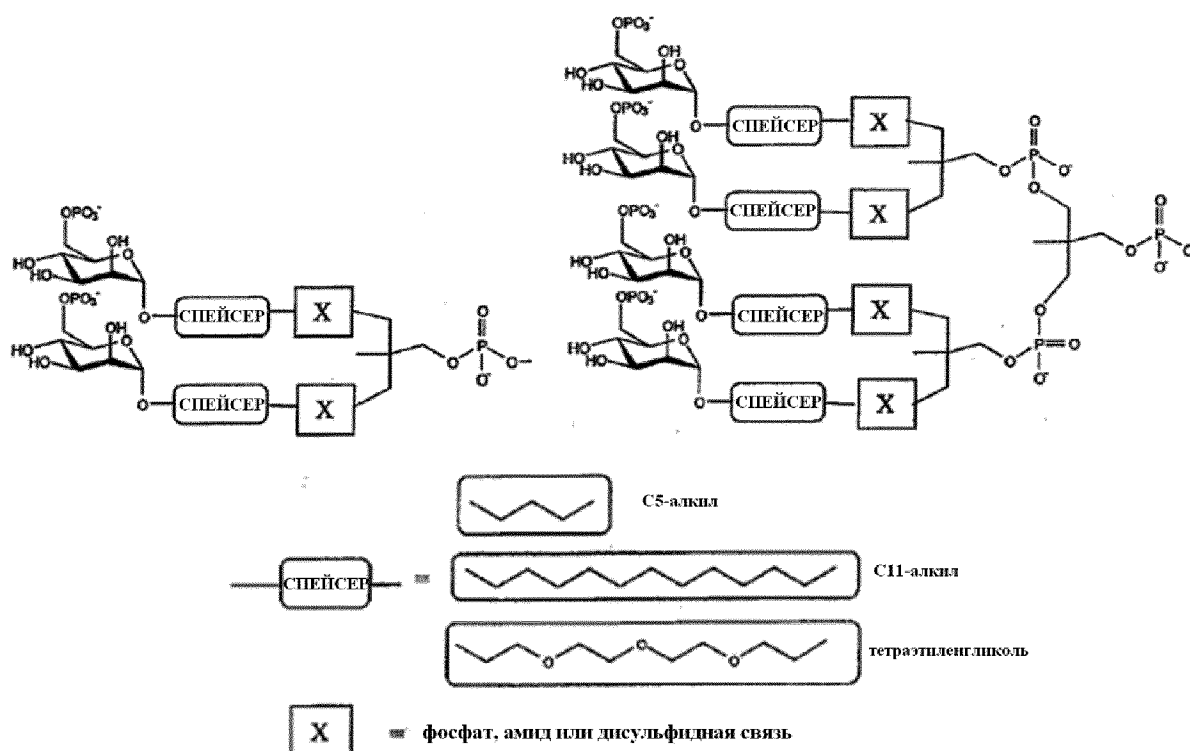
и где каждый «n» независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах осуществления, CRBM рецептора М6Р является частью полимерной молекулы. Такая молекула может содержать один или несколько независимо выбранных CRBM рецептора М6Р как часть полимерной цепи. В некоторых вариантах осуществления, CRBM включен в полимерную молекулу с использованием реагентов CRBM, указанных в других местах настоящего документа. ФИГ. 1-8 иллюстрируют типовые связывающие агенты на основе маннозного рецептора, и их получение.

В некоторых вариантах осуществления, CRBM рецептора М6Р является одним из следующих (Yamaguchi, *et al.*, 2016, J. Am. Chem. Soc. 138(38):12472-12485):



В некоторых вариантах осуществления, CRBM рецептора М6Р представляет собой один из следующих (US 2011/0110960, Platenburg):



Рецептор белка 1, родственного рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1):

В некоторых вариантах осуществления CRBM представляет собой LRP1 [белок 1, родственный рецептору липопротеинов низкой плотности; также известный как рецептор альфа-2-макроглобулина (A2MR), рецептор аполипопротеина E (APOER) или группа связывания кластера дифференциации 91 (CD91)], содержащий одну из следующих аминокислотных последовательностей:

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH₂ (SEQ ID NO:1), Toldo *et al.*, 2017, JACC: Basic to Translational Science 2.5:561-574;

VKFNKPFVFLMIEQNTK (SEQ ID NO:2), Toldo *et al.*, 2017, JACC: Basic to Translational Science 2.5:561-574;

TWPKHFDKHTFYSLKLGKH-OH (SEQ ID NO:3), Sakamoto, *et al.*, 2017, Biochemistry and biophysics reports 12:135-139;

Angiopep-2: TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH (SEQ ID NO:4), Sakamoto, *et al.*, 2017, Biochemistry and biophysics reports 12:135-139;

LRKLRKRLRDADDLLRKLRKRLRDADDL (SEQ ID NO:5), Croy, *et al.*, 2004, Biochemistry 43.23:7328-7335;

TEELRVRLASHLRKLRKRL (SEQ ID NO:6), Croy, *et al.*, 2004, Biochemistry 43.23:7328-7335;

Rap12: EAKIEKHNHYQK (SEQ ID NO:7), Ruan, *et al.*, 2018, Journal of Controlled Release 279:306-315;

Rap22: EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLR (SEQ ID NO:8), Ruan, *et al.*, 2018, Journal of Controlled Release 279:306-315; или

ANG: TFFYGGSRGKRNNFKTEEY (SEQ ID NO:9) Kim, *et al.*, 2016, Scientific reports

6:34297.

Рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR):

В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой связывающую группу LDLR (рецептора липопротеинов низкой плотности), содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей:

VH4127: cM-Thz-RLRG-Pen (циклизованный c-Pen) (SEQ ID NO:10), Molino, *et al.*, 2017, The FASEB Journal 31.5:1807-1827;

VH434: CMPRLRGC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:11), Molino, *et al.*, 2017, The FASEB Journal 31.5:1807-1827;

VH101: HLDCMPRGCFRN (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:12), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH202: CQVKSMPRC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:13), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH203: CTTMPRLC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:14), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH204: CKAPQMPRC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:15), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH205: CLNPSMPRC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:16), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH306: CLVSSMPRC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:17), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH307: CLQPMRLC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:18), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH308: CPVSSMPRC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:19), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH309: CQSPMRLC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:20), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH310: CLTPMRLC (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:21), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH411: DSGLCMPRLRGCDPR (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:22), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH549: TPSAHAMALQSLSVG (SEQ ID NO:23), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

AcVH411: Ac-DSGLCMPRLRGCDPR-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:24), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

PrVH434: Pr-CMPRLRGC-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:25), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH445: Pr-cMPRLRGC-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:26), David, *et al.*, 2018, PloS one 13.2: 0191052;

VH4127: Pr-cMThzRLRG-Pen-NH₂ (циклизованный C-Pen) (SEQ ID NO:27), David, *et*

al., 2018, PloS one 13.2: 0191052;

AcVH434: Ac-CMPRLGC-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:28), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

AcVH445: Ac-cMPRLRGC-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:29), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

VH4106: Ac-D-Pen-M-Thz-RLRGC-NH₂ (циклизованный Pen-C) (SEQ ID NO:30), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

VH4127: Pr-cM-Thz-RLRG-Pen-NH₂ (циклизованный c-Pen) (SEQ ID NO:31), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

VH4128: Pr-cM-Thz-RLR-Sar-Pen-NH₂ (циклизованный C-Pen) (SEQ ID NO:32), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

VH4129: Pr-cM-Pip-RLR-Sar-C-NH₂ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:33), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105;

VH4130: Pr-cM-Pip-RLRG-Pen-NH₂ (циклизованный c-Pen) (SEQ ID NO:34), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105; or

VH4131: Pr-cM-Pip-RLR-Sar-Pen-NH₂ (циклизованный c-Pen) (SEQ ID NO:35), Jacquot, *et al.*, 2016, Molecular pharmaceutics 13.12:4094-4105.

Рецептор FcγRI:

В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой группу связывания FcγRI, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей:

Cp22: TDT C LMLPLLLG C DEE (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:36), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp21: DPI C WYFPRLLG C TTL (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:37), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp23: WYP C YIYPRLLG C DGD (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:38), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp24: GNI C MLIPGLLG C SYE (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:39), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp33: VNS C LLLPNLLG C GDD (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:40), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp25: TPV C ILLPSLLG C DTQ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:41), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp26: TVL C SLWPELLG C PPE (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:42), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp27: TFS C LMWPWLLG C ESL (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:43), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp32: FGT C YTWPWLLG C EGF (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:44), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp34: SLF C RLLLTTPVG C VSQ (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:45), Bonetto, *et al.*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

P35: HLL V LPRGLLG C TTLA (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:46), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp28: TSL C SMFPDLLG C FNL (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:47), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp29: SHP C GRLPMLLG C AES (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:48), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

P37: TST C SMVPGPLGAV STW (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:49), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp30: KDP C TRWAMLLG C DGE (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:50), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp31: IMT C SVYPFLLG C VDK (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:51), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585;

Cp36: IHS C AHVMRLLG C WSR (циклизованный C-C) (SEQ ID NO:52), Bonetto, *et al*, 2009, The FASEB Journal 23.2:575-585.

Рецептор трансферрина:

В некоторых вариантах осуществления CRBM представляет собой группу связывания рецептора трансферрина, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей:

Tf1: CGGGPFWWWP (SEQ ID NO:53), Santi, *et al.*, 2016, Bioconjugate chemistry 28.2:471-480;

Tf2: CGGGHKYLRW (SEQ ID NO:54), Santi, *et al.*, 2016, Bioconjugate chemistry 28.2:471-480;

Tf3: CGGGKRIFMV (SEQ ID NO:55), Santi, *et al.*, 2016, Bioconjugate chemistry 28.2:471-480;

Tf2-scr: CGGGKWHYLR (SEQ ID NO:56), Santi, *et al.*, 2016, Bioconjugate chemistry 28.2:471-480;

TfR-T₁₂: THRPPMWSPVWP (SEQ ID NO:57), Mu, *et al.*, 2017, Scientific reports 7.1:3487;

HAIYPRH (SEQ ID NO:67), Lee, *et al*, 2001, European journal of biochemistry 268.7:2004-2012);

THRPPMWSPVWP (SEQ ID NO:58), Lee, *et al*, 2001, European journal of biochemistry 268.7:2004-2012);

THRPPMWSPVWP (SEQ ID NO:59), Wängler, *et al.*, 2011, Molecular Imaging and Biology 13.2:332-341.

Фагоцитарный рецептор макрофага:

В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой связывающую группа фагоцитарного рецептора макрофага, содержащую одну из следующих аминокислотных последовательностей:

PP1: LSLERFLRCWSDAPA (SEQ ID NO:60), Segers, *et al.*, 2012, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32.4:971-978;

PP1-13: LERFLRCWSDAPA (SEQ ID NO:61), Segers, *et al.*, 2012, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32.4:971-978;

PP1-11: RFLRCWSDAPA (SEQ ID NO:62), Segers, *et al.*, 2012, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32.4:971-978;

PP1-9: LRCWSDAPA (SEQ ID NO:63), Segers, *et al.*, 2012, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32.4:971-978;

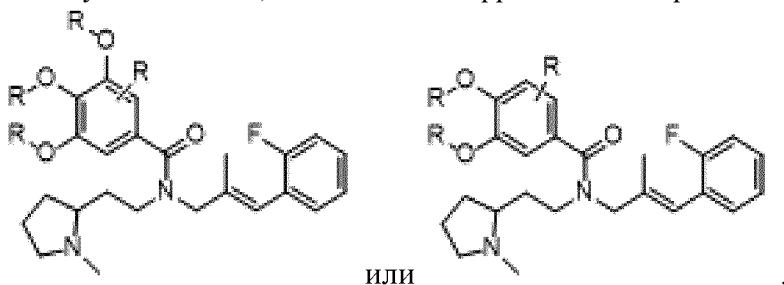
PP1-7: CWSDAPA (SEQ ID NO:64), Segers, *et al.*, 2012, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 32.4:971-978;

4F: DWFKAFYDKVAEKFEAF (SEQ ID NO:65), Neyen, *et al.*, 2009, Biochemistry 48.50:11858-11871);

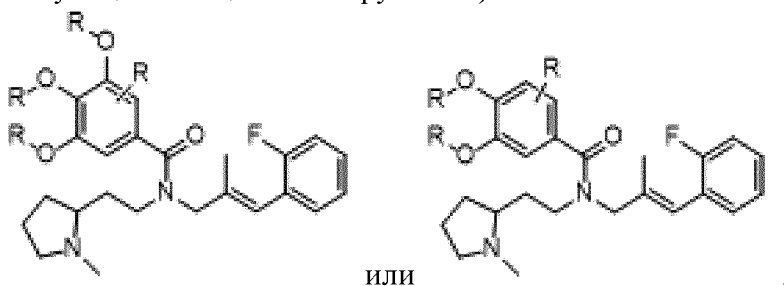
Используемый в настоящем документе Pen представляет собой пеницилламин, Thz представляет собой тиазолидин-4-карбоновую кислоту, Sar представляет собой саркозин, Pip представляет собой пипеколиновую кислоту, Nleu представляет собой норлейцин, и NMeLeu представляет собой N-метиллейцин.

Рецептор, сопряженный с G-белком:

В некоторых вариантах осуществления, CRBM представляет собой связывающую группу рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR). В некоторых вариантах осуществления, связывающая группа связывается с GPCR и индуцирует интернализацию рецептора. В некоторых вариантах осуществления, рецептор представляет собой CXCR7 (см., например, Nalawansha, *et al.*, 2019, ACS Cent. Sci. 5(6):1079-1084). В некоторых вариантах осуществления, связывающий фрагмент содержит следующее:



где R в каждом случае независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления, CRBM может быть присоединен к соединению по настоящему изобретению (например, но не ограничиваясь ими, REAG) с использованием одного из следующих реагентов (которые могут быть необязательно защищены соответствующими защитными группами):



где, по меньшей мере, в одном случае R представляет собой REAG, и где остальные

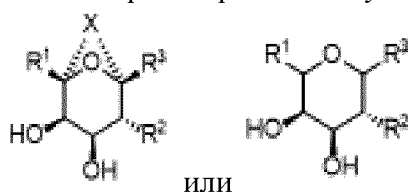
R независимо представляют собой H или C₁-C₆ алкил.

Рецептор азиалогликопротеина (ASGPR):

В описании рассматривается использование связывающей группы ASGPR (ASGPRBM).

В некоторых вариантах осуществления, группа ASGPRBM представляет собой любую такую группу, указанную в Huang, *et al.*, 2017, Bioconjugate Chem. 28:283-295, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, группа ASGPRBM содержит структуру:



где X представляет собой линкер из 1-4 атомов в длину и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}), такие что:

когда X представляет собой линкер из 1 атома в длину, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}),

когда X представляет собой линкер длиной 2 атома, не более 1 атома X представляет собой O, S или N(R^{N1}),

когда X представляет собой линкер из 3 или 4 атомов в длину, не более 2 атомов X независимо представляют собой O, S или N(R^{N1}).

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай R^{N1} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления, X в ASGPRBM представляет собой -O-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-O-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})- или -C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, когда X имеет длину 2 атома.

В некоторых вариантах осуществления, X в ASGPRBM представляет собой -O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-, -N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-, -N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})- или -C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}), когда X составляет 3 атома в длину.

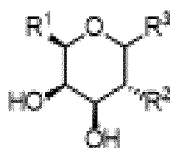
В некоторых вариантах осуществления, X в ASGPRBM представляет собой -O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-, -N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})- или -C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-, когда X имеет длину 4 атома.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой OCH₂ и R^{N1}

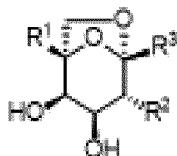
представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой CH_2O и R^{N1} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, ASGPRBM содержит структуру:



В некоторых вариантах осуществления, ASGPRBM содержит структуру:

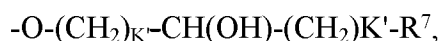


В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой группу, показанную на ФИГ. 9. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой группу, показанную на ФИГ. 9. В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой группу, показанную на ФИГ. 9.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_K\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_K\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(\text{CH}_2)_K(\text{винил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_K(\text{винил})$, $-(\text{CH}_2)_K(\text{алкинил})$, $-(\text{CH}_2)_K\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_K\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена или $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой $\text{Ph}(\text{CH}_2)_K-$, который необязательно замещен: 1-3 независимо выбранными атомами галогена; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами; или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой группу структуры



где R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксигруппами; $-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$; или $-(\text{CH}_2)_K-\text{O}-(\text{CH}_2)_K-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

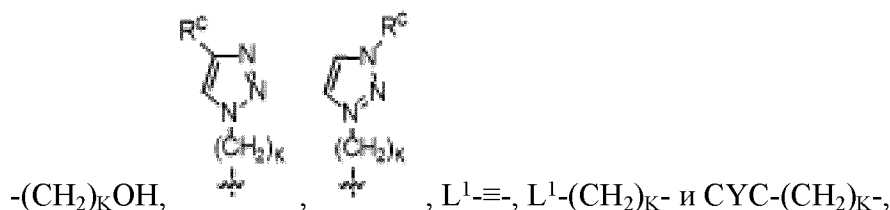
В некоторых вариантах осуществления, K равно 0. В некоторых вариантах осуществления, K равно 1. В некоторых вариантах осуществления, K равно 2. В некоторых вариантах осуществления, K равно 3. В некоторых вариантах осуществления, K равно 4.

В некоторых вариантах осуществления, K' равен 1. В некоторых вариантах осуществления, K' равен 2. В некоторых вариантах осуществления, K' равен 3. В некоторых вариантах осуществления, K' равен 4.

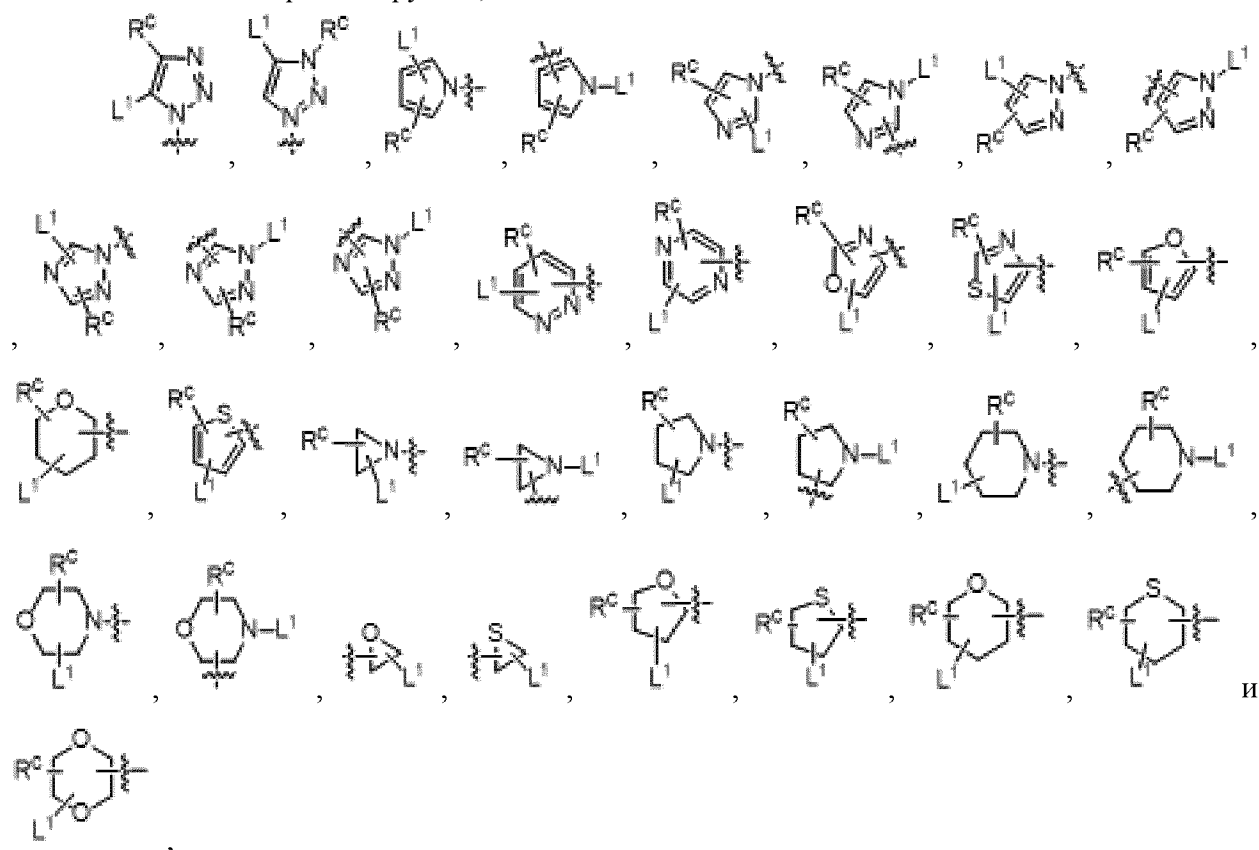
В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{N3} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{N4} независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, или $Ph-(CH_2)_K$.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^1 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из:



где CYC выбран из группы, состоящей из:

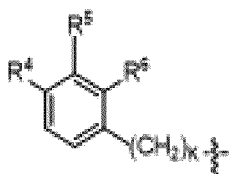


где связь отмечена $\sim$, указывающей места на CYC , к которому присоединен $-(CH_2)_K$.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь, -линкер, -CON-линкер или -CON-линкер-CON.

В некоторых вариантах осуществления, R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4

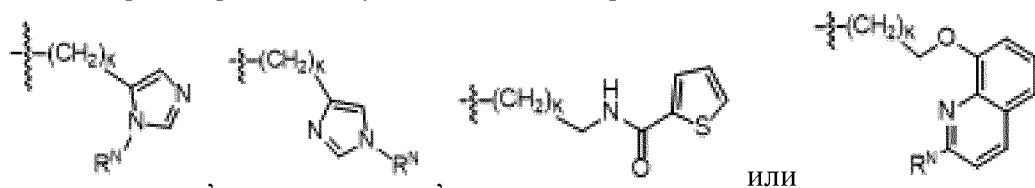
алкил, необязательно замещенный 1-3 необязательно замещенными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, или группу структуры:



где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, NR^{N1}R^{N2}, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C₁-C₃ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $O-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{N2} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой (C₃-C₈ насыщенный карбоцикл)- $(CH_2)_k-$, где карбоцикл дополнительно замещен -L¹ и -R^C.

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай R^N независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами.

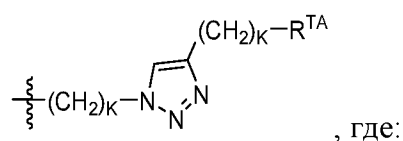
В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой группу, показанную на ФИГ. 10.

В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой $-(CH_2)_k-N(R^{N1})-C(=O)R^{AM}$.

В некоторых вариантах осуществления, R^{AM} представляет собой H, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или -



В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

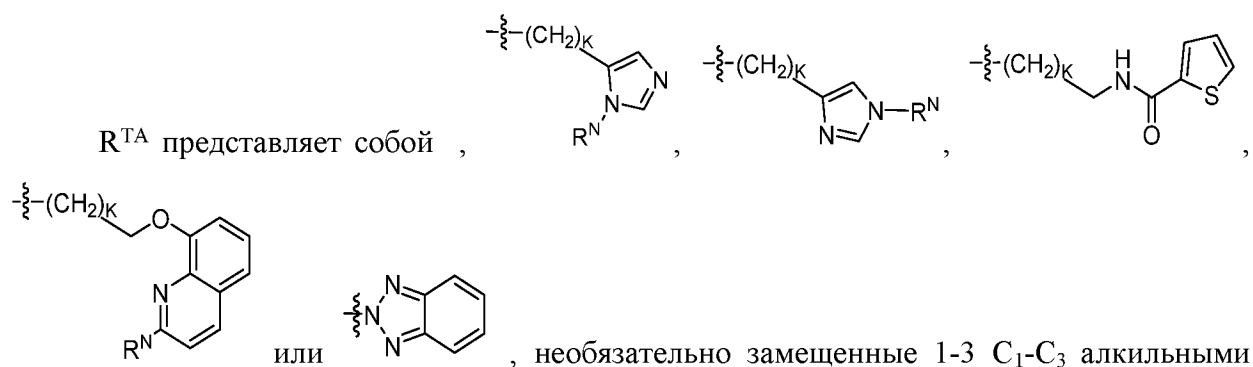


R^{TA} представляет собой H, CN, $\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(\text{CH}_2)_k\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

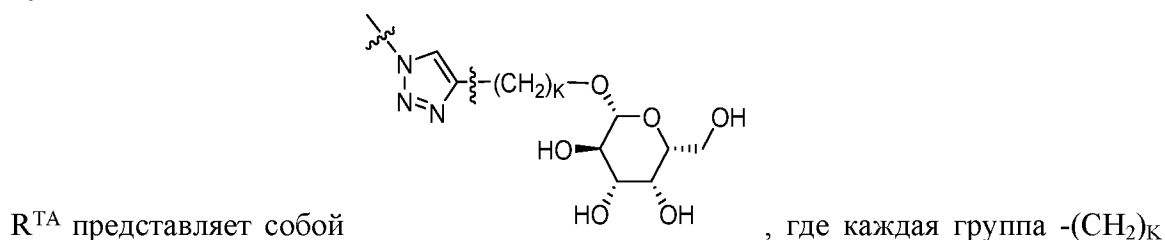
или

R^{TA} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ арил или 3-10-членную гетероарильную группу, содержащую 1-5 отличных от углерода атомов в кольце, где каждая из арильных или гетероарильных групп необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из CN, $\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранные галогены и/или 1-2 гидроксильные группы, $-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкокси})$, необязательно замещенные 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(\text{CH}_2)_k\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

или

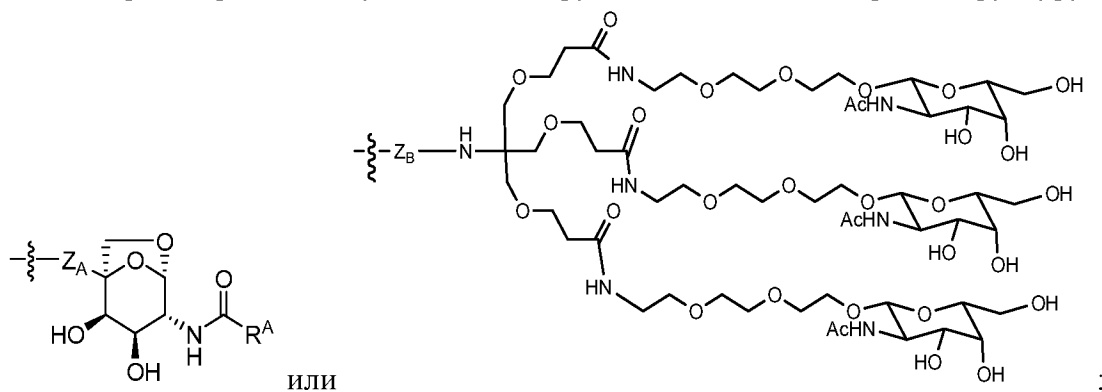


или



необязательно замещена 1-4 C_1 - C_3 алкильными группами, необязательно замещенными 1-3 фторогруппами или 1-2 гидроксильными группами.

В некоторых вариантах осуществления группа ASGPRBM содержит структуру:



где:

R^A представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-5 независимо выбранными атомами галогена;

Z_A представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-O-(CH_2)_{IM}-$, $-S-(CH_2)_{IM}-$, $-NR^M-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$, группу ПЭГ, содержащую от 1 до 8 остатков этиленгликоля, или $-C(O)(CH_2)_{IM}NR^M-$;

Z_B отсутствует, представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$ или $-C(=O)(CH_2)_{IM}NR^M-$;

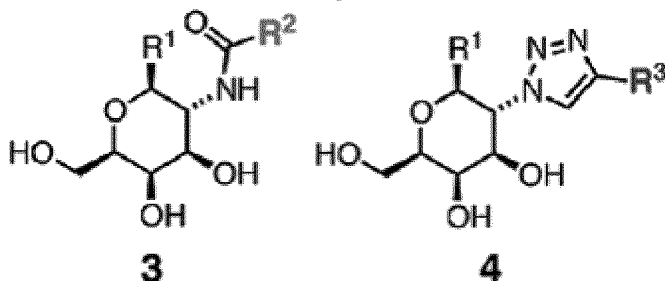
R^M представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-2 гидроксильными группами; и

каждое появление IM независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

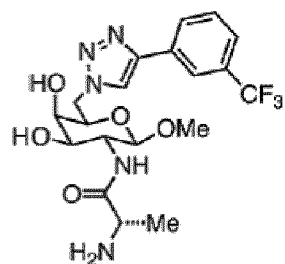
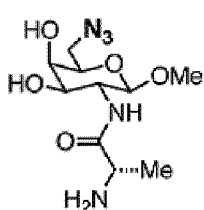
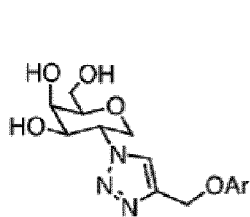
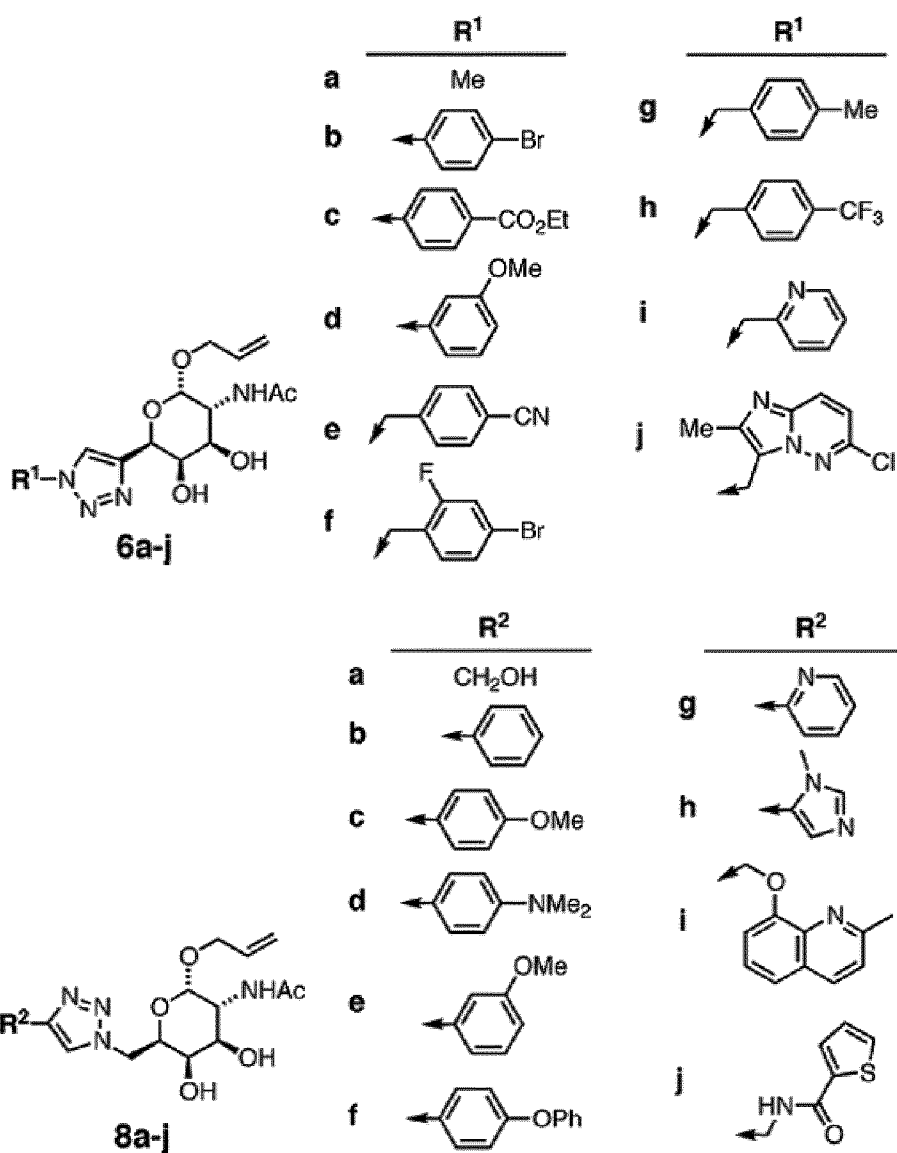
В некоторых вариантах осуществления, R^A представляет собой метил или этил, любой из которых необязательно замещен 1-3 атомами фтора.

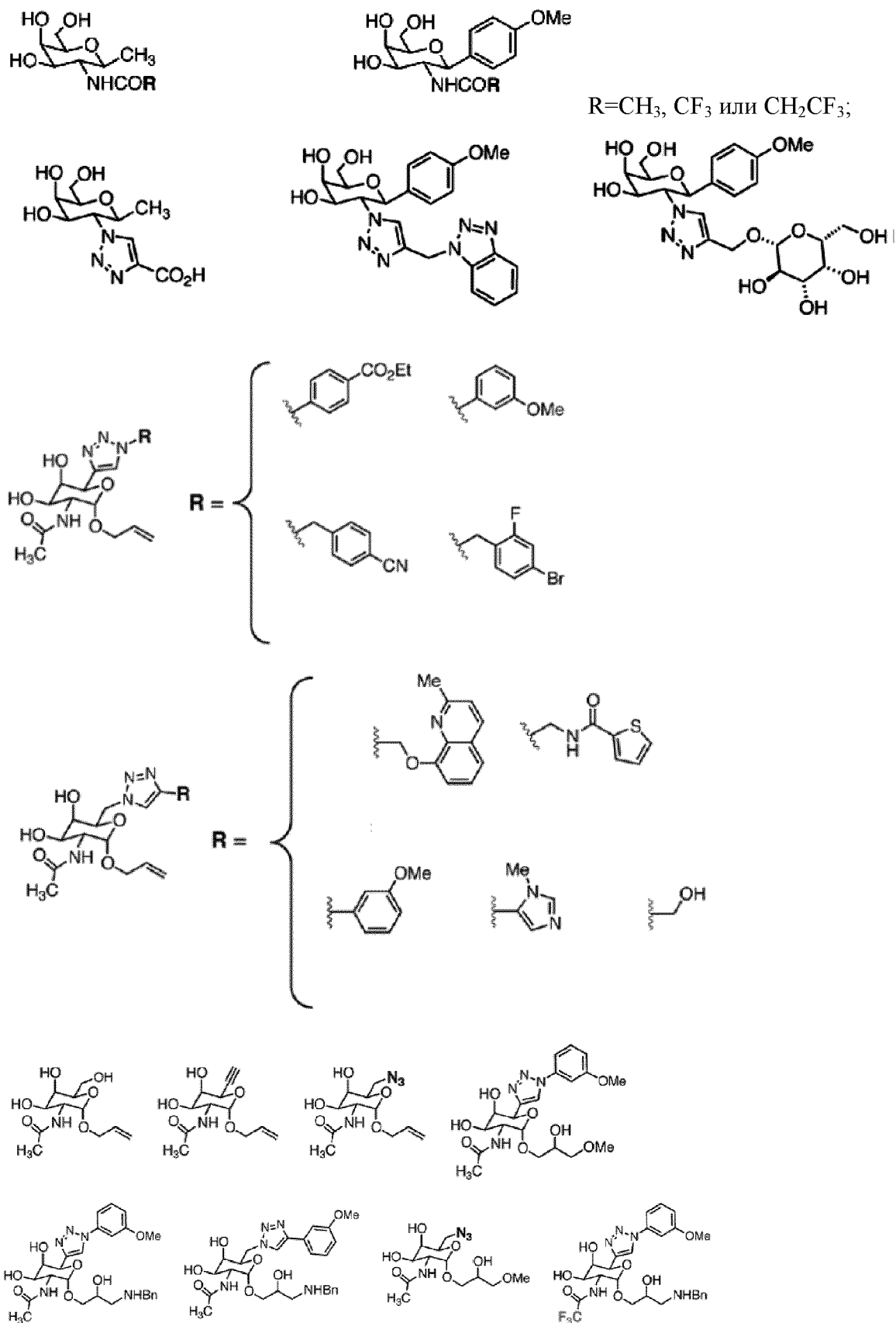
В некоторых вариантах осуществления, Z_A представляет собой группу PEG, содержащую от 1 до 4 остатков этиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления, группа ASGPRBM включает одно из следующего (Mamidyala, *et al.*, 2012, J. Am. Chem. Soc. 134:1978-1981):

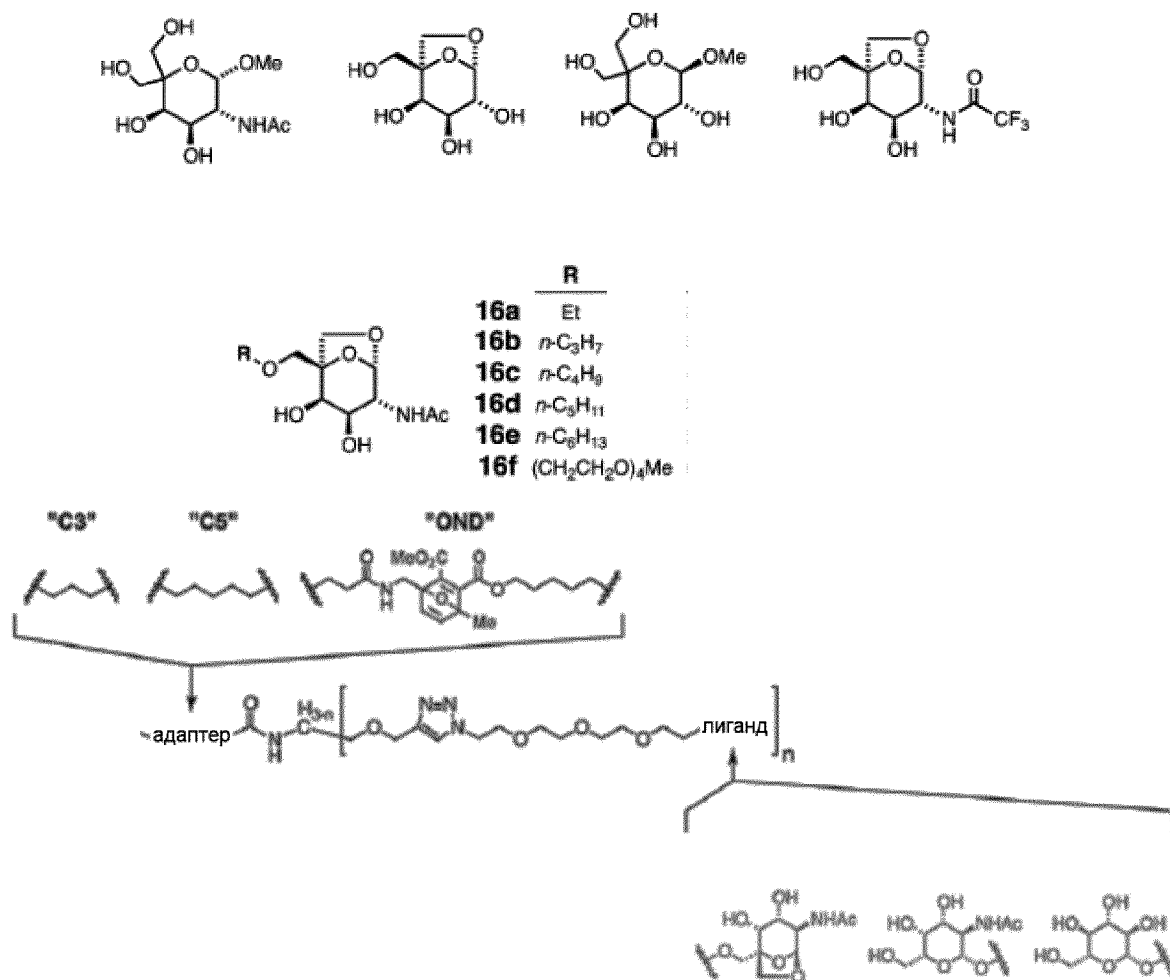


R^1	#	R^2	#	R^2	#	R^3	#	R^3	#	R^3
a Me	1	Me	9	CH_2NH_2	1	Ph	10		14	
b 4-OMePh	2	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	10	CH_2CF_3	2	4-OMePh	11		15	CH_2OH
	3	$i\text{-Pr}$	11	2-фурил	3	3-OMePh	12		16	CH_2NH_2
	4	$t\text{-Bu}$	12	Ph	4	3-NH ₂ Ph	13		17	CH_2NHMe
	5	OCF_3	13	4-OMePh	5	4-NMe ₂ Ph	14		18	CH_2NMe_2
	6	CF_3	14	3-OMePh	6	2-пиридил	15		19	CO_2H
	7	$\text{O}i\text{-Bu}$	15	4-CNPh	7		16		20	CH_2NHCOPh
	8	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	16	3-пиридил	8		17		21	CH_2NHCOMe
			17		9					





В некоторых вариантах осуществления, группа ASGPRBM включает одно из следующего (Sanhueza, *et al.*, 2017, J. Am. Chem. Soc. 139:3528-3536):



Линкер и CON

В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой линкер, содержащий полиэтиленгликоль, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления линкер имеет структуру:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, $-\text{[N(R}^a\text{)-CH(R}^b\text{)(C=O)]}_m-$, или группу полипропиленгликоля или полипропилен-со-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₃ алкил или C₁-C₆ алканол, или объединяется с R^b с образованием пирролидиновой или гидроксипирролидиновой группы;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3$ -гуанидина, $-\text{CH}_2\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)OH}$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, бензила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола или $-(\text{CH}_2)$ -фенола; и

где m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15.

В некоторых вариантах осуществления, линкер имеет структуру $-\text{[N(R}'-(\text{CH}_2)_{1-15}\text{-C(=O)]}_m-$, где R' представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-2 гидроксильными группами, и m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 100.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру

$-\text{Z-D-Z}'-$,

где:

Z и Z', каждый независимо, представляют собой связь, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-$

N(R)-, , $-(CH_2)_i-C(R^2)=C(R^2)-$ (цис или транс), $-(CH_2)_i\equiv$ или $-Y-C(=O)-Y-$;

каждый R независимо представляет собой H, C_1-C_3 алкил или C_1-C_6 алканол;

каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил;

каждый Y независимо представляет собой связь, O, S или N(R);

каждый i независимо равен от 0 до 100; в некоторых вариантах осуществления, от 0 до 75; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления, 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

D представляет собой связь, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_m-$ или $-[(CH_2)_n-X_1]_j-$, при условии, что Z, Z' и D не являются одновременно связями;

X^1 представляет собой O, S или N(R);

j представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления, 1, 2, 3, 4 или 5;

m' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления, 1, 2, 3, 4 или 5;

n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 50; в

некоторых вариантах осуществления, от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления, линкер содержит структуру:

$-\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$, где каждый n и n' независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 25; в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления, с 1 по 12; в некоторых вариантах осуществления, 2-11; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 10; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 8; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 6; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 5; в некоторых вариантах осуществления, от 2 до 4; в некоторых вариантах осуществления, 2 или 3; в некоторых вариантах осуществления, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

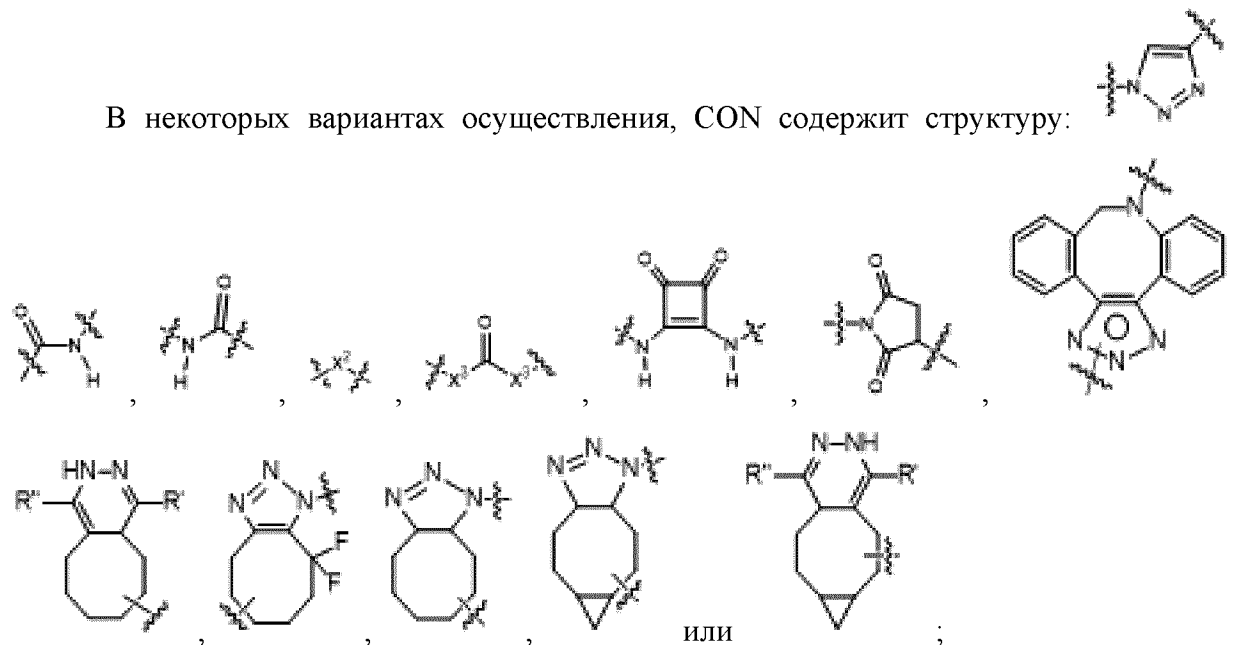
В некоторых вариантах осуществления, линкер содержит структуру:

$-\text{PEG}-\text{CON}-\text{PEG}-$

где каждый PEG независимо представляет собой группу полиэтиленгликоля, содержащую от 1 до 12 остатков этиленгликоля, и CON представляет собой группу триазола



В некоторых вариантах осуществления, CON содержит структуру:



где каждый из R' и R'' независимо представляет собой H, метил или связь.

В некоторых вариантах осуществления, CON содержит диамидную структуру:

$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(=\text{O})-$,
 $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$ или

CEACAM5, CFD, CGRP, агглютинин А, фактор свертывания крови III, комплемент C5a, CSF1, MCSF, CSF2, дабигатран, шига-токсин *E. coli* тип-1, шига-токсин *E. coli* тип-2, EGFL7, эндотоксин, эписиалин, FGF 23, фибрин II, бета-цепь, дополнительный домен-V фибронектина, фолатгидролаза, GDF-8, желатиназа B, GMCSF, фактор дифференциации роста 8, гемагглютинин, гемагглютинин HA, HGF, HIV-1, HNGF, Hsp90, бета-амилоид человека, рецепторная киназа фактора роста гепатоцитов, TNF человека, IFN- α , IFN- γ , IgE, Fc область IgE, IGF1, IGF2, IGHE, IL 17A, IL 17A и IL 17F, IL 20, IL-1, IL-12, IL-23, IL-13, IL-17, IL-1 β , IL-22, IL-4, IL-5, IL-6, IL17A и IL17F, IL1A, IL2, IL23, IL23A, IL31RA, IL6, IL6R, IL9, ILGF2, гемагглютинин гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа HA, интерферон-гамма, интерферон-гамма-индуцированный белок, интерлейкин 1 альфа, интерлейкин 13, интерлейкин 17 альфа, интерлейкин 17 альфа, TNF, интерлейкин 17A, калликреин, LOXL2, LRRC15, LTA, MASP-2, MCP-1, MIF, MST1R (он же RON), MUC1, миостатин, NACP, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), протеиназа 1, регулируемая нейронным апоптозом, NGF, NOGO-A, Notch 1, NRP1, oxLDL, PCSK9, PD-L1, фосфатидилсерин, RANKL, RGMA, спондин 3, специфичный для корневой пластинки, RTN4, склеростин, SDC1, сывороточный амилоидный белок А, сывороточный амилоидный компонент Р, SOST, альфа-токсин *Staphylococcus aureus*, тау-белок, TFPI, TGF бета 1, TGF бета 2, TGF- β , TNF- α , TROP-2, TSLP, VEGF-A, VEGF-A и Ang-2, VEGFA и VWF.

Неограничивающие примеры антител, применимых в рамках настоящего описания, включают Абаговомаб, Абрезекимаб, Адалимумаб, Адуканумаб, Афазевикумаб, Афелимомаб, Алирокумаб, Алтумомаб, пентетат Алтумомаба, Андекаликсимаб, Анрукинзумаб, Арцитумомаб, Аскринвакумаб, Атезолизумаб, Атидортосумаб, Атинумаб, Авелумаб, Бапинеузумаб, Бавитиксимаб, Белимумаб, Бермекимаб, Бесилесомаб, Бевацизумаб, Бициромаб, Бимекизумаб, Биртамимаб, Блосозумаб, Бокоцизумаб, Бразикумаб, Бриакинумаб, Бродаумаб, Бролуцизумаб, Бронтиктзуумаб, Буросуамаб, Кабирализумаб, Канакинумаб, Кантузумаб, Кантузумаб равтансин, Каплацизумаб, Карлумаб, Цергутузумаб, Цергутузумаб амуналейкин, Цертолизумаб, Цертолизумаб пегол, Сибисатамаб, Клазакизумаб, Кливатузумаб, Кливатузумаб тетраксетан, Концизумаб, Кренезумаб, Дектрекумаб, Деносуамаб, Дезамизумаб, Диридавуамаб, Домагрозумаб, Дорлимомаб, Дорлимомаб аритокс, Дурвалумаб, Дусигитумаб, Экулизумаб, Эдобакомаб, Эфунгуамаб, Эльделумаб, Элезанумаб, Эльсилимомаб, Эмактузумаб, Эмапалумаб, Эмицизумаб, Энокизумаб, Эпитумомаб, Эпитумомаб цитуксетан, Эптинезуамаб, Эренумаб, Эвинакумаб, Эволокумаб, Фарицимаб, Фазинуамаб, Фезакинуамаб, Фиклатузумаб, Фиривуамаб, Флетикумаб, Фонтолизумаб, Фреманезумаб, Фресолимуамаб, Фровоцимаб, Фруневетмаб, Фулранумаб, Ганканезумаб, Гантенерумаб, Гатипотузаб, Гедивумаб, Гевокизумаб, Гимсилумаб, Гирентуксимаб, Голимуамаб, Госуранемаб, Гуселкумаб, Идароцизумаб, Иговомаб, Ималумаб, Индатуксимаб, Индатуксимаб равтансин, Инфликсимаб, Истиратуамаб, Иксекизумаб, Лабетузумаб, Лакнотузумаб, Лампализумаб, Ланаделумаб, Ландогрозумаб, Лебрикизумаб, Лемалесомаб, Лендализумаб, Лензилумаб, Лерделимуамаб, Лесофавумаб, Лигелизумаб, Лоделцизумаб, Локиветмаб, Лутикизумаб,

Марстацимаб, Меполизумаб, Метелимуаб, Мирикизумаб, Наколомаб, Наколомаб тафенатокс, Намилумаб, Нарнатумаб, Навивумаб, Накситамаб, Небакумаб, Немолизумаб, NEOD, Нерелимомаб, Несвакумаб, Нетакимаб, Нофетумомаб, Нофетумомаб мерпентан, Обилтоксаксимаб, Олеклумаб, Олендализумаб, Олокизумаб, Омализумаб, OMS, Онартузумаб, Ореговомаб, Ортикумаб, Отилимаб, Озанезумаб, Озорализумаб, Парсатузумаб, Пасколизумаб, Пасотуксизумаб, Патеклизумаб, Пемтумомаб, Перакизумаб, Пекселизумаб, Плацулумаб, Понезумаб, Прасинезумаб, Притоксаксимаб, Квилизумаб, Радретумаб, Ралпанцизумаб, Раневетмаб, Ранибизумаб, Равулизумаб, Раксибакумаб, REGN-EB, Ремтолумаб, Реслизумаб, Рилотумумаб, Рисанкизумаб, Ромилкимаб, Ромосозумаб, Ронтализумаб, Росмантузумаб, Сацитузумаб, Сацитузумаб говитекан, Самротамаб, Самротамаб ведотин, Сарилумаб, Секукинумаб, Сетоксаксимаб, Сетрузумаб, Сифалимуаб, Силтуксимаб, Симтузумаб, Сирукумаб, Софитузумаб, Софитузумаб, Софитузумаб ведотин, Соланезумаб, Сонтузумаб, Стамулумаб, Сулесомаб, Сутимлимаб, Сувизумаб, Сувратоксумаб, Табалумаб, Такатузумаб, Такатузумаб тетракетан, Тализумаб, Танезумаб, Тефибазумаб, Телимомаб, Телимомаб аритокс, Тесидолумаб, Тезепелумаб, Тибулизумаб, Тилдракизумаб, Тимолумаб, Тизотумаб, Тизотумаб ведотин, Тралокинумаб, Тревогрумаб, Уртоксазумаб, Устекинумаб, Вануцизумаб, Вапаликсимаб, Варисакумаб, Вепалимомаб, Везенкумаб, Вобарилизумаб, Вунакизумаб и Ксентузумаб.

Представляющее интерес антитело может быть включено в соединения по настоящему изобретению с использованием любых способов, известных в данной области техники, и/или любых методов, описанных или проиллюстрированных в настоящем документе. Например, антитело может быть присоединено к линкеру через группу карбоновой кислоты на поверхности антитела с использованием, например, химии образования амида или сложного эфира. Например, антитело может быть присоединено к линкеру через аминокгруппу на поверхности антитела, например, с использованием химии образования амида. Например, антитело может быть присоединено к линкеру через тиоловую группу на поверхности антитела с использованием, например, химии нуклеофильного замещения. В этом случае, поверхностный цистеиновый остаток может существовать в форме Ab дикого типа и/или может быть введен путем мутации, например, с использованием сайт-направленного мутагенеза. Линкер, применимый в рамках настоящего изобретения, может представлять собой любой линкер, известный в данной области техники, при условии, что присутствие линкера существенно не нарушает способность Ab связываться с циркулирующим белком.

В качестве неограничивающего примера, антитело, применимое в рамках настоящего изобретения, может связываться с циркулирующим белком. Как будет понятно специалисту в данной области техники, любое антитело, которое может распознавать и специфически связываться с циркулирующим белком, применимо в настоящем изобретении. Данное описание не следует рассматривать как ограниченное каким-либо одним типом антител, как известных, так и ранее неизвестных, при условии, что антитело может специфически связываться с циркулирующим белком и предотвращать или

минимизировать биологическую активность циркулирующего белка.

Способы получения и применения таких антител хорошо известны в данной области техники. Например, получение поликлональных антител может быть достигнуто путем инокуляции желаемому животному антигена и выделения антител, которые специфически связывают антиген. Моноклональные антитела, направленные против полноразмерных или пептидных фрагментов белка или пептида, могут быть получены с использованием любых хорошо известных процедур получения моноклональных антител, таких как описанные, например, в Harlow *et al.* (1989, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, New York) и в Tuszynski *et al.* (1988, *Blood* 72:109-115). Определенные количества желаемого пептида также могут быть синтезированы с использованием методов химического синтеза. Альтернативно, ДНК, кодирующая желаемый пептид, может быть клонирована и экспрессирована из соответствующей промоторной последовательности в клетках, подходящих для получения больших количеств пептида. Моноклональные антитела, направленные против пептида, получают от мышей, иммунизированных пептидом, с использованием стандартных методик, указанных в настоящем документе. Однако описание не следует рассматривать как ограниченное исключительно способами и композициями, включающими эти антитела, а следует рассматривать как включающее другие антитела, как этот термин определен в другом месте настоящего документа.

В некоторых случаях желательно получать моноклональные антитела из различных хозяев-млекопитающих, таких как грызуны (*например*, мыши), приматы (*например*, люди) и так далее. Описания методов получения таких моноклональных антител хорошо известны и описаны, например, в Harlow *et al.*, *ANTIBODIES: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988); Harlow *et al.*, *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Press, New York, 1998); Breitling *et al.*, *Recombinant Antibodies* (Wiley-Spektrum, 1999); и Kohler *et al.*, 1997 *Nature* 256: 495-497; и патентах США № 5,693,762; 5,693,761; 5,585,089; и 6,180,370.

Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, полученное с использованием описанных в настоящем документе процедур, может быть клонирована и секвенирована с использованием технологии, доступной в данной области техники, и описана, например, в Wright *et al.* (*Critical Rev. Immunol.* 1992, 12:125-168) и цитируемых там ссылок. Кроме того, антитело, применимое в рамках настоящего изобретения, может быть «гуманизировано» с использованием технологии, описанной Wright *et al.* (выше) и в цитируемых там ссылок, а также в Gu *et al.* (*Thrombosis and Hematocyst* 1997, 77:755-759).

Альтернативно, антитела могут быть получены с использованием технологии фагового дисплея. Для создания библиотеки фаговых антител сначала получают библиотеку кДНК из мРНК, выделенной из клеток, *например*, гибридомы, которые экспрессируют желаемый белок для экспрессии на поверхности фага, *например*, желаемое антитело. кДНК копии мРНК получают с помощью обратной транскриптазы. кДНК, которая специфицирует фрагменты иммуноглобулина, получают с помощью ПЦР, и полученную ДНК клонируют в подходящий вектор бактериофага для создания библиотеки

ДНК бактериофага, содержащей ДНК, специфицирующую гены иммуноглобулина. Процедуры создания библиотеки бактериофагов, включающей гетерологичную ДНК, хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в Sambrook *et al.* (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York).

Бактериофаг, кодирующий желаемое антитело, может быть сконструирован таким образом, что белок экспонируется на его поверхности таким образом, что он доступен для связывания с соответствующим связывающим белком, *например*, антигеном, против которого направлено антитело. Таким образом, когда бактериофаг, экспрессирующий специфическое антитело, инкубируют в присутствии клетки, экспрессирующей соответствующий антиген, бактериофаг связывается с клеткой. Бактериофаги, не экспрессирующие антитела, не будут связываться с клеткой. Такие методы «пэгннинга» хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в Wright *et al.* (Critical Rev. Immunol. 1992, 12:125-168).

Способы, подобные описанным в настоящем документе, были разработаны для продуцирования антител человека с использованием дисплея бактериофага M13 (Burton *et al.*, 1994, Adv. Immunol. 57:191-280). По существу, библиотека кДНК создается из мРНК, полученной из популяции клеток, продуцирующих антитела. мРНК кодирует реаранжированные гены иммуноглобулинов, и, таким образом, кДНК кодирует то же самое. Амплифицированную кДНК клонируют в векторы экспрессии M13, создавая библиотеку фагов, которые экспрессируют Fab фрагменты человека на своей поверхности. Фаги, которые отображают интересующее антитело, отбирают путем связывания антигена и размножают в бактериях для получения растворимого Fab иммуноглобулина человека. Таким образом, в отличие от обычного синтеза моноклональных антител, эта процедура иммортализирует ДНК, кодирующую иммуноглобулин человека, а не клетки, которые экспрессируют иммуноглобулин человека.

Только что представленные процедуры описывают создание фага, кодирующего Fab часть молекулы антитела. Однако изобретение не следует рассматривать как ограниченное исключительно созданием фагов, кодирующих Fab антитела. Скорее, фаги, которые кодируют одноцепочечные антитела (библиотеки scFv/фаговых антител), также включены в описание. Молекулы Fab включают всю легкую цепь Ig, то есть они включают как переменную, так и константную области легкой цепи, но включают только переменную область и первый домен константной области (CH1) тяжелой цепи. Молекулы одноцепочечного антитела содержат одну цепь белка, содержащую Fv фрагмент Ig. Fv фрагмент Ig включает только переменные области тяжелой и легкой цепей антитела, не содержащие константную область. Фаговые библиотеки, содержащие ДНК scFv, могут быть созданы в соответствии с процедурами, описанными Marks *et al.* (1991, J Mol Biol 222:581-597). «Пэгннинг» фага, созданного таким образом для выделения желаемого антитела, проводят способом, аналогичным описанному для фаговых библиотек, содержащих ДНК Fab.

Настоящее описание также следует рассматривать как включающее библиотеки

синтетических фаговых дисплеев, в которых могут быть синтезированы переменные области тяжелой и легкой цепей, так что они включают почти все возможные специфичности (Barbas, 1995, Nature Medicine 1:837-839; de Kruif *et al.*, 1995, J Mol Biol 248:97-105).

Описание охватывает поликлональные, моноклональные, синтетические антитела и подобные. Специалисту в данной области должно быть понятно на основании описания, представленного в настоящем документе, что важным признаком антитела, используемого в описании, является то, что антитело специфически связывается с циркулирующим белком.

Описанные в настоящем документе соединения могут иметь один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо либо в (*R*), либо в (*S*) конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что описанные в настоящем документе соединения охватывают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают описанными в настоящем документе терапевтически полезными свойствами. Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, в том числе в качестве неограничивающего примера, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы. В некоторых вариантах осуществления, в качестве терапевтического соединения, описанного в настоящем документе, используется смесь одного или нескольких изомеров. В других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез и/или разделение смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров достигается любыми способами, включая, в качестве неограничивающего примера, химические процессы, ферментативные процессы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (если применимо), кристаллических форм (также известных как полиморфы), сольватов, аморфных фаз и/или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру любого описанного соединения(ий), а также метаболитов и активных метаболитов этих соединений, обладающих аналогичным типом активности. Сольваты включают водные, эфирные (*например*, тетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый эфир) или спиртовые (*например*, этанол) сольваты, ацетаты и подобные. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. В других вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения существуют в не сольватированной форме.

В некоторых вариантах осуществления, соединение(я), описанное в настоящем документе, может существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных в настоящем документе соединений.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к агенту, который превращается в исходное лекарство *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, при введении *in vivo* пролекарство химически преобразуется в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В других вариантах осуществления, пролекарство ферментативно метаболизируется на одной или нескольких стадиях или процессах до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

В некоторых вариантах осуществления, сайты, например, на части ароматического кольца соединения(й), описанного в настоящем документе, подвержены различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в структуры ароматических колец может уменьшить, минимизировать или устранить этот метаболический путь. В некоторых вариантах осуществления, подходящим заместителем для снижения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, дейтерий, галоген или алкильная группа.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают изотопно-меченые соединения, в которых один или несколько атомов заменены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в описанные в настоящем документе соединения, включают, но не ограничены ими, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S . В некоторых вариантах осуществления, изотопно-меченые соединения полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В других вариантах осуществления, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую метаболическую стабильность (например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке). В еще других вариантах осуществления, замещение испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , полезно в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости субстрата рецептором. Изотопно-меченые соединения получают любым подходящим способом или процессами с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо не меченого реагента, используемого в других случаях.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Соединения, описанные в настоящем документе, и другие родственные соединения, имеющие другие заместители, синтезируют с использованием способов и материалов,

описанных в настоящем документе и как описано, например, в Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey & Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000,2001), и Green & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все которые включены посредством ссылки для такого описания). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, модифицируют путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных групп, присутствующих в формуле, представленной в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием любых подходящих методов, начиная с соединений, доступных из коммерческих источников, или получают с использованием описанных в настоящем документе способов.

В некоторых вариантах осуществления, реакционноспособные функциональные группы, такие как гидроксильные, амино, имино, тии или карбоксигруппы, защищают, чтобы избежать их нежелательное участие в реакциях. Защитные группы используются для блокирования некоторых или всех реакционноспособных групп и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. В других вариантах осуществления, каждую защитную группу можно удалить разными способами. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно разных условиях реакции, удовлетворяют требованию дифференцированного удаления.

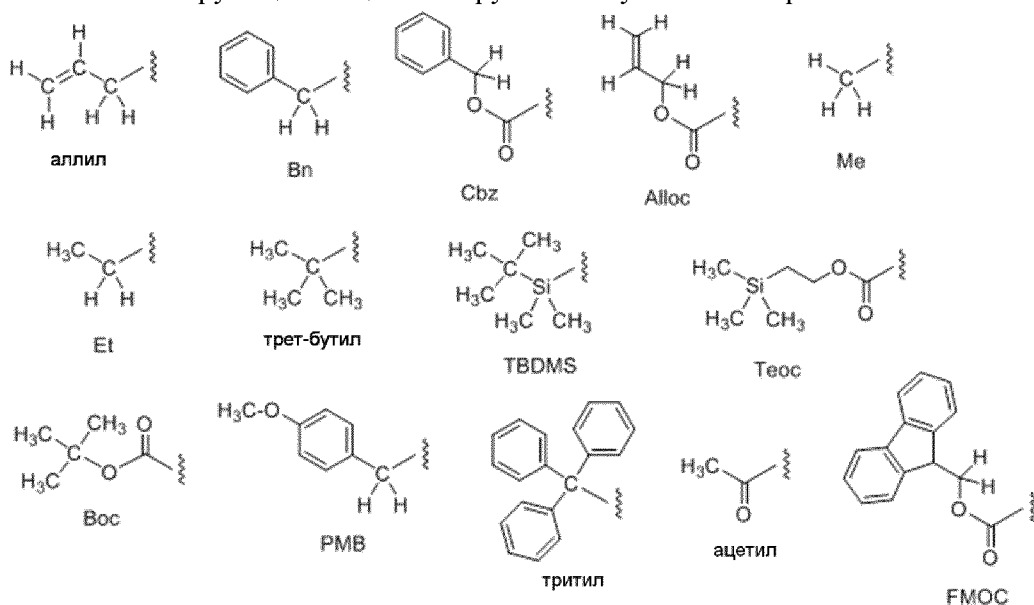
В некоторых вариантах осуществления, защитные группы удаляют кислотой, основанием, восстановительными условиями (такими как, например, гидрогенолиз) и/или окислительными условиями. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются кислотолабильными и используются для защиты карбокси- и гидрокси-реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных группами Cbz, которые удаляются гидрогенолизом, и группами Fmoc, которые являются основно-лабильными. Карбоновые кислоты и гидроксильные реакционноспособные фрагменты блокируются неустойчивыми к действию оснований группами, такими как, но не ограниченными ими, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, которые блокируются кислотолабильными группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые устойчивы как к кислотам, так и к основаниям, но удаляются гидролитически.

В некоторых вариантах осуществления, карбоксильные и гидроксильные реакционноспособные группы блокируются гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные образовывать водородные связи с кислотами, блокируются основно-лабильными группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные группы карбоновых кислот защищают путем превращения в простые сложноэфирные соединения, как показано в настоящем документе, что включает преобразование в сложные алкиловые эфиры, или блокируют удаляемыми

окислением защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как сосуществующие аминогруппы блокируют фторид-лабильными силилкарбаматами.

Блокирующие аллильные группы используют в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку первые стабильны и впоследствии удаляются металлическими или пи-кислотными катализаторами. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты снимают защиту с помощью реакции, катализируемой палладием, в присутствии кислотолабильных трет-бутилкарбаматных или основно-лабильных ацетат аминозащитных групп. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой присоединено соединение или промежуточное соединение. Пока остаток прикреплен к смоле, эта функциональная группа заблокирована и не реагирует. После высвобождения из смолы функциональная группа становится доступной для реакции.

Обычно блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



Другие защитные группы, а также подробное описание методов, применимых для создания защитных групп и их удаления, описаны в Greene & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки для такого описания.

Композиции

Композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, включают фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно соединение, описанное в настоящем документе, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления, композиция составлена для пути введения, такого как пероральное или парентеральное, например, трансдермальное, трансмукозальное (*например*, подъязычное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (*например*, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное, внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, подоболочечное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное,

внутриартериальное, внутривенное, внутривентриальное, ингаляционное и местное введение.

Способы лечения

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения определенных заболеваний и/или нарушений, таких как, но не ограничиваясь ими, аутоиммунные заболевания, рак, воспаление или любое другое заболевание и/или нарушение, описанное в настоящем документе.

Неограничивающие примеры заболеваний и/или нарушений включают острую боль при ишиасе, прогрессирующие солидные опухоли, аллергическую астму, аллергическую реакцию, ALS и рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, ангионевротический отек, ангиогенез, ангиогенез, глазные сосудистые заболевания, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, сибирскую язву (профилактику и лечение), артрит, астму, астму и заболевания лейкоцитов, астму, атопический дерматит, атипичный гемолитико-уремический синдром, аутоиммунные заболевания, аутоиммунные нарушения, В-клеточный рак, В-клеточные злокачественные новообразования, споры *Bacillus anthracis*, кровотечение, кровотечение при гемофилии, рак, рак (диагноз), рак и т.д., рак, вирусные инфекции, хронический миеломоноцитарный лейкоз и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, светлоклеточный почечно-клеточный рак, клинические признаки атопического дерматита у собак, болезнь холодовых агглютининов, колоректальный рак, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит и астму, ревматоидный артрит, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, язвенный колит, криопирин-ассоциированный периодический синдром, диабет, диагностический агент, диарею, вызванную *E. coli*, мышечную дистрофию Дюшенна, дислипидемию, экзему, фиброз, рак желудка или аденокарциному желудочно-пищеводного соединения, рак желудочно-кишечного тракта, географическую атрофию, вторичную по отношению к возрастной дегенерации желтого пятна, гемофилию А, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, нейробластома высокого риска и рефрактерное остеомедуллярное заболевание, лимфому Ходжкина, гиперхолестеринемию, идиопатический легочный фиброз, очаговый сегментарный гломерулосклероз, рак, иммунологически опосредованные воспалительные заболевания, инфекционное заболевание/грипп А, воспаление, воспаление дыхательных путей, кожи и желудочно-кишечного тракта, воспалительные аутоиммунные заболевания, воспалительные поражения и метастазы (обнаружение), грипп А, инвазивную кандидозную инфекцию, дегенерацию желтого пятна (мокрую форму), метастатический рак, ретинопатию недоношенных, метастатический рак поджелудочной железы, мигрень, мигрень и кластерную головную боль, рассеянный склероз, рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, мышечную атрофию из-за ортопедической дисфункциональности и саркопении, нарушения мышечной атрофии, мышечную дистрофию, внутрибольничную пневмонию, онкологические/иммунологические показания, остеоартрит у собак, остеоартрит, ревматоидный артрит, остеомиелит, остеопороз, остеопороз, метастазы в кости и др., рак яичников, рак яичников, боли, болевые и воспалительные заболевания, рак

поджелудочной железы и колоректальный рак, рак поджелудочной железы, болезнь Паркинсона, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, атипичный гемолитико-уремический синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, атипичный HUS, бляшечный псориаз, первичный системный амилоидоз, прогрессирующий надъядерный паралич, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, уменьшение рубцевания после операции по поводу глаукомы, уменьшение побочных эффектов кардиохирургии, рецидивирующий или рефрактерный рак шейки матки, устранение антикоагулянтного действия дабигатрана, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, болезнь Крона, бляшечный псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит, гемолитическую болезнь новорожденных, псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, сепсис, сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, тяжелую астму и хроническую спонтанную крапивницу, SLE, дерматомиозит, полимиозит, солидные злокачественные новообразования, солидные опухоли, повреждение спинного мозга и рассеянный склероз, инфекцию *Staphylococcus aureus*, системную красную волчанку, системную красную волчанку без вовлечения почек или ЦНС, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, острую реакцию «трансплантат против хозяина», системную склеродермию, тромбоэмболию, тромботическую тромбоцитопеническую пурпура, тромбоз, трижды отрицательный рак молочной железы, увеит, ревматоидный артрит, псориаз, вирусные инфекции, мокрую возрастную дегенерацию желтого пятна, X-1 выраженную гипофосфатемию.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, описанного в настоящем документе, которое необязательно составлено в фармацевтическую композицию. В различных вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного описанного в настоящем документе соединения, присутствующего в фармацевтической композиции, является единственным терапевтически активным соединением в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного терапевтического агента для лечения заболевания или нарушения.

В некоторых вариантах осуществления, введение соединения(й), описанного в настоящем документе, субъекту позволяет вводить более низкую дозу дополнительного терапевтического средства по сравнению с дозой только дополнительного терапевтического средства, которая требуется для достижения аналогичных результатов при лечении заболевания или нарушения у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления описанное(ые) в настоящем документе соединение(я) усиливает(ют) активность дополнительного терапевтического соединения, тем самым позволяя более низкой дозе дополнительного терапевтического соединения обеспечить такой же эффект.

В некоторых вариантах осуществления, соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, и терапевтическое средство вводят субъекту совместно. В других вариантах осуществления, соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, и терапевтический агент составляют совместно и вводят субъекту совместно.

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее. В других вариантах осуществления, млекопитающим является человек.

Комбинированная терапия

Соединения, применимые в описанных в настоящем документе способах, можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, применимыми для лечения заболевания или нарушения, и/или с дополнительными терапевтическими агентами, которые уменьшают или улучшают симптомы и/или побочные эффекты терапевтических агентов, используемый при лечении заболевания или нарушения. Эти дополнительные терапевтические агенты могут включать соединения, которые являются коммерчески доступными или синтетически доступными для специалистов в данной области техники. Известно, что при использовании дополнительных терапевтических средств, применимых для лечения заболевания или нарушения, эти дополнительные терапевтические средства лечат или уменьшают симптомы заболевания или нарушения.

В различных вариантах осуществления, наблюдается синергетический эффект, когда описанное в настоящем документе соединение вводят с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами или соединениями. Синергетический эффект может быть рассчитан, например, с использованием подходящих способов, таких как, например, уравнение Sigmoid- $E_{\max}$ (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), уравнение аддитивности Loewe (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326) и уравнение медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55). Каждое уравнение, упомянутое выше, может быть применено к экспериментальным данным для построения соответствующего графика, помогающего оценить эффекты комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с упомянутыми выше уравнениями, представляют собой кривую концентрация-эффект, кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности, соответственно.

Введение/дозировка/составы

Схема введения может влиять на то, что составляет эффективное количество. Терапевтические составы можно вводить субъекту либо до, либо после начала заболевания или нарушения. Кроме того, можно вводить несколько разделенных доз, а также дозы в шахматном порядке ежедневно или последовательно, или доза может вводиться непрерывно, или может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозы терапевтических составов могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в соответствии с требованиями терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций, описанных в настоящем документе, пациенту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, может

осуществляться с использованием известных процедур в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения заболевания или нарушения у пациента. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания или нарушения у пациента; возраст, пол и вес пациента; и способность терапевтического соединения лечить заболевание или нарушение у пациента. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, ежедневно можно вводить несколько разделенных доз, или доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от остроты терапевтической ситуации. Неограничивающий пример эффективного диапазона доз терапевтического соединения, описанного в настоящем документе, составляет примерно от 1 до 5000 мг/кг массы тела/в день. Специалист в данной области техники сможет изучить соответствующие факторы и определить эффективное количество терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, могут варьироваться, с получением количества активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являющееся токсичным для пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки зависит от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения или материалы, используемые в комбинации с соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий анамнез пациента, проходящего лечение, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач, *например*, терапевт или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области техники, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринарный врач могут начинать дозы соединений, описанных в настоящем документе, используемых в фармацевтической композиции, с более низких уровней, чем те, которые необходимы для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления, особенно выгодно составлять соединение в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Единичные дозированные формы соединения(ий), описанные в настоящем документе,

диктуются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области компаундирования/составления такого терапевтического соединения.

В некоторых вариантах осуществления, композиции, описанные в настоящем документе, составлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, поддерживая требуемый размер частиц в случае диспергирования и используя поверхностно-активные вещества. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть вызвано включением в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

В некоторых вариантах осуществления, композиции, описанные в настоящем документе, вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления, композиции, описанные в настоящем документе, вводят пациенту в диапазоне дозировок, которые включают, но не ограничены ими, один раз в день, каждые два дня, каждые три дня до одного раза в неделю, и один раз в две недели. Специалисту в данной области техники очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций, описанных в настоящем документе, варьируется от человека к человеку в зависимости от многих факторов, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, не следует рассматривать как ограниченное какой-либо конкретной схемой дозирования, и точная дозировка и композиция для введения любому пациенту определяются лечащим врачом с учетом всех других факторов, касающихся пациента.

Соединения, описанные в настоящем документе для введения, могут находиться в диапазоне от примерно 1 мкг до примерно 10000 мг, от примерно 20 мкг до примерно 9500 мг, от примерно 40 мкг до примерно 9000 мг, от примерно 75 мкг до примерно 8500 мг, от примерно 150 мкг до примерно 7500 мг, от примерно 200 мкг до примерно 7000 мг, от

примерно 350 мкг до примерно 6000 мг, от примерно 500 мкг до примерно 5000 мг, от примерно 750 мкг до примерно 4000 мг, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 10 мг до от примерно 2500 мг, от примерно 20 мг до примерно 2000 мг, от примерно 25 мг до примерно 1500 мг, от примерно 30 мг до примерно 1000 мг, от примерно 40 мг до примерно 900 мг, от примерно 50 мг до примерно 800 мг, от примерно 60 мг до примерно 750 мг, от примерно 70 мг до примерно 600 мг, от примерно 80 мг до примерно 500 мг и любые и все полные или частичные шаги между ними.

В некоторых вариантах осуществления, доза соединения, описанного в настоящем документе, составляет от примерно 1 мг до примерно 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения, описанного в настоящем документе, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее примерно 10000 мг, или менее примерно 8000 мг, или менее примерно 6000 мг, или менее примерно 5000 мг, или менее примерно 3000 мг, или менее примерно 2000 мг, или менее примерно 1000 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 50 мг. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения, как описано в настоящем документе, составляет менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 400 мг, или менее примерно 300 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 100 мг, или менее примерно 50 мг, или менее примерно 40 мг, или менее примерно 30 мг, или менее примерно 25 мг, или менее примерно 20 мг, или менее примерно 15 мг, или менее примерно 10 мг, или менее примерно 5 мг, или менее примерно 2 мг, или менее примерно 1 мг, или менее примерно 0,5 мг, и любой и все их полные или частичные шаги.

В некоторых вариантах осуществления, композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой упакованную фармацевтическую композицию, содержащую контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим агентом; и инструкции по применению соединения для лечения или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения у пациента.

Составы можно использовать в смесях с обычными наполнителями, *т.е.* фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, внутривенного, подкожного, энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области техники. Фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и при желании смешаны со вспомогательными агентами, *например* смазывающими агентами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителями, вкусовыми и/или ароматическими веществами и подобными. При необходимости, их также можно комбинировать с другими активными агентами, *например*, другими анальгетическими агентами.

Пути введения любой из описанных в настоящем документе композиций включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, трансбуккальный, подъязычный или местный. Соединения для применения в композициях, описанных в настоящем документе, могут быть составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальное, трансмукозальное (*например*, подъязычное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (*например*, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное), внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, подбололочечное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное, внутрибронхиальное, ингаляционное и местное введение.

Подходящие композиции и дозированные формы включают, например, таблетки, капсулы, капли, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, чрескожные пластыри, гели, порошки, пеллеты, магмы, леденцы, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошковые или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения, и подобные. Следует понимать, что составы и композиции, описанные в настоящем документе, не ограничены конкретными составами и композициями, описанными в настоящем документе.

Пероральное введение

Для перорального применения, особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капли и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических наполнителей, подходящих для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связывающие вещества, такие как кукурузный крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты известными методами для элегантности или для задержки высвобождения активных ингредиентов. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для перорального введения, соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, может быть в форме таблеток или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (*например*, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (*например*, кукурузный крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающие вещества (*например*, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (*например*,

крахмалгликолят натрия); или смачивающие агенты (*например*, лаурилсульфат натрия). При желании, таблетки могут быть покрыты с использованием подходящих способов и материалов для покрытия, таких как системы пленочного покрытия OPADRY™, доступные от Colorcon, West Point, Pa. (*например*, OPADRY™ OY Type, OYC Type, Organic Enteric OY-P Type, Aqueous Enteric OY-A Type, OY-PM Type и OPADRY™ White, 32K18400). Жидкий препарат для перорального введения может быть в виде растворов, сиропов или суспензий. Жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (*например*, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгатор (*например*, лецитин или аравийская камедь); не водные носители (*например*, миндальное масло, масляные сложные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (*например*, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Парентеральное введение

Для парентерального введения, описанные в настоящем документе соединения могут быть составлены для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения болюсной дозы и/или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Стерильные формы для инъекций описанных в настоящем документе композиций могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в не токсичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления препаратов для инъекций, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как Ph. Helv или аналогичный спирт.

Дополнительные формы для введения

Дополнительные дозированные формы, подходящие для применения с соединением(ями) и композициями, описанными в настоящем документе, включают дозированные формы, как описано в патентах США №№ 6,340,475; 6,488,962; 6,451,808;

5,972,389; 5,582,837; и 5,007,790. Дополнительные дозированные формы, подходящие для использования с соединением(ями) и композициями, описанными в настоящем документе, также включают дозированные формы, как описано в патентных заявках США №№ 20030147952; 20030104062; 20030104053; 20030044466; 20030039688; и 20020051820. Дополнительные дозированные формы, подходящие для использования с соединением(ями) и композициями, описанными в настоящем документе, также включают дозированные формы, как описано в заявках PCT №№ WO 03/35041; WO 03/35040; WO 03/35029; WO 03/35177; WO 03/35039; WO 02/96404; WO 02/32416; WO 01/97783; WO 01/56544; WO 01/32217; WO 98/55107; WO 98/11879; WO 97/47285; WO 93/18755; и WO 90/11757.

Составы с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарственных средств

В некоторых вариантах осуществления, составы, описанные в настоящем документе, могут быть, но не ограничены ими, составами кратковременного действия, быстрого действия, а также составами контролируемого действия, например составами с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и импульсным высвобождением.

Термин замедленное высвобождение используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение продолжительного периода времени и может, хотя и не обязательно, приводить к практически постоянным уровням лекарственного средства в крови в течение увеличенного периода времени. Период времени может составлять месяц или более, и его высвобождение должно быть более продолжительным, чем такое же количество агента, вводимого в болусной форме.

Для пролонгированного высвобождения, соединения могут быть составлены с использованием подходящего полимера или гидрофобного материала, который обеспечивает соединениям свойства пролонгированного высвобождения. Как таковые, соединения для применения с описанным(ыми) в настоящем документе способом(ами) можно вводить в форме микрочастиц, например, путем инъекции или в форме пластин или дисков путем имплантации.

В некоторых случаях, используемые дозированные формы могут быть представлены в виде медленного или контролируемого высвобождения одного или нескольких активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом или микросфер или их комбинацию для обеспечения желаемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области техники, в том числе описанные в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе. Таким образом, стандартные дозированные формы, подходящие для перорального введения, такие как

таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, адаптированные для контролируемого высвобождения, охватываются композициями и дозированными формами, описанными в настоящем документе.

Большинство фармацевтических продуктов с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшить лекарственную терапию по сравнению с их неконтролируемыми аналогами. В идеале, использование оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется использованием минимума лекарственного вещества для лечения или контроля состояния за минимальное время. Преимущества составов с контролируемым высвобождением включают пролонгированное действие препарата, уменьшенную частоту дозирования и повышенное соблюдение пациентом схемы лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением могут использоваться для воздействия на время начала действия или другие характеристики, такие как уровень лекарственного средства в крови, и, таким образом, могут влиять на возникновение побочных эффектов.

Большинство составов с контролируемым высвобождением предназначены для первоначального высвобождения количества лекарственного средства, которое быстро вызывает желаемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического эффекта в течение длительного периода времени. Чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из дозированной формы со скоростью, которая заменит количество метаболизируемого и выводимого из организма лекарственного средства.

Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать различными индукторами, например pH, температурой, ферментами, водой или другими физиологическими условиями или соединениями. Термин «компонент с контролируемым высвобождением» определен в настоящем документе как соединение или соединения, включая, но не ограничиваясь ими, полимеры, полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, липосомы или микросферы или их комбинацию, которые способствуют контролируемому высвобождению активного ингредиента. В одном варианте осуществления, соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят пациенту отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом с использованием состава с замедленным высвобождением. В другом варианте осуществления, соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят пациенту отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом с использованием состава с замедленным высвобождением.

Термин отсроченное высвобождение используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения дозированной формы, которая представляет начальное высвобождение лекарственного средства после некоторой задержки после введения лекарственного средства, и которая, хотя и не обязательно, включает задержку от примерно 10 минут до примерно 12 часов.

Термин импульсное высвобождение используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, что после введения лекарственного средства создаются импульсные профили лекарственного средства в плазме.

Термин «немедленное высвобождение» используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства сразу после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе термин «краткосрочный» относится к любому периоду времени до и включая примерно 8 часов, примерно 7 часов, примерно 6 часов, примерно 5 часов, примерно 4 часа, примерно 3 часа, примерно 2 часа, примерно 1 час, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любое или все их полное или частичное увеличение после введения лекарственного средства после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе термин «быстрое наступление» относится к любому периоду времени до и включая примерно 8 часов, примерно 7 часов, примерно 6 часов, примерно 5 часов, примерно 4 часа, примерно 3 часа, примерно 2 часа, примерно 1 час, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут, а также любое и все их полное или частичное увеличение после введения лекарственного средства.

Дозирование

Терапевтически эффективное количество или доза соединения, описанного в настоящем документе, зависит от возраста, пола и веса пациента, текущего состояния здоровья пациента и прогрессирования заболевания или нарушения у пациента, проходящего лечение. Специалист в данной области техники способен определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов.

Подходящая доза соединения, описанного в настоящем документе, может находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг до примерно 5000 мг в день, например, от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, например, от примерно 5 мг до примерно 250 мг в день. Дозу можно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, от 1 до 4 или более раз в день. При использовании нескольких доз, количество каждой дозы может быть одинаковым или разным. Например, дозу 1 мг в день можно вводить в виде двух доз по 0,5 мг с интервалом между дозами примерно 12 часов.

Понятно, что суточное количество соединения можно вводить, в качестве неограничивающих примеров, каждый день, через день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня или каждые 5 дней. Например, при введении через день, доза 5 мг в день может быть начата в понедельник, первая последующая доза 5 мг в день вводится в среду, вторая последующая доза 5 мг в день вводится в пятницу и так далее.

В случае, когда состояние пациента улучшается, по усмотрению врача, введение соединения(ий), описанного(ых) в настоящем документе, необязательно проводят

непрерывно; альтернативно, дозу вводимого лекарства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (*т. е.* «лекарственные каникулы»). Продолжительность лекарственных каникул необязательно может варьироваться от 2 дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает от 10% до 100%, в том числе, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

После улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем дозировку или частоту введения, или и то и другое, уменьшают до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание. В некоторых вариантах осуществления, пациентам требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов и/или инфекции.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в виде стандартной дозированной формы. Термин «стандартная дозированная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовой дозы для пациентов, проходящих лечение, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная дозированная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из многократных суточных доз (*например*, примерно от 1 до 4 или более раз в день). При использовании нескольких суточных доз, стандартная дозированная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем необязательно определяют в клеточных культурах или на экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD₅₀ (дозы смертельной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, который выражается как отношение между LD₅₀ и ED₅₀. Данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, необязательно используют для определения диапазона дозировок для применения у человека. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне концентраций в кровотоке, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка необязательно варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего

описания и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, *например*, азотную атмосферу и восстанавливающие/окисляющие агенты с признанными в данной области техники альтернативами и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в настоящем документе представлены значения и диапазоны, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего описания. Более того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений также рассматриваются настоящей заявкой.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего описания. Однако они никоим образом не являются ограничением принципов или описания настоящего описания, изложенного в настоящем документе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Теперь изобретение описано со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены только с целью иллюстрации, и описание никоим образом не следует рассматривать как ограниченное этими примерами, а скорее следует рассматривать как охватывающее любые и все варианты, которые становятся очевидными в результате представленных в настоящем документе идей.

Без дополнительного описания считается, что специалист в данной области техники может, используя предыдущее описание и следующие иллюстративные примеры, получить и использовать соединения по настоящему изобретению и применять заявленные способы на практике. Поэтому следующие рабочие примеры указывают на конкретные варианты осуществления настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом остальное описание.

Материалы и способы, использованные в экспериментах, представленных в этом экспериментальном примере, теперь описаны в настоящей заявке.

ФИГ. 11А-11В иллюстрируют неограничивающий синтез группы ASGPRBM.

ФИГ. 12А-12С иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная(ые) группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 13А-13L иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная(ые) группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 14А-14О иллюстрируют неограничивающий синтез некоторых групп ASGPRBM. Пример описывает неограничивающую защитную группу Cbz, но синтез можно проводить с использованием любой другой подходящей защитной группы, известной специалистам в данной области техники. Защитная(ые) группа(ы) в каждом промежуточном и/или конечном продукте может быть удалена соответствующим образом.

ФИГ. 15 иллюстрирует неограничивающие схемы синтеза, которые позволяют метить (derivatизировать) антитело (помеченное как Ab) азидогруппой, где pВра представляет собой пара-бензоилфенилаланин.

ФИГ. 16 иллюстрирует неограничивающую схему синтеза, позволяющую метить (derivatизировать) группу CRBM с помощью группы, содержащей напряженный алкин. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления, любое азидо-содержащее соединение (такое, как, но не ограниченное ими, соединения, показанные на ФИГ. 15) может реагировать с напряженным алкин-содержащим соединением (таким, как, но не ограниченным ими, соединение, показанное на ФИГ. 16), с получением соединения по настоящему описанию.

Перечисленные варианты осуществления:

Предусмотрены следующие перечисленные варианты осуществления, нумерация которых не должна толковаться как обозначение уровней важности.

Вариант осуществления 1 представляет соединение формулы (I) или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват:



где:

Ab представляет собой антитело, которое связывается с внеклеточным белком;

CRBM представляет собой группу, связывающую клеточный рецептор, которая связывается с, по меньшей мере, одним рецептором на поверхности гепатоцитов или других деградирующих клеток субъекта, где связывание (I) приводит к эндоцитозу и деградации внеклеточного белка;

каждый CON независимо представляет собой связь или группу, которая ковалентно связывает Ab с CRBM, Ab с линкером и/или линкер с CRBM;

линкер представляет собой группу, имеющую валентность от 1 до 15;

k' представляет собой целое число от 1 до 15;

h представляет собой целое число от 0 до 15;

i представляет собой целое число от 0 до 15;

h' представляет собой целое число от 0 до 15;

j представляет собой целое число от 1 до 15.

Вариант осуществления 2 представляет соединение по варианту осуществления 1, в котором валентность линкера равна 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 3 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, где k' равно 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 4 представляет соединение по любому из вариантов

осуществления 1-3, где j равно 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 5 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где h равно 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 6 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где h' равно 1, 2 или 3.

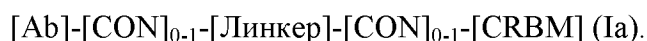
Вариант осуществления 7 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где i равно 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 8 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где, по меньшей мере, одно из значений h , h' и i равно, по меньшей мере, 1.

Вариант осуществления 9 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где каждый из k' , j' , h , h' и i независимо равен 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 10 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где k' равно 1, и j' равно 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 11 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, которое представляет собой:



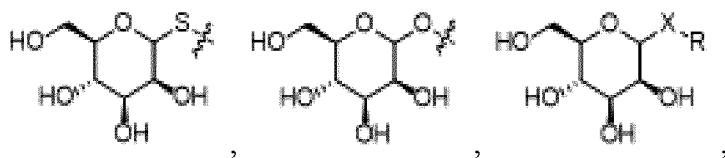
Вариант осуществления 12 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где деградирующая клетка содержит гепатоцит.

Вариант осуществления 13 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, где CRBM представляет собой связывающее вещество рецептора фолиевой кислоты (фолат), связывающее вещество рецептора маннозы, связывающее вещество рецептора маннозы-6-фосфата (M6P), белок 1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1) агент, связывающий рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), агент, связывающий рецептор FcγRI, агент, связывающий рецептор трансферрина, агент, связывающий скэвенджер-рецептор макрофагов, агент, связывающий рецептор, сопряженный с G-белком, или агент, связывающий рецептор асиалогликопротеина (ASGPR).

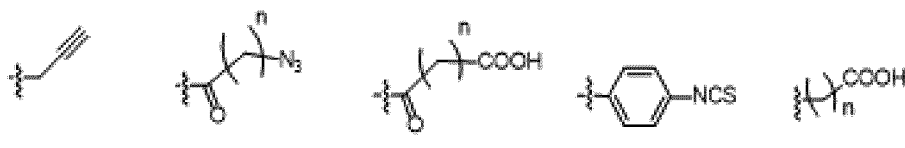
Вариант осуществления 14 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-13, где CRBM представляет собой:

(а) связывающий агент рецептора фолиевой кислоты (фолат), содержащий, по меньшей мере, одно из фолиевой кислоты, метотрексата, преметрекседа или их биологически активного фрагмента;

(b) вещество, связывающее маннозный рецептор, содержащее, по меньшей мере, одно из:



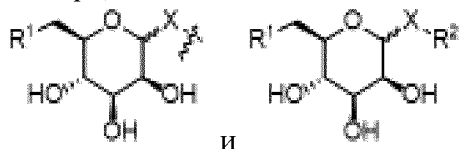
где: X представляет собой S или O, R выбран из группы, состоящей из:



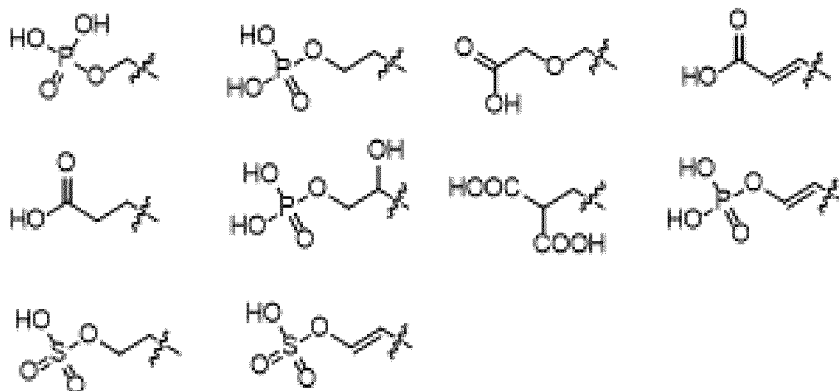
и каждый 'n' независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20; и

полимерную молекулу, показанную на ФИГ. 1-7;

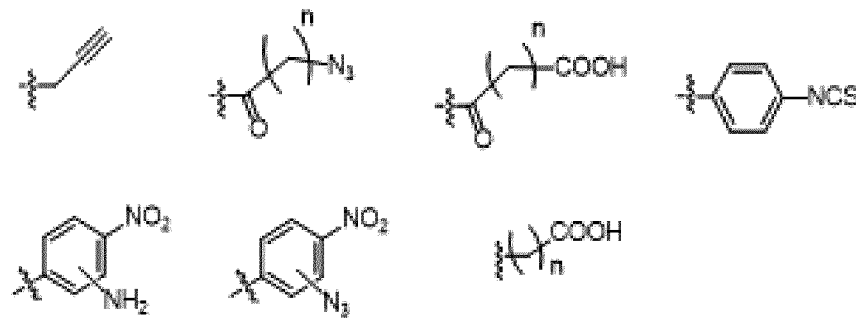
(с) вещество, связывающее маннозо-6-фосфатный (М6Р) рецептор, содержащее по меньшей мере, одно из:



где X представляет собой O или S, R¹ выбран из группы, состоящей из:



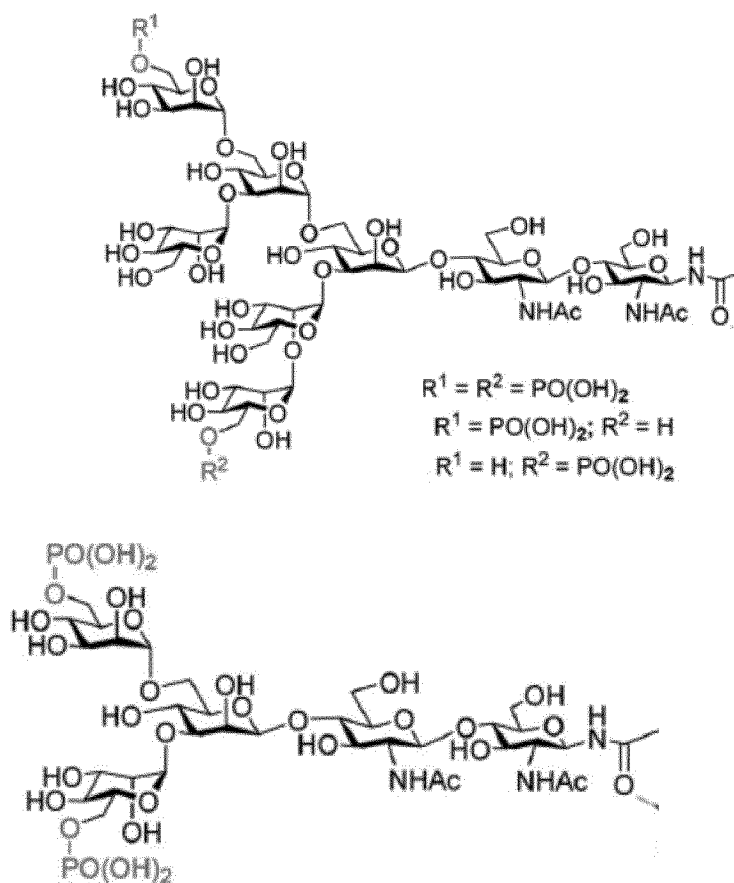
R² выбран из группы, состоящей из:



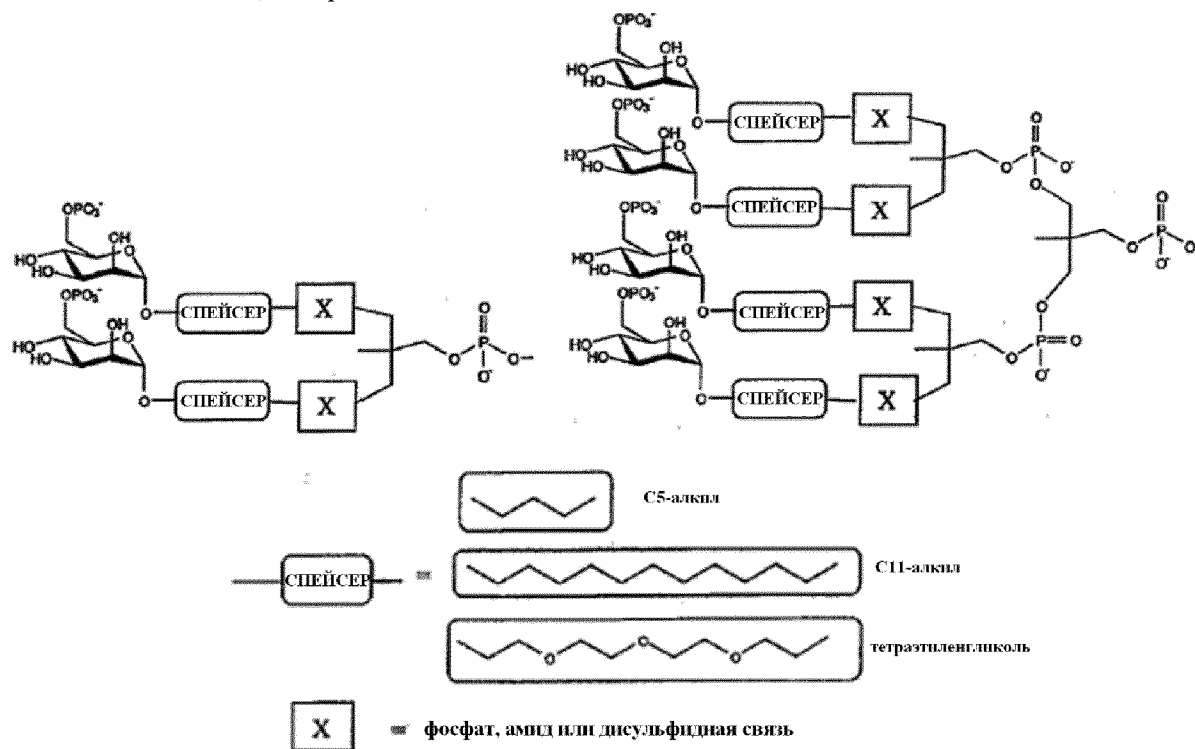
и каждый 'n' независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;

полимерную молекулу, показанную на фиг. 8;

соединение, выбранное из:



соединение, выбранное из:



(d) связывающий агент рецептора белка 1, родственного рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1), содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1-9;

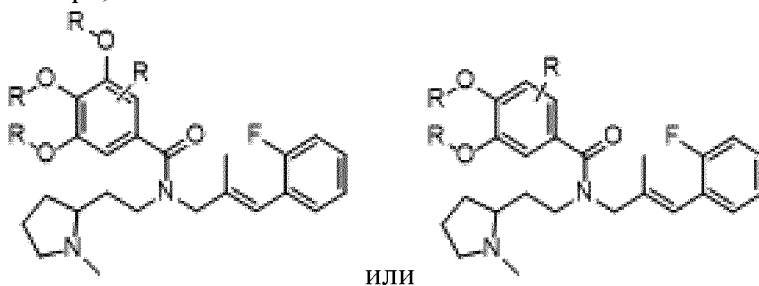
(e) связывающий агент рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10-35;

(f) связывающий агент рецептора FcγRI, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36-52;

(g) связывающий агент рецептора трансферрина, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53-59 и 67;

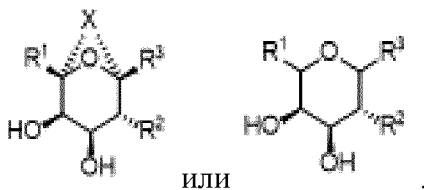
(h) связывающий агент скэвендж-рецептора макрофагов, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60-65;

(i) связывающий агент рецептора, сопряженного с G-белком, содержащий, по меньшей мере, одно из:



где R в каждом случае независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

(j) связывающий агент рецептора сиалогликопротеина (ASGPR), содержащий:



где:

X представляет собой линкер из 1-4 атомов в длину и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}), такие что:

когда X представляет собой линкер из 1 атома в длину, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}),

когда X представляет собой линкер длиной 2 атома, не более 1 атома X представляет собой O, S или N(R^{N1}),

когда X представляет собой линкер из 3 или 4 атомов в длину, не более 2 атомов X независимо представляют собой O, S или N(R^{N1});

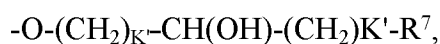
где каждый из R^{N1} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой H, -(CH₂)_kOH, -(CH₂)_kO(C₁-C₄ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, -(CH₂)_k(винил), -O(CH₂)_k(винил), -(CH₂)_k(алкинил), -(CH₂)_kCOOH, -(CH₂)_kC(=O)O(C₁-C₄

алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, -
 $\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами
галогена или $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными
атомами галогена; или

каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой $\text{Ph}(\text{CH}_2)_K$ -, который
необязательно замещен: 1-3 независимо выбранными атомами галогена; $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил,
необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2
гидроксильными группами; или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо
выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами; или

R^1 и R^3 независимо представляет собой группу структуры:



где:

R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо
выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксигруппами; $-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$; или $-(\text{CH}_2)_K-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_K-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$;

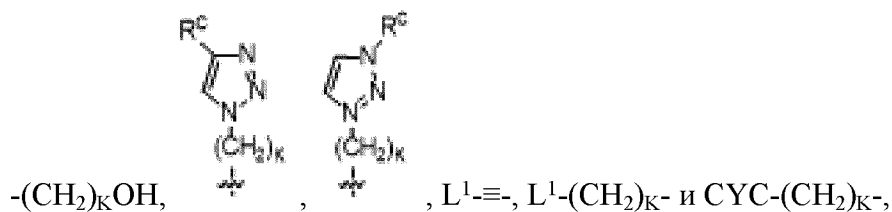
K равно 0, 1, 2, 3 или 4;

K' равно 1, 2, 3 или 4;

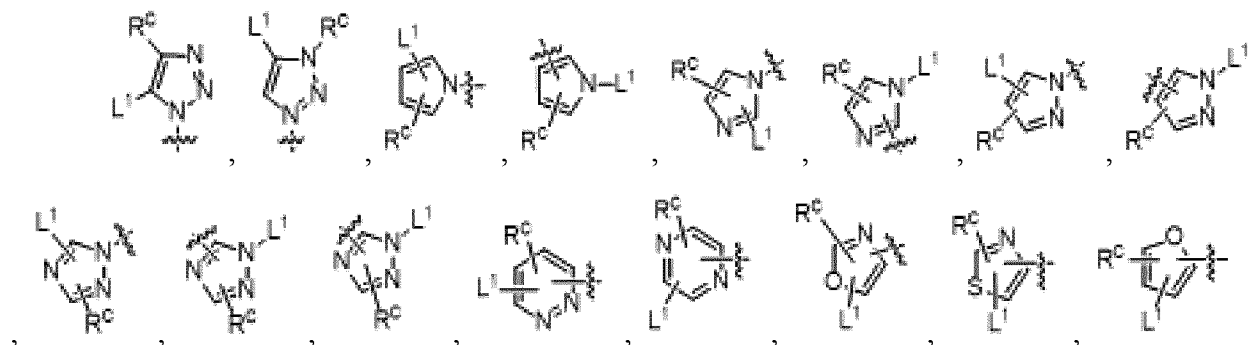
каждый $\text{R}^{\text{N}3}$ независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно
замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными
группами;

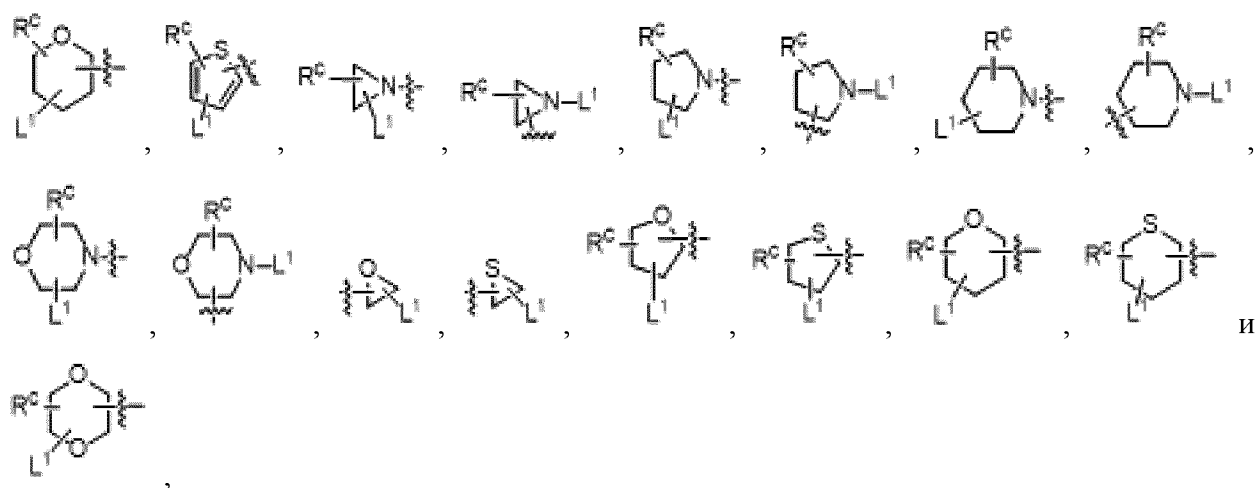
каждый $\text{R}^{\text{N}4}$ независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно
замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными
группами, или $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_K$ -, или

R^1 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



где Cyc выбран из группы, состоящей из:



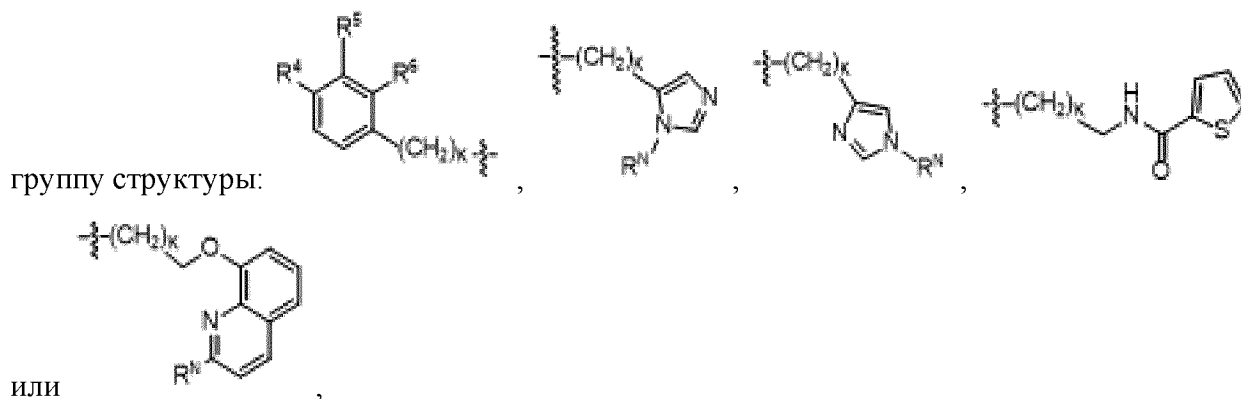


где:

связь, отмеченная $\sim$ указывает место на СУС, к которому присоединен $-(CH_2)_k$;

L^1 представляет собой связь, -линкер, -CON-линкер или -CON-линкер-CON;

R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 необязательно замещенными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, или



где:

каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1 - C_3 алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $O-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена;

каждый R^N независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

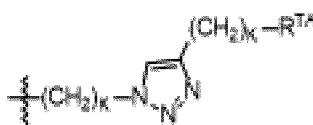
каждый R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

или

каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой $(C_3-C_8$ насыщенный карбоцикл)- $(CH_2)_K$ -, где карбоцикл дополнительно замещен $-L^1$ и $-R^C$;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_K-N(R^{N1})-C(=O)R^{AM}$, где:

R^{AM} представляет собой H, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(=O)O(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-C(=O)(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-(CH_2)_K-NR^{N3}R^{N4}$, или

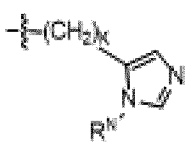
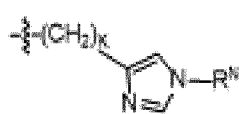
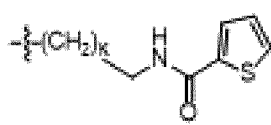
R^2 представляет собой , где:

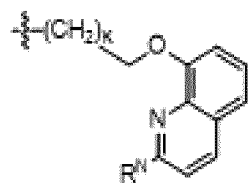
R^{TA} представляет собой H, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_KOH$, $-(CH_2)_KO(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(=O)O(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-C(=O)(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

или

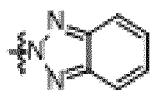
R^{TA} представляет собой C_3-C_{10} арил или 3-10-членную гетероарильную группу, содержащую 1-5 отличных от углерода атомов в кольце, где каждая из арильных или гетероарильных групп необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_KOH$, $-(CH_2)_KO(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранные галогены и/или 1-2 гидроксильные группы, $-(C_1-C_3$ алкокси), необязательно замещенные 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(=O)O(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-(CH_2)_KC(=O)-(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

или

R^{TA} представляет собой , , ,

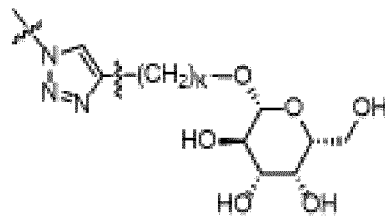


или



, необязательно замещенные 1-3 C_1 - C_3 алкильными группами, необязательно замещенными 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

или



R^{TA} представляет собой , где каждая группа $-(CH_2)_k$ необязательно замещена 1-4 C_1 - C_3 алкильными группами, необязательно замещенными 1-3 фторогруппами или 1-2 гидроксильными группами.

Вариант осуществления 15 представляет соединение по вариантам осуществления 1-14, где:

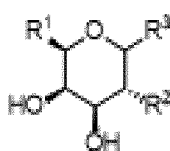
X в ASGPRBM представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$ или $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, когда X имеет длину 2 атома;

X в ASGPRBM представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$ или $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда X имеет длину 3 атома; или же

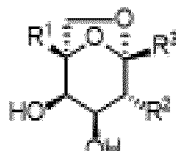
X в ASGPRBM представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$ или $-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, когда X имеет длину 4 атома.

Вариант осуществления 16 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-15, где X представляет собой OCH_2 и R^{N1} представляет собой H, или где X представляет собой CH_2O , и R^{N1} представляет собой H.

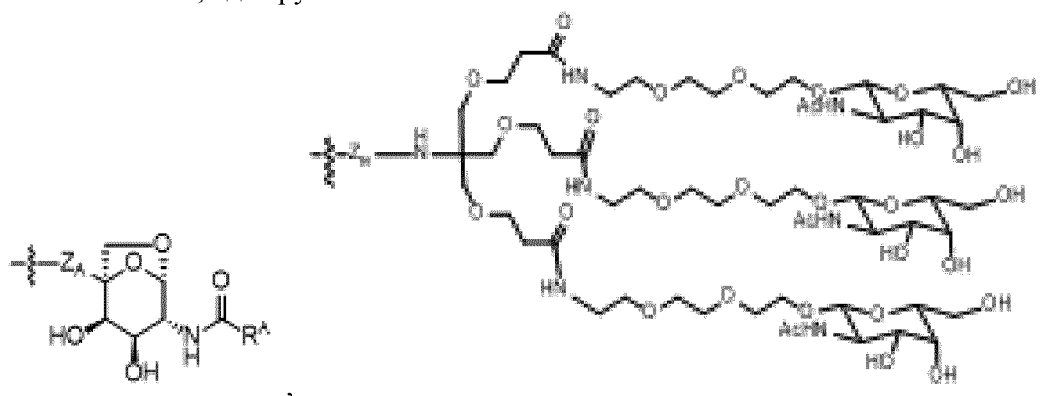
Вариант осуществления 17 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 14-16, где ASGPRBM имеет структуру:



или



Вариант осуществления 18 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 14-17, где группа ASGPRBM включает:



где:

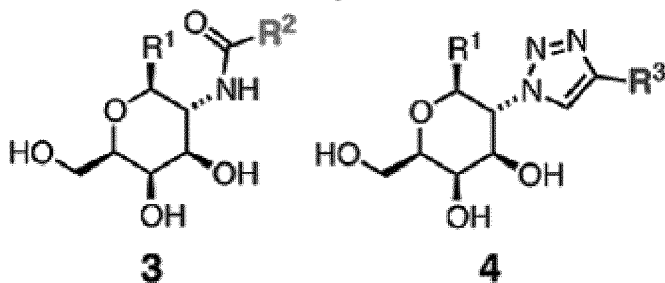
R^A представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-5 независимо выбранными атомами галогена;

Z_A представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-O-(CH_2)_{IM}-$, $-S-(CH_2)_{IM}-$, $-NR^M-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$, группу PEG, содержащую от 1 до 8 этиленгликолевых остатков, или $C(O)(CH_2)_{IM}NR^M-$;

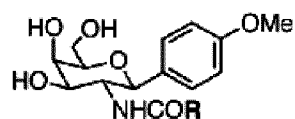
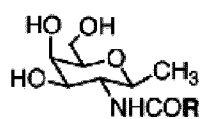
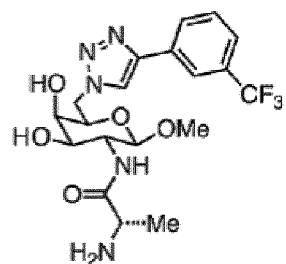
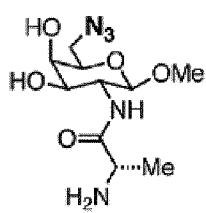
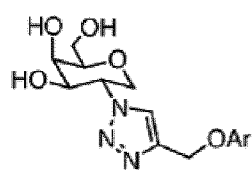
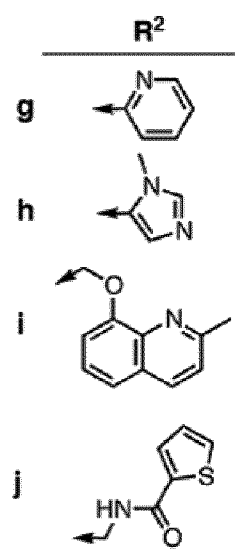
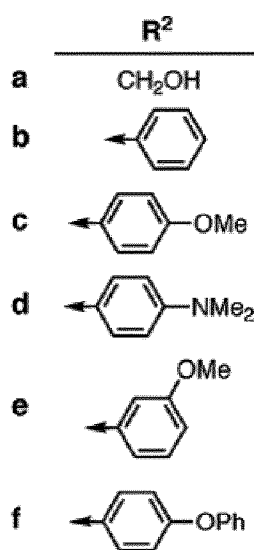
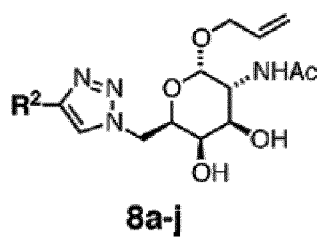
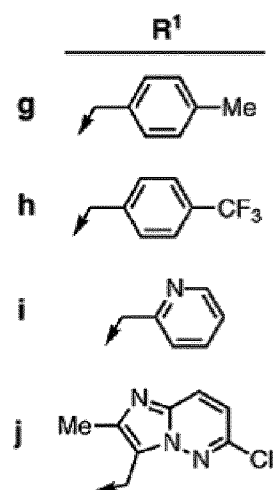
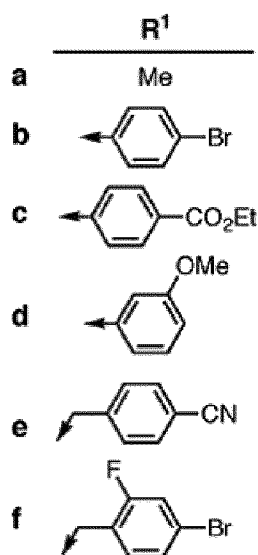
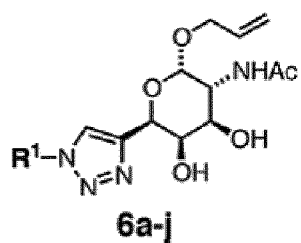
Z_B отсутствует, представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$ или $-C(=O)(CH_2)_{IM}NR^M-$;

R^M представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-2 гидроксильными группами; и

каждый IM независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

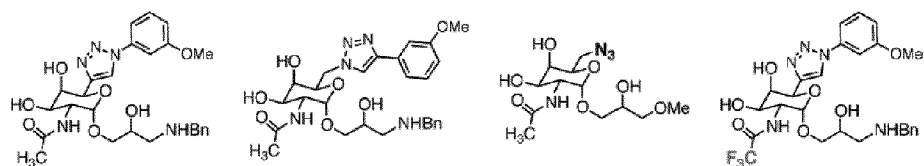
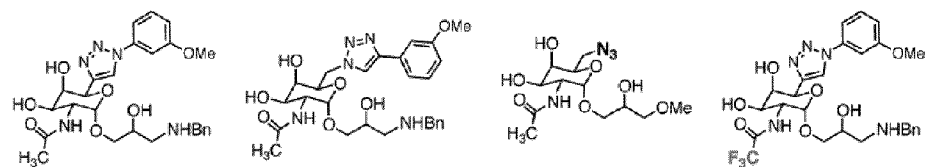
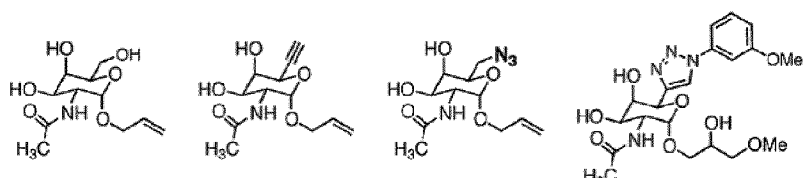
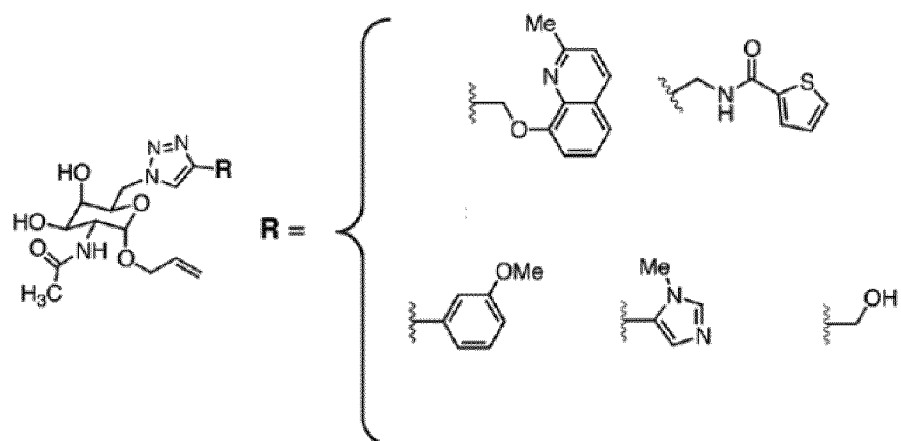
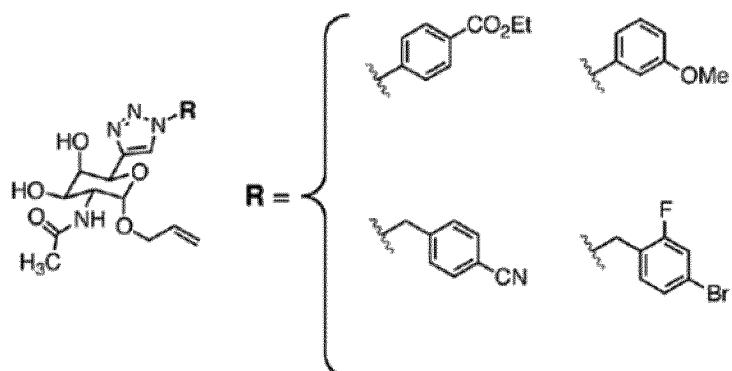
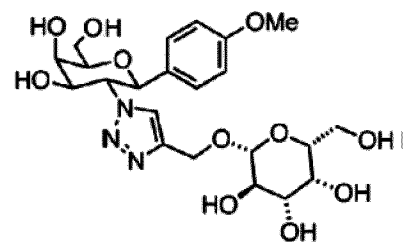
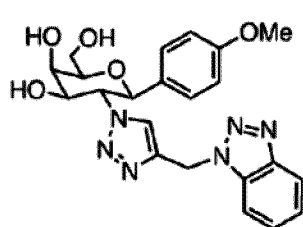
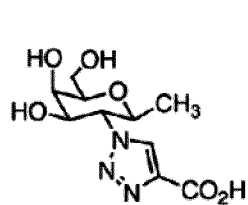


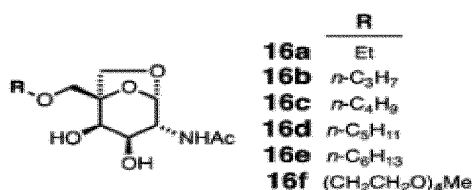
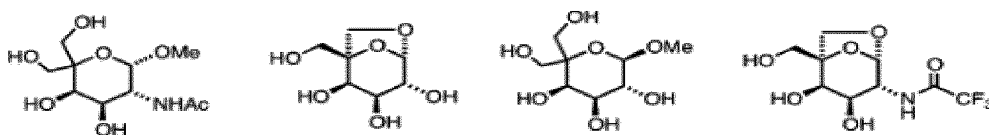
	R^1	#	R^2	#	R^2	#	R^3	#	R^3	#	R^3	#	R^3
a	Me	1	Me	9	CH_2NH_2	1	Ph	10		14		14	
b	4-OMePh	2	$n-C_3H_7$	10	CH_2CF_3	2	4-OMePh	3	3-OMePh	11		15	CH_2OH
		3	i-Pr	11	2-фурил	3	3-NH ₂ Ph	4	4-NMe ₂ Ph	12		16	CH_2NH_2
		4	i-Bu	12	Ph	5	2-пиридил	6		13		17	CH_2NHMe
		5	CCl_3	13	4-OMePh	7		8		14		18	CH_2NMe_2
		6	CF_3	14	3-OMePh	9		10		15		19	CO_2H
		7	Ot-Bu	15	4-CNPh	11		12		16		20	$CH_2NHCOPh$
		8	CH_2CO_2H	16	3-пиридил	13		14		17		21	$CH_2NHCOMe$



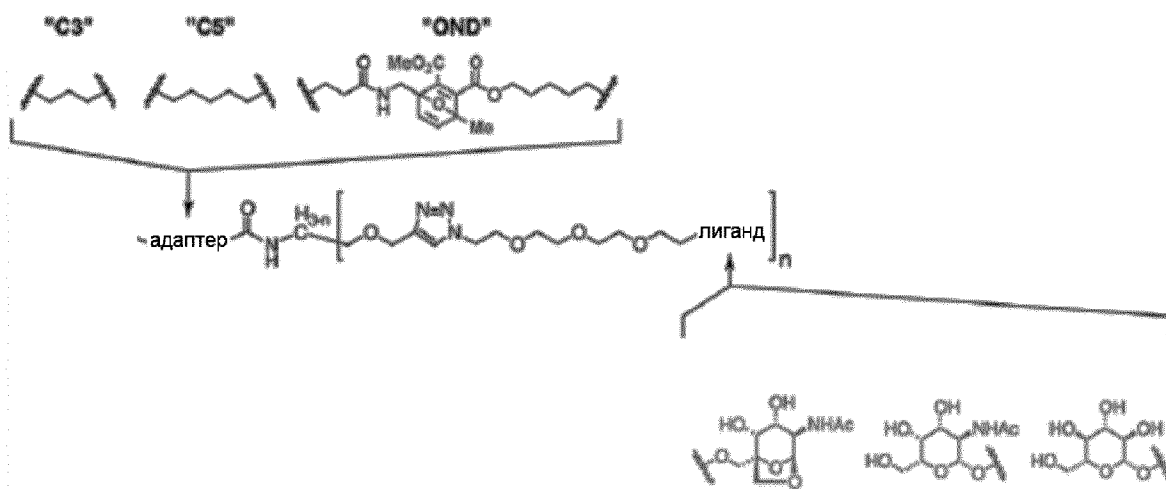
в которой

R=CH₃, CF₃ или CH₂CF₃; _





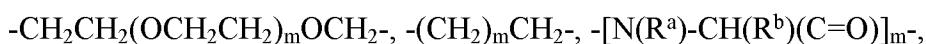
или



Вариант осуществления 19 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-18, где линкер представляет собой линкер, содержащий полиэтиленгликоль, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля.

Вариант осуществления 20 представляет соединение любого из вариантов осуществления 1-19,

где линкер содержит структуру:



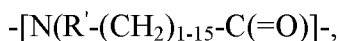
или группу полипропиленгликоля или полипропилен-со-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₃ алкил или C₁-C₆ алканол, или объединяется с R^b с образованием пирролидиновой или гидроксипирролиновой группы;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3$ -гуанидина, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, бензила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола или $-(\text{CH}_2)$ -фенола; и

где m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15; или

где линкер содержит структуру



где R' представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-2

гидроксильными группами, и m представляет собой целое число от 1 до 100; или

где линкер содержит структуру:



где:

Z и Z' , каждый независимо, представляют собой связь, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-$

$N(R)-$, , $-(CH_2)_i-C(R^2)=C(R^2)-$ (цис или транс), $-(CH_2)_i\equiv-$ или $-Y-C(=O)-Y-$;

каждый R независимо представляет собой H , C_1-C_3 алкил или C_1-C_6 алканол;

каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил;

каждый Y независимо представляет собой связь, O , S или $N(R)$;

каждый i независимо равен от 0 до 100;

D представляет собой связь, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_m-$ или $-[(CH_2)_n-X_1]_j-$,
при условии, что Z , Z' и D не являются одновременно связями;

X^1 представляет собой O , S или $N(R)$;

j представляет собой целое число от 1 до 100;

m' представляет собой целое число от 1 до 100;

n представляет собой целое число от 1 до 100; или

где линкер содержит структуру:



где каждый n и n' независимо представляет собой целое число от 1 до 25; или

где линкер содержит структуру:

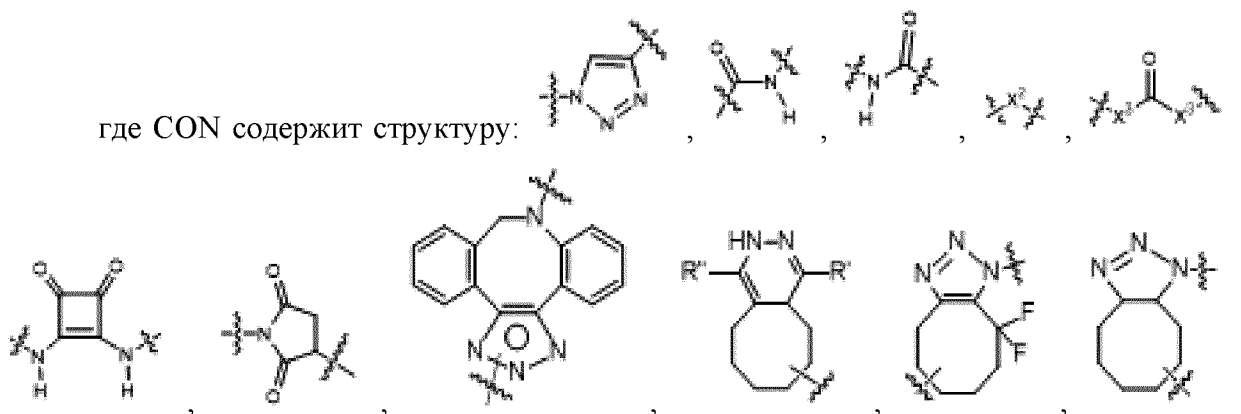


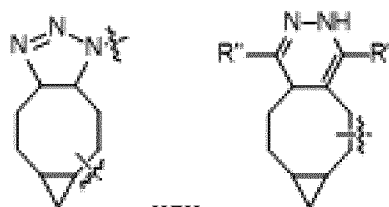
где каждый PEG независимо представляет собой группу полиэтиленгликоля, содержащую от 1 до 12 остатков этиленгликоля, и CON представляет собой группу триазола



Вариант осуществления 21 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-20,

где CON содержит структуру:



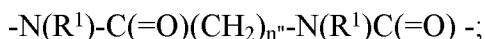
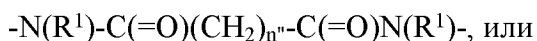
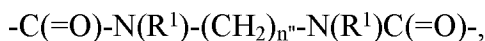


или

; где каждый из R' и R'' независимо представляет собой H,

метил или связь; или

где CON содержит структуру:



где каждый R^1 независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил, и n независимо представляет собой целое число от 0 до 8, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 7, в некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или

где CON содержит структуру:



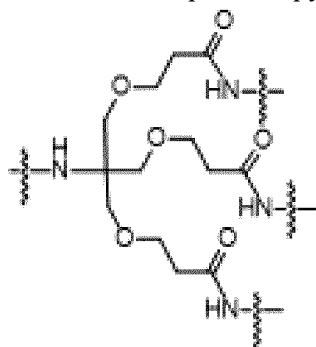
где:

R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} каждый независимо, представляют собой $-(CH_2)_{M1}-$, $-(CH_2)_{M2}C(=O)_{M3}(NR^4)_{M3}-(CH_2)_{M2}-$, $-(CH_2)_{M2}(NR^4)_{M3}C(O)_{M3}-(CH_2)_{M2}-$ или $-(CH_2)_{M2}O-(CH_2)_{M1}-C(O)NR^4-$, при условии, что R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} не являются одновременно H;

каждый $M1$ независимо равен 1, 2, 3 или 4;каждый $M2$ независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;каждый $M3$ независимо равен 0 или 1; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, C_1-C_3 алкил, C_1-C_6 алканол или $-C(=O)(C_1-C_3 \text{ алкил})$ при условии, что $M2$ и $M3$ в качестве одного и того же R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} не могут быть все одновременно равны 0; или

где CON содержит структуру:



Вариант осуществления 22 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-21, где внеклеточный белок содержит 1-40- β -амилоид, 5'-нуклеотидазу, активированные F9, F10, активин-рецептороподобную киназу 1, альфа-фетопротеин, амилоид, ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, токсин сибирской язвы, АОС3, АОС3 (VAP-1),

Bacillus anthracis сибирской язвы, BAFF, бета-амилоид, с-Met, C1s, антиген C242, C5, CA-125, кальцитонин, пептид, родственный гену кальцитонина, пептид, родственный гену кальцитонина альфа, *Canis lupus familiaris* IL31, карбоангидраза 9 (CA-IX), CEA, CEA-родственный антиген, CEACAM5, CFD, CGRP, агглютинин А, фактор свертывания крови III, комплемент C5a, CSF1, MCSF, CSF2, дабигатран, шига-токсин *E. coli* тип-1, шига-токсин *E. coli* тип-2, EGFL7, эндотоксин, эписиалин, FGF 23, фибрин II, бета-цепь, дополнительный домен-В фибронектина, фолатгидролаза, GDF-8, желатиназа В, GMCSF, фактор дифференциации роста 8, гемагглютинин, гемагглютинин HA, HGF, HIV-1, HNGF, Hsp90, бета-амилоид человека, рецепторная киназа фактора роста гепатоцитов, TNF человека, IFN- α , IFN- γ , IgE, Fc область IgE, IGF1, IGF2, IGHE, IL 17A, IL 17A и IL 17F, IL 20, IL-1, IL-12, IL-23, IL-13, IL-17, IL-1 β , IL-22, IL-4, IL-5, IL-6, IL17A и IL17F, IL1A, IL2, IL23, IL23A, IL31RA, IL6, IL6R, IL9, ILGF2, гемагглютинин гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа HA, интерферон-гамма, интерферон-гамма-индуцированный белок, интерлейкин 1 альфа, интерлейкин 13, интерлейкин 17 альфа, интерлейкин 17 альфа, TNF, интерлейкин 17A, калликреин, LOXL2, LRRC15, LTA, MASP-2, MCP-1, MIF, MST1R (он же RON), MUC1, миостатин, NACP, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), протеиназа 1, регулируемая нейронным апоптозом, NGF, NOGO-A, Notch 1, NRP1, oxLDL, PCSK9, PD-L1, фосфатидилсерин, RANKL, RGMA, спондин 3, специфичный для корневой пластинки, RTN4, склеростин, SDC1, сывороточный амилоидный белок А, сывороточный амилоидный компонент Р, SOST, альфа-токсин *Staphylococcus aureus*, тау-белок, TFPI, TGF бета 1, TGF бета 2, TGF- β , TNF- α , TROP-2, TSLP, VEGF-A, VEGF-A и Ang-2, VEGFA и VWF.

Вариант осуществления 23 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-22, где Ab представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 24 представляет соединение по любому из вариантов осуществления 1-23, где антитело содержит: Абаговомаб, Абрезекимаб, Адалимумаб, Адуканумаб, Афазевикумаб, Афелимомаб, Алирокумаб, Алтумомаб, пентетат Алтумомаба, Андекаликсимаб, Анрукинзумаб, Арцитумомаб, Аскринвакумаб, Атезолизумаб, Атидортоксумаб, Атинумаб, Авелумаб, Бапинеузумаб, Бавитиксимаб, Белимумаб, Бермекимаб, Бесилесомаб, Бевацизумаб, Бициромаб, Бимекизумаб, Биртамимаб, Блосозумаб, Бокоцизумаб, Бразикумаб, Бриакинумаб, Бродалумаб, Бролуцизумаб, Бронтиктзуумаб, Буросуамаб, Кабирализумаб, Канакинумаб, Кантузумаб, Кантузумаб равтансин, Каплацизумаб, Карлумаб, Цергутузумаб, Цергутузумаб амуналейкин, Цертолизумаб, Цертолизумаб пегол, Сибисатамаб, Клазакизумаб, Кливатузумаб, Кливатузумаб тетракетан, Концизумаб, Кренезумаб, Дектрекумаб, Деносуамаб, Дезамизумаб, Диридавуамаб, Домагрозумаб, Дорлимомаб, Дорлимомаб аритокс, Дурвалумаб, Дусигитумаб, Экулизумаб, Эдобакомаб, Эфунгуамаб, Эльделумаб, Элезанумаб, Эльсилимомаб, Эмактузумаб, Эмапалумаб, Эмицизумаб, Энокизумаб, Эпитумомаб, Эпитумомаб цитуксетан, Эптинезумаб, Эренумаб, Эвинакумаб, Эволокумаб, Фарицимаб, Фазинуамаб, Фезакинуамаб, Фиклатузумаб, Фиривумаб, Флетикумаб,

Фонтолизумаб, Фреманезумаб, Фресолимумаб, Фровоцимаб, Фруневетмаб, Фулранумаб, Ганканезумаб, Гантенерумаб, Гатипотузаб, Гедивумаб, Гевокизумаб, Гимсилумаб, Гирентуксимаб, Голимумаб, Госуранемаб, Гуселкумаб, Идароцизумаб, Иговомаб, Ималумаб, Индатуксимаб, Индатуксимаб равтансин, Инфликсимаб, Истиратумаб, Иксекизумаб, Лабетузумаб, Лакнотузумаб, Лампализумаб, Ланаделумаб, Ландогрозумаб, Лебрикизумаб, Лемалесомаб, Лендализумаб, Лензилумаб, Лерделимумаб, Лесофавумаб, Лигелизумаб, Лоделцизумаб, Локиветмаб, Лутикизумаб, Марстацимаб, Меполизумаб, Метелимумаб, Мирикизумаб, Наколомаб, Наколомаб тафенатокс, Намилумаб, Нарнатумаб, Навивумаб, Накситамаб, Небакумаб, Немолизумаб, NEOD, Нерелимомаб, Несвакумаб, Нетакимаб, Нофетумомаб, Нофетумомаб мерпентан, Обилтоксаксимаб, Олеклумаб, Олендализумаб, Олокизумаб, Омализумаб, OMS, Онартузумаб, Ореговомаб, Ортикумаб, Отилимаб, Озанезумаб, Озорализумаб, Парсатузумаб, Пасколизумаб, Пасотуксизумаб, Патеклизумаб, Пемтумомаб, Перакизумаб, Пекселизумаб, Плацулумаб, Понезумаб, Прасинезумаб, Притоксаксимаб, Квилизумаб, Радретумаб, Ралпанцизумаб, Раневетмаб, Ранибизумаб, Равулизумаб, Раксибакумаб, REGN-EB, Ремтолумаб, Реслизумаб, Рилотумумаб, Рисанкизумаб, Ромилкимаб, Ромосозумаб, Ронтализумаб, Росмантузумаб, Сацитузумаб, Сацитузумаб говитекан, Самротамаб, Самротамаб ведотин, Сарилумаб, Секукинумаб, Сетоксаксимаб, Сетрузумаб, Сифалимумаб, Силтуксимаб, Симтузумаб, Сирукумаб, Софитузумаб, Софитузумаб, Софитузумаб ведотин, Соланезумаб, Сонтузумаб, Стамулумаб, Сулесомаб, Сутимлимаб, Сувизумаб, Сувратоксумаб, Табалумаб, Такатузумаб, Такатузумаб тетракетан, Тализумаб, Танезумаб, Тефибазумаб, Телимомаб, Телимомаб аритокс, Тесидолумаб, Тезепелумаб, Тибулизумаб, Тилдракизумаб, Тимолумаб, Тизотумаб, Тизотумаб ведотин, Тралокинумаб, Тревогрумаб, Уртотксазумаб, Устекинумаб, Вануцизумаб, Вапаликсимаб, Варисакумаб, Вепалимомаб, Везенкумаб, Вобарилизумаб, Вунакизумаб и Ксентузумаб.

Вариант осуществления 25 представляет фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент и, по меньшей мере, одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-24.

Вариант осуществления 26 представляет фармацевтическую композицию по варианту осуществления 25, дополнительно содержащую другое терапевтически активное соединение.

Вариант осуществления 27 представляет способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по любому из вариантов осуществления 1-24 и/или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 25-26.

Вариант осуществления 28 представляет способ по варианту осуществления 27, где заболевание или нарушение включает аутоиммунное заболевание, рак или воспаление.

Вариант осуществления 29 представляет способ по варианту осуществления 28, где аутоиммунное заболевание включает болезнь Аддисона, аутоиммунный полиэндодринный

(полиэндокринный?) синдром (APS) типов 1, 2 и 3, аутоиммунный панкреатит (AIP), сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный оофорит, эндометриоз, аутоиммунный орхит, синдром Шегрена, аутоиммунную энтеропатию, глютенную болезнь, болезнь Крона, микроскопический колит, язвенный колит, аутофосфолипидный синдром (APLS), апластическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь холодовых агглютининов, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, пернициозную анемию, чистую эритроцитарную аплазию, тромбоцитопению, адипозалгию, болезнь Стилла у взрослых, анкилозирующий спондилит, CREST-синдром, лекарственную волчанку, артрит, связанный с энтезитом, эозинофильный фасциит, синдром Фелти, заболевание, связанное с AgG4, ювенильный артрит, болезнь Лайма (хроническую), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), палиндромный ревматизм, синдром Парри-Ромберга, синдром Парсонажа-Тернера, псориазический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, ретроперитонеальный фиброз ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шницлера, системную красную волчанку, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), дерматомиозит, фибромиалгию, миозит, миозит с включениями, тяжелую миастению, нейримиотонию, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, полимиозит (полимиозит?), острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острую моторную аксонную невропатию, анти-NMDA рецепторный энцефалит, концентрический склероз Бало, энцефалит Бикерстаффа, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, миастенический синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз, тип II, синдром Ошторана, педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое нарушение, связанное со стрептококком (PANDAS), прогрессирующую воспалительную невропатию, синдром беспокойных ног, синдром ригидности, хорею Синденгама, поперечный миелит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунный увеит, синдром Когана, офтальмопатию Грейвса, промежуточный увеит, деревянистый конъюнктивит, язву Мурена, оптический нейромиеелит, опсо-миоклональный синдром, неврит зрительного нерва, склерит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, синдром Толоса-Ханта, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), болезнь Меньера, болезнь Бехчета, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), гигантоклеточный артериит, гранулематоз с полиангиитом (GPA), IgA васкулит (IgAV), болезнь Кавасаки, лейкоцитокластный васкулит, волчаночный васкулит, ревматоидный васкулит, микроскопический полиангиит (MPA), узелковый полиартериит (PAN), ревматическая полимиалгия, уртикарный васкулит, васкулит, первичный иммунодефицит, синдром хронической усталости, симпатическую рефлекторную дистрофию, эозинофильный эзофагит, гастрит, интерстициальное заболевание легких, синдром POEMS, синдром Рейно, первичный иммунодефицит и гангренозную пиодермию.

Вариант осуществления 30 представляет способ по варианту осуществления 28, в котором рак включает рак предстательной железы, метастатический рак предстательной железы, рак желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, яичка, мочевого пузыря, почки, мозга/ЦНС, головы и шеи, горла, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, лейкоз, меланому, немеланомный рак кожи, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, саркому Юинга, мелкоклеточный рак легкого, хориокарциному, рабдомиосаркому, опухоль Вильмса, нейробластому, волосатоклеточный лейкоз, рак полости рта/глотки, пищевода, гортани, рак почки и лимфому.

Вариант осуществления 31 представляет способ по варианту осуществления 28, в котором воспаление включает воспалительные нейродегенеративные заболевания, заболевания со сниженным иммунным ответом, вызывающие воспаление, хронические воспалительные заболевания, гипергликемические нарушения, диабет (I и II), гибель β -клеток поджелудочной железы и связанные гипергликемические нарушения, заболевания печени, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, дегенерацию и атрофию мышц, слабовыраженное воспаление, подагру, силикоз, атеросклероз и связанные с ними состояния, инсульт и повреждение спинного мозга или атеросклероз.

Вариант осуществления 32 представляет способ по любому из вариантов осуществления 27-31, в котором субъекту дополнительно вводят по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство, которое лечит или предотвращает заболевание или нарушение.

Вариант осуществления 33 представляет способ по любому из вариантов осуществления 27-32, в котором субъектом является млекопитающее.

Вариант осуществления 34 представляет способ по любому из вариантов осуществления 27-33, в котором субъектом является человек.

Описание каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемых в настоящем документе, настоящим полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Хотя это описание было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что другие варианты осуществления и варианты этого описания могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сущности и объема описания. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват:



где:

Ab представляет собой антитело, которое связывается с внеклеточным белком;

CRBM представляет собой группу, связывающую клеточный рецептор, которая связывается с, по меньшей мере, одним рецептором на поверхности гепатоцитов или других деградирующих клеток субъекта, где связывание (I) приводит к эндоцитозу и деградации внеклеточного белка;

каждый CON независимо представляет собой связь или группу, которая ковалентно связывает Ab с CRBM, Ab с линкером и/или линкер с CRBM;

линкер представляет собой группу, имеющую валентность от 1 до 15;

k' представляет собой целое число от 1 до 15;

h представляет собой целое число от 0 до 15;

i представляет собой целое число от 0 до 15;

h' представляет собой целое число от 0 до 15;

j представляет собой целое число от 1 до 15.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что валентность линкера равна 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что k' равно 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что j равно 1, 2 или 3.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что h равно 1, 2 или 3.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что h' равно 1, 2 или 3.

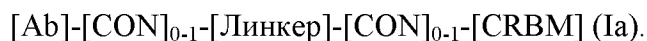
7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что i равно 1, 2 или 3.

8. Соединение по п. 1, где, по меньшей мере, одно из значений h, h' и i равно, по меньшей мере, 1.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из k', j', h, h' и i независимо равен 1, 2 или 3.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что k' равно 1, и j' равно 1, 2 или 3.

11. Соединение по п. 1, которое представляет собой:



12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что деградирующая клетка содержит гепатоцит.

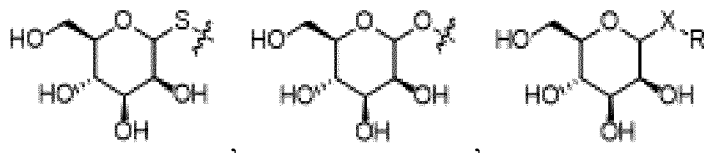
13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что CRBM представляет собой связывающее вещество рецептора фолиевой кислоты (фолат), связывающее вещество рецептора маннозы, связывающее вещество рецептора маннозы-6-фосфата (М6Р), белок 1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1) агент, связывающий рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), агент, связывающий рецептор FcγRI, агент, связывающий рецептор трансферрина, агент, связывающий скэвенджер-рецептор макрофагов, агент, связывающий рецептор, сопряженный с G-белком, или агент,

связывающий рецептор асиалогликопротеина (ASGPR).

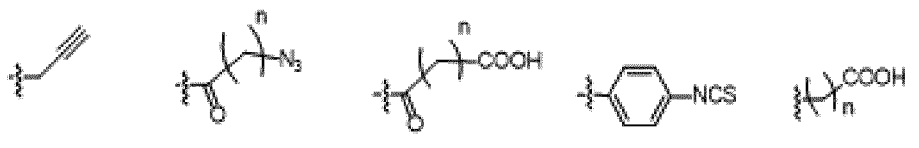
14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что CRBM представляет собой:

(а) связывающий агент рецептора фолиевой кислоты (фолат), содержащий, по меньшей мере, одно из фолиевой кислоты, метотрексата, преметрекседа или их биологически активного фрагмента;

(b) вещество, связывающее маннозный рецептор, содержащее, по меньшей мере, одно из:



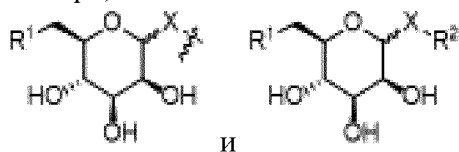
где: X представляет собой S или O, R выбран из группы, состоящей из:



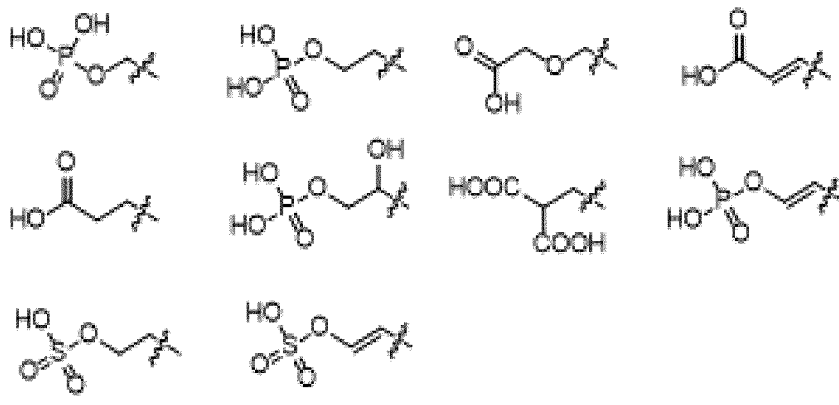
и каждый 'n' независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20; и

полимерную молекулу, показанную на ФИГ. 1-7;

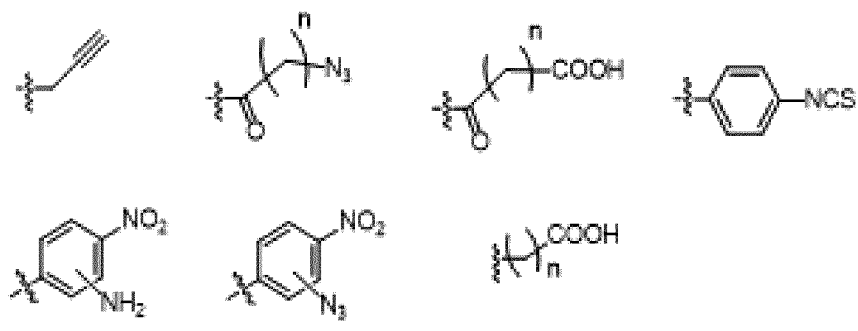
(с) вещество, связывающее маннозо-6-фосфатный (М6Р) рецептор, содержащее по меньшей мере, одно из:



где X представляет собой O или S, R¹ выбран из группы, состоящей из:



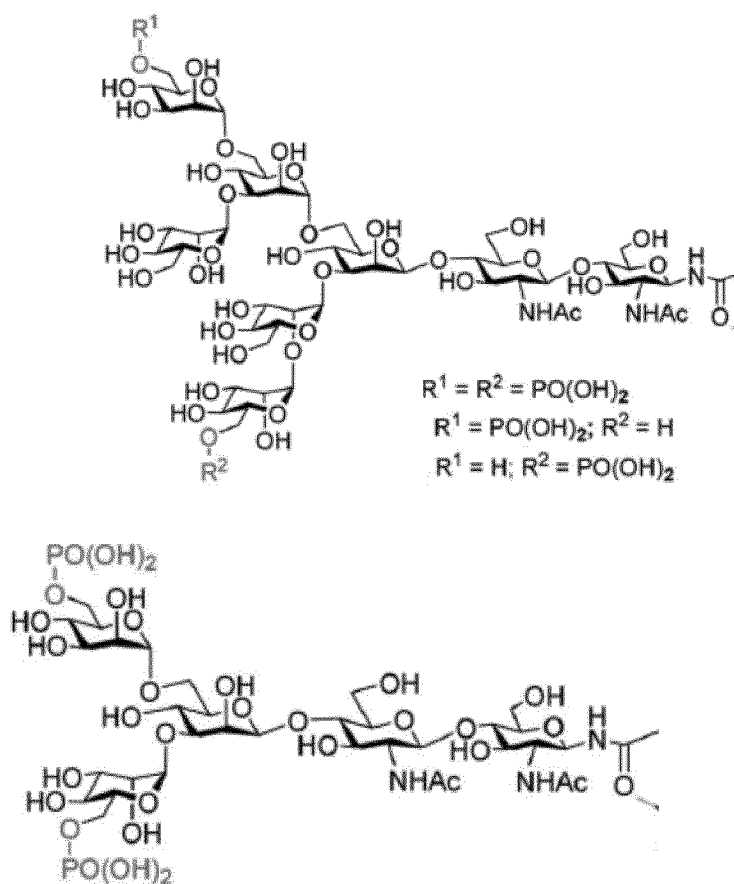
R² выбран из группы, состоящей из:



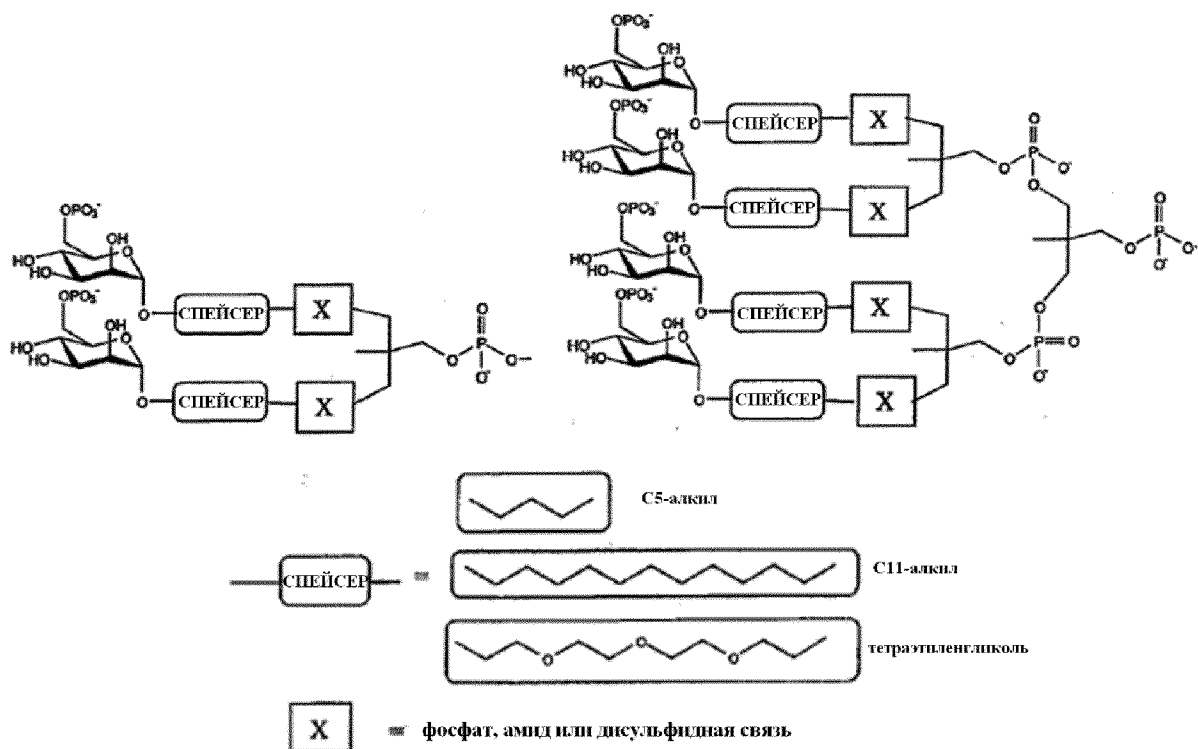
и каждый 'n' независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;

полимерную молекулу, показанную на ФИГ. 8;

соединение, выбранное из:



соединение, выбранное из:



(d) связывающий агент рецептора белка 1, родственного рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1), содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1-9;

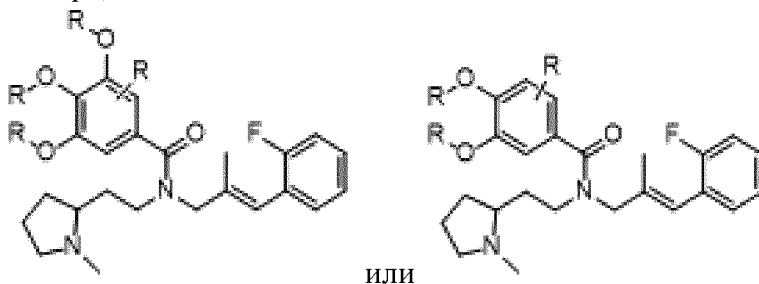
(e) связывающий агент рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10-35;

(f) связывающий агент рецептора FcγRI, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36-52;

(g) связывающий агент рецептора трансферрина, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53-59 и 67;

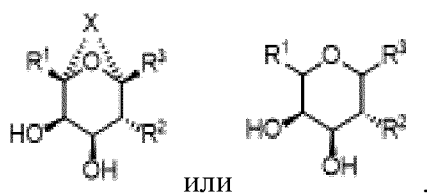
(h) связывающий агент скэвендж-рецептора макрофагов, содержащий, по меньшей мере, одну аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60-65;

(i) связывающий агент рецептора, сопряженного с G-белком, содержащий, по меньшей мере, одно из:



где R в каждом случае независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

(j) связывающий агент рецептора сиалогликопротеина (ASGPR), содержащий:



где:

X представляет собой линкер из 1-4 атомов в длину и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}), такие что:

когда X представляет собой линкер из 1 атома в длину, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}),

когда X представляет собой линкер длиной 2 атома, не более 1 атома X представляет собой O, S или N(R^{N1}),

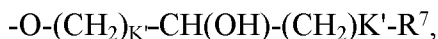
когда X представляет собой линкер из 3 или 4 атомов в длину, не более 2 атомов X независимо представляют собой O, S или N(R^{N1});

где каждый из R^{N1} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой H, -(CH₂)_KOH, -(CH₂)_KO(C₁-C₄ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, -(CH₂)_K(винил), -O(CH₂)_K(винил), -(CH₂)_K(алкинил), -(CH₂)_KCOOH, -(CH₂)_KC(=O)O(C₁-C₄ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, -OC(=O)(C₁-C₄ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена или -C(=O)(C₁-C₄ алкил), необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена; или

каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой Ph(CH₂)_K-, который необязательно замещен: 1-3 независимо выбранными атомами галогена; C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами; или C₁-C₄ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами; или

R¹ и R³ независимо представляет собой группу структуры:



где:

R⁷ представляет собой C₁-C₄ алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксигруппами; -NR^{N3}R^{N4}; или -(CH₂)_K-O-(CH₂)_K-CH₂-CH=CH₂;

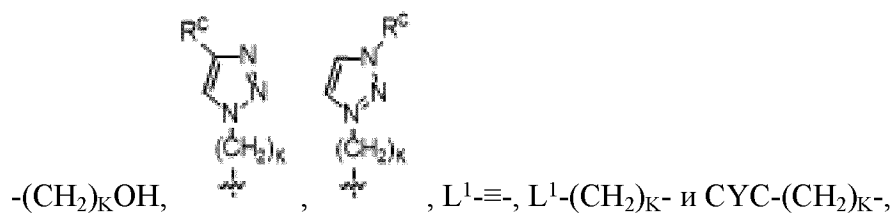
K равно 0, 1, 2, 3 или 4;

K' равно 1, 2, 3 или 4;

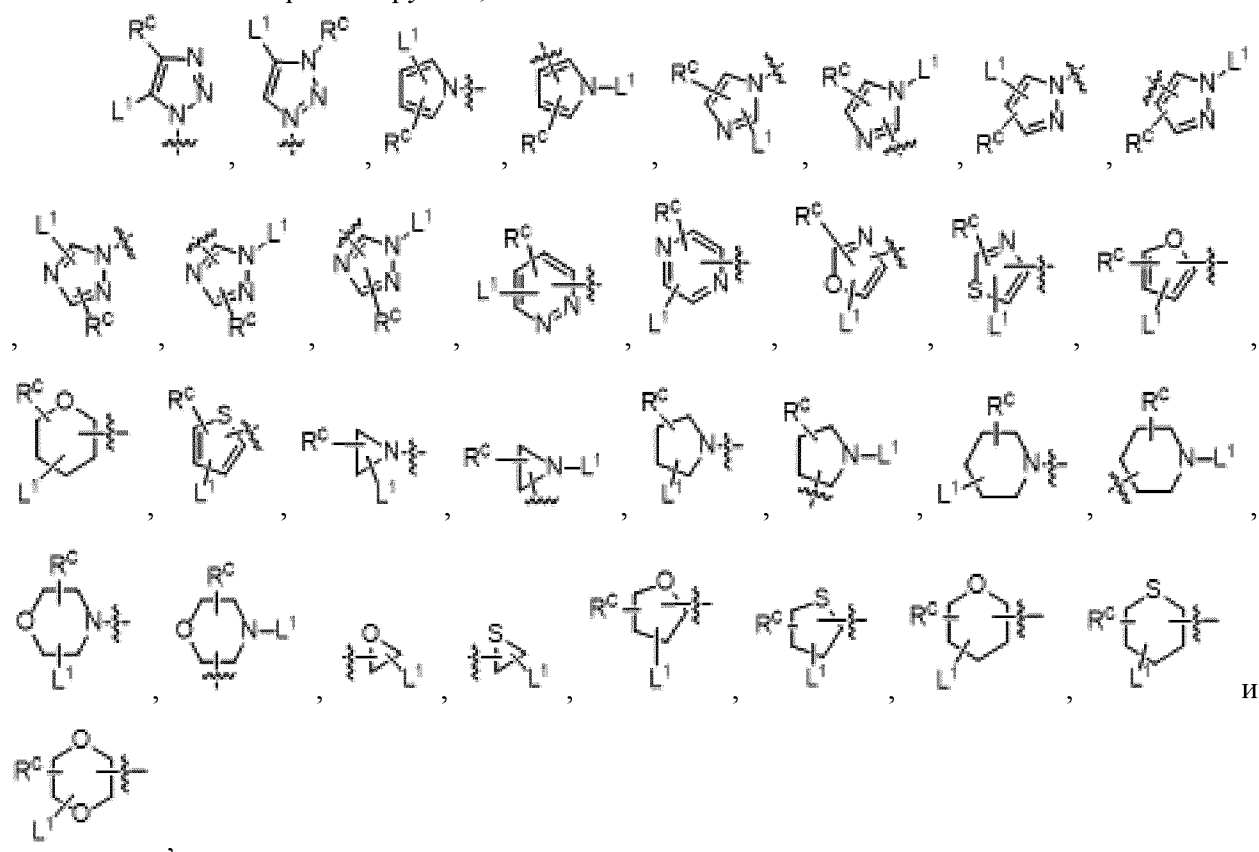
каждый R^{N3} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

каждый R^{N4} независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, или $Ph-(CH_2)_K$; или

R^1 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



где CYC выбран из группы, состоящей из:

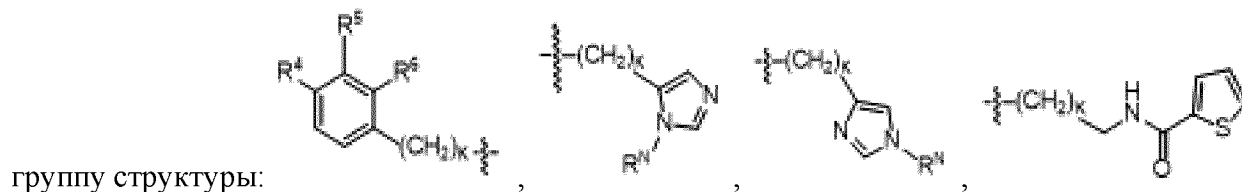


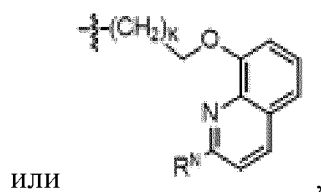
где:

связь, отмеченная $\sim$ указывает место на CYC , к которому присоединен $-(CH_2)_K$;

L^1 представляет собой связь, -линкер, -CON-линкер или -CON-линкер-CON;

R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 необязательно замещенными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, или





где:

каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1-C_3 алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $O-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена;

каждый R^N независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

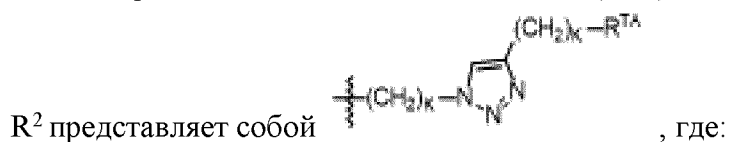
каждый R^{N2} независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами;

или

каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой $(C_3-C_8 \text{ насыщенный карбоцикл})-(CH_2)_k-$, где карбоцикл дополнительно замещен $-L^1$ и $-R^C$;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_k-N(R^{N1})-C(=O)R^{AM}$, где:

R^{AM} представляет собой H, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена и/или 1-2 гидроксильными группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-(CH_2)_k-NR^{N3}R^{N4}$, или



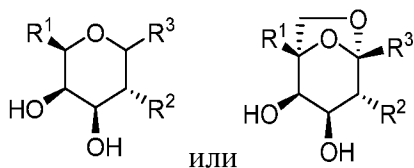
R^{TA} представляет собой H, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(=O)O(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, $-OC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена, или $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогена,

$C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда X имеет длину 3 атома; или же

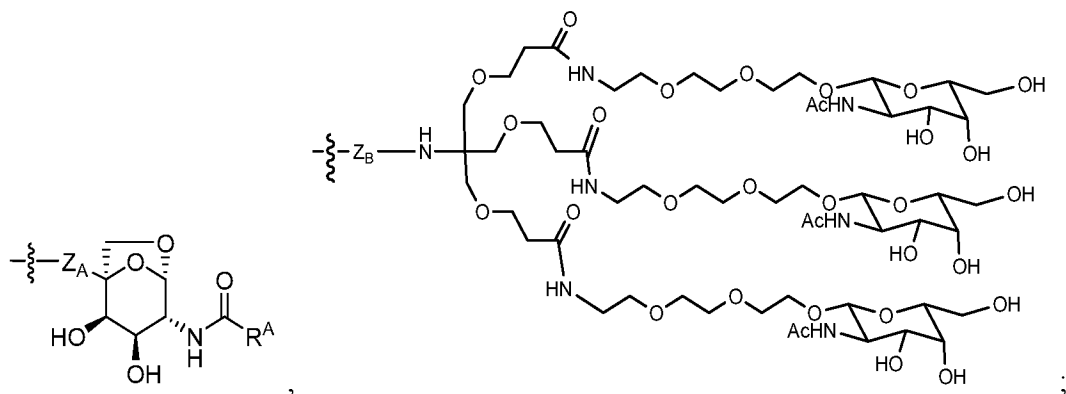
X в ASGPRBM представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$ или $-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, когда X имеет длину 4 атома.

16. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что X представляет собой OCH_2 и R^{N1} представляет собой H, или где X представляет собой CH_2O , и R^{N1} представляет собой H.

17. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что ASGPRBM имеет структуру:



18. Соединение по п. 14, где группа ASGPRBM включает:



где:

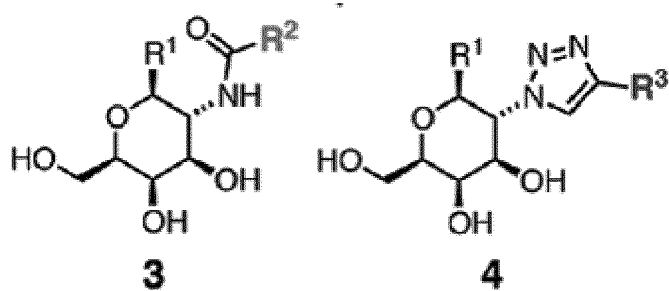
R^A представляет собой C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-5 независимо выбранными атомами галогена;

Z_A представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-O-(CH_2)_{IM}-$, $-S-(CH_2)_{IM}-$, $-NR^M-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$, группу PEG, содержащую от 1 до 8 этиленгликолевых остатков, или $C(O)(CH_2)_{IM}NR^M-$;

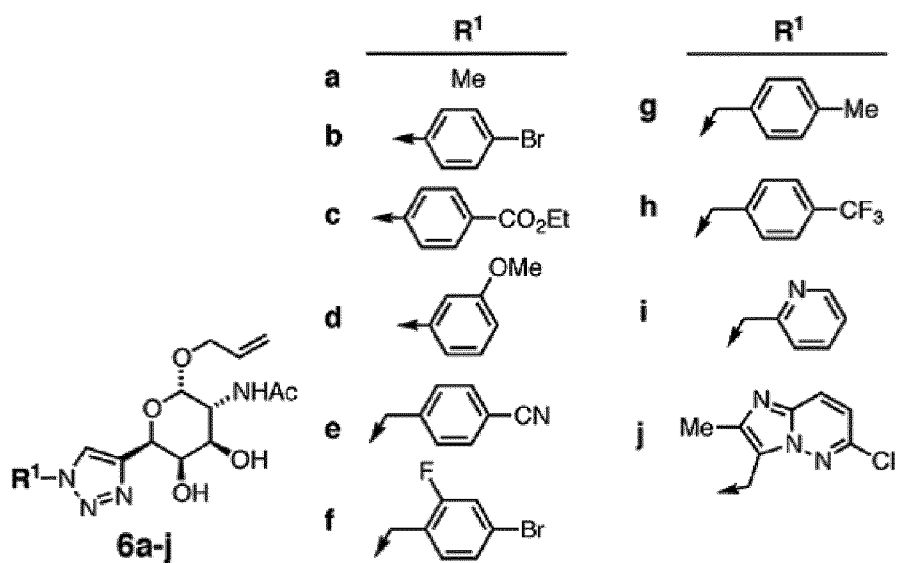
Z_B отсутствует, представляет собой $-(CH_2)_{IM}-$, $-C(=O)-(CH_2)_{IM}-$ или $-C(=O)(CH_2)_{IM}-NR^M-$;

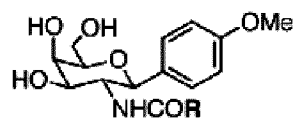
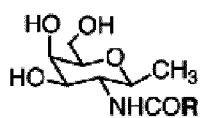
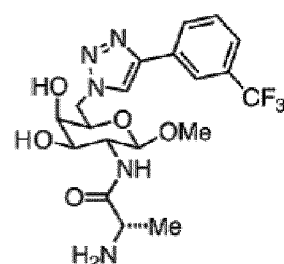
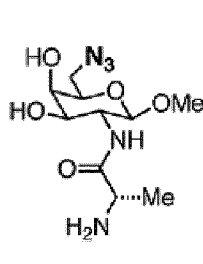
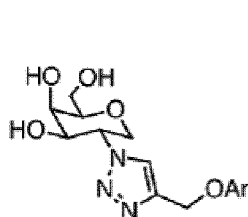
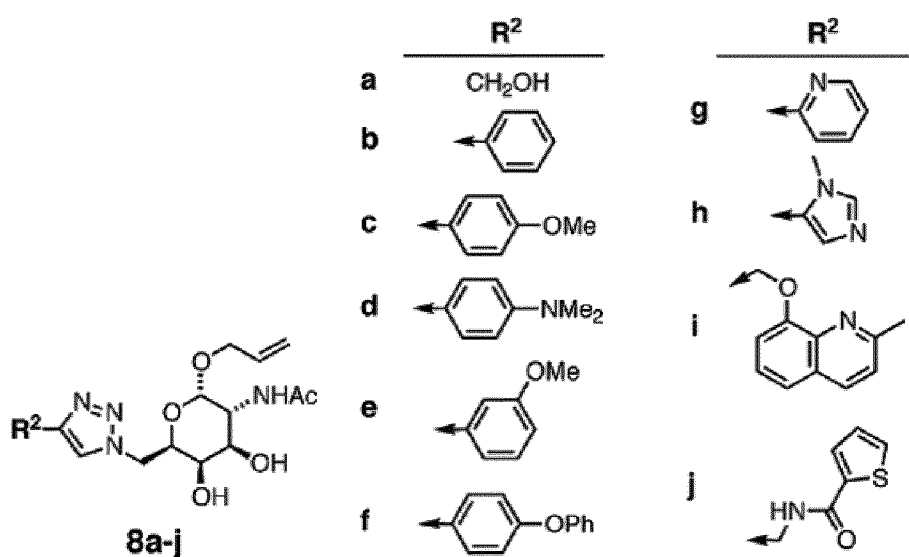
R^M представляет собой H или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный 1-2 гидроксильными группами; и

каждый IM независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;



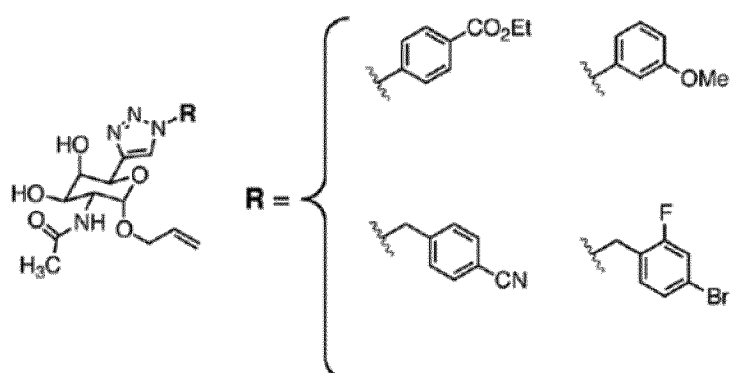
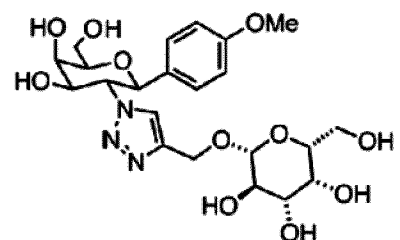
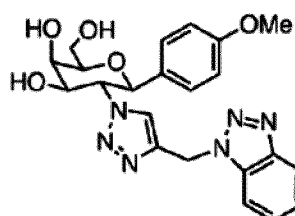
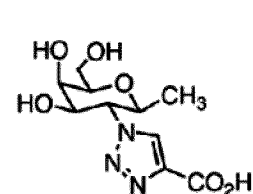
R¹	#	R²	#	R²	#	R³	#	R³	#	R³
a Me	1	Me	9	CH ₂ NH ₂	1	Ph	10		14	
b 4-OMePh	2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	10	CH ₂ CF ₃	2	4-OMePh	11		15	CH ₂ OH
	3	<i>i</i> -Pr	11	2-фурил	3	3-OMePh	12		16	CH ₂ NH ₂
	4	<i>i</i> -Bu	12	Ph	4	3-NH ₂ Ph	13		17	CH ₂ NHMe
	5	CCl ₃	13	4-OMePh	5	4-NMe ₂ Ph			18	CH ₂ NMe ₂
	6	CF ₃	14	3-OMePh	6	2-пиридил			19	CO ₂ H
	7	<i>o</i> -t-Bu	15	4-CNPh	7				20	CH ₂ NHCOPh
	8	CH ₃ CO ₂ H	16	3-пиридил	8				21	CH ₂ NHCOMe
			17		9					

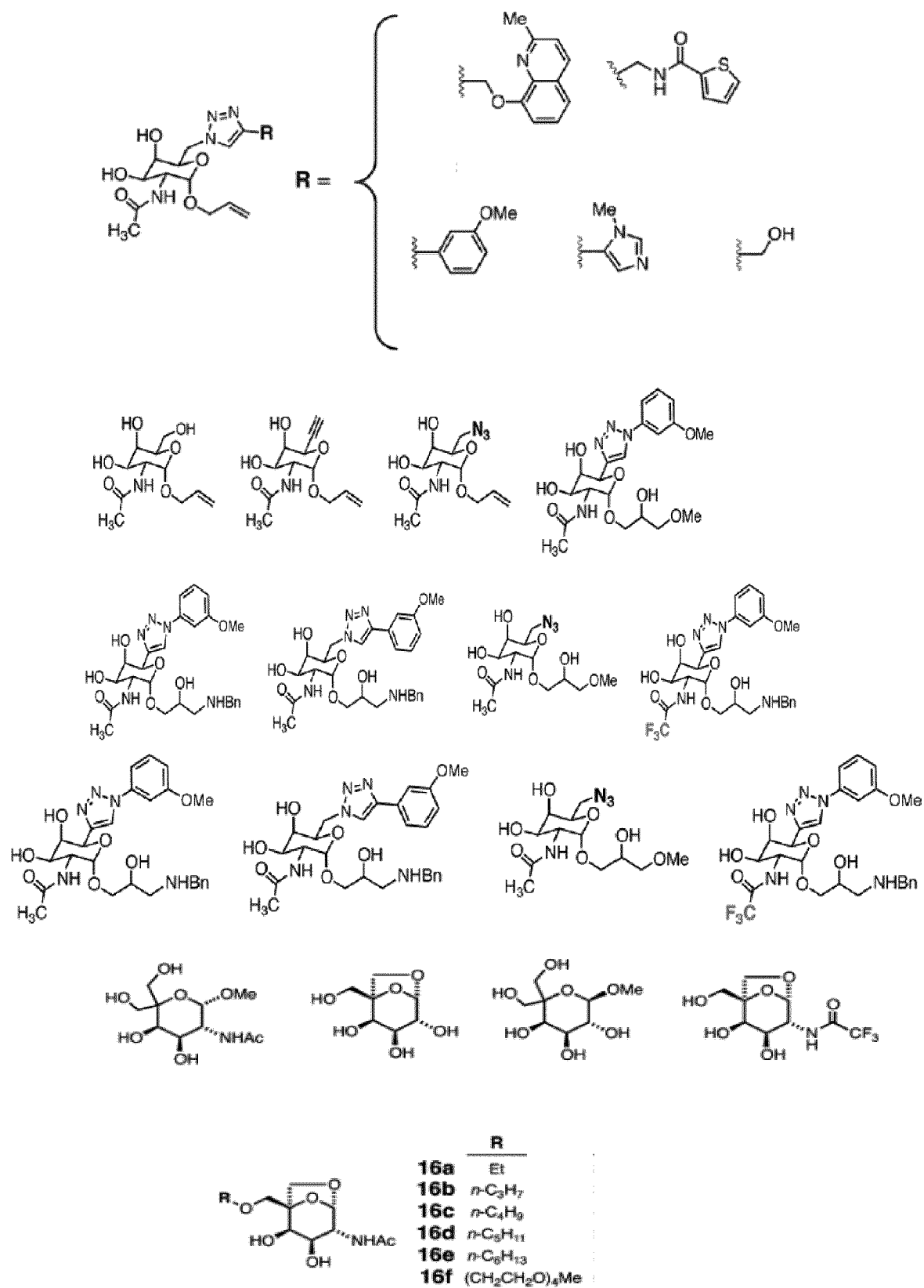


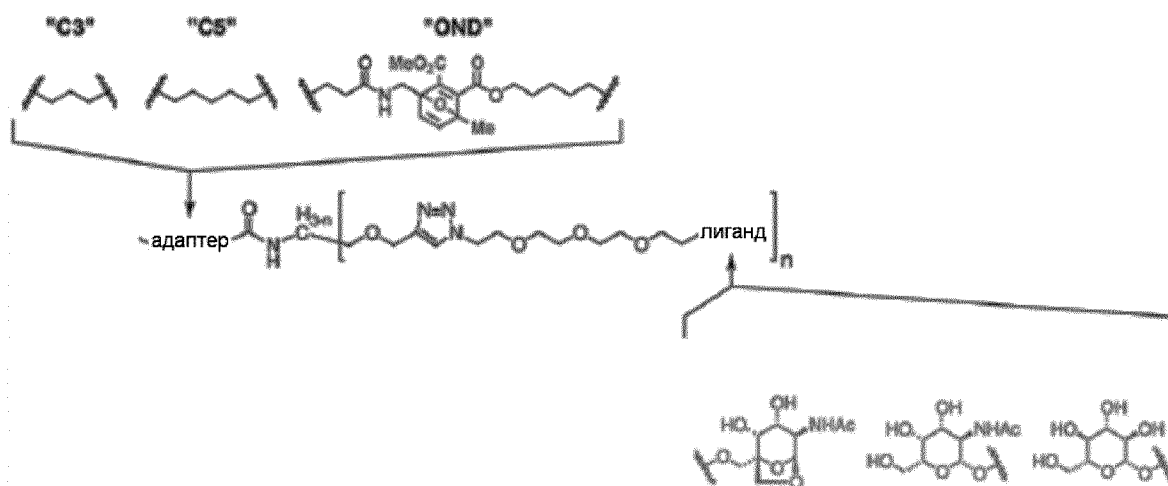


в которой

$R = \text{CH}_3, \text{CF}_3$ или CH_2CF_3 ; _







19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер представляет собой линкер, содержащий полиэтиленгликоль, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля.

20. Соединение по п. 1,

отличающееся тем, что линкер содержит структуру:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, $-\text{[N(R}^a\text{)-CH(R}^b\text{)(C=O)]}_m-$,

или группу полипропиленгликоля или полипропилен-со-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_6 алканол, или объединяется с R^b с образованием пирролидиновой или гидроксипирролиновой группы;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3$ -гуанидина, $-\text{CH}_2\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)OH}$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, бензила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)$ -имидазола или $-(\text{CH}_2)$ -фенола; и

где m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 15; или

где линкер содержит структуру

$-\text{[N(R}'-(\text{CH}_2)_{1-15}\text{-C(=O)]}_m-$,

где R' представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1-2 гидроксильными группами, и m представляет собой целое число от 1 до 100; или

где линкер содержит структуру:

$-\text{Z-D-Z}'-$,

где:

Z и Z' , каждый независимо, представляют собой связь, $-(\text{CH}_2)_i\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{-N(R)-}$,

$-\text{N(R)-}$, $-\text{N(R)-}$, $-(\text{CH}_2)_i\text{-C(R}^2\text{)=C(R}^2\text{)-}$ (цис или транс), $-(\text{CH}_2)_i\text{-}\equiv$ или $-\text{Y-C(=O)-Y-}$;

каждый R независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_6 алканол;

каждый R^2 независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

каждый Y независимо представляет собой связь, O, S или N(R) ;

каждый i независимо равен от 0 до 100;

D представляет собой связь, $-(\text{CH}_2)_i\text{-Y-C(=O)-Y-(CH}_2)_i-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ или $-\text{[(CH}_2)_n\text{-X}_1\text{)]}_j-$,

при условии, что Z, Z' и D не являются одновременно связями;

X¹ представляет собой O, S или N(R);

j представляет собой целое число от 1 до 100;

m' представляет собой целое число от 1 до 100;

n представляет собой целое число от 1 до 100; или

где линкер содержит структуру:

-CH₂-(OCH₂CH₂)_n-CH₂-, -(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂- или -(CH₂CH₂CH₂O)_n-,

где каждый n и n' независимо представляет собой целое число от 1 до 25; или

где линкер содержит структуру:

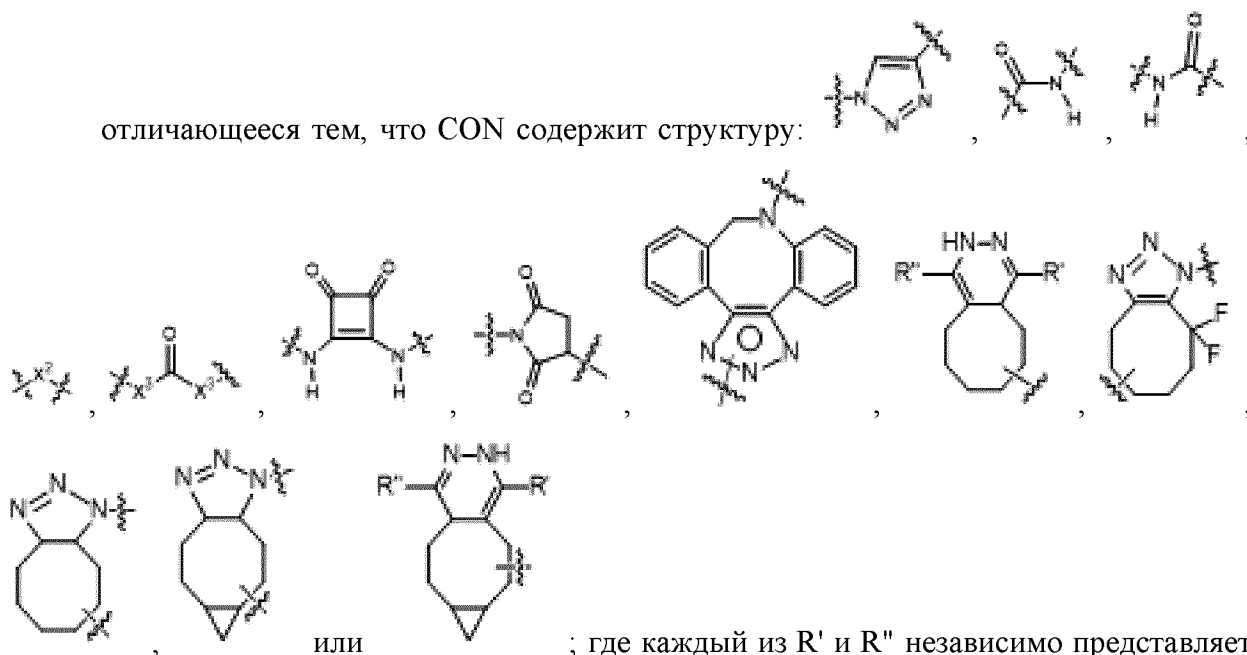
-PEG-CON-PEG-

где каждый PEG независимо представляет собой группу полиэтиленгликоля, содержащую от 1 до 12 остатков этиленгликоля, и CON представляет собой группу триазола



21. Соединение по п. 1,

отличающееся тем, что CON содержит структуру:



с собой H, метил или связь; или

где CON содержит структуру:

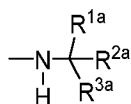
-C(=O)-N(R¹)-(CH₂)_{n''}-N(R¹)C(=O)-,

-N(R¹)-C(=O)(CH₂)_{n''}-C(=O)N(R¹)-, или

-N(R¹)-C(=O)(CH₂)_{n''}-N(R¹)C(=O)-;

где каждый R¹ независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил, и n'' независимо представляет собой целое число от 0 до 8, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 7, в некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или

где CON содержит структуру:



где:

R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} каждый независимо, представляют собой $-(\text{CH}_2)_{M1}-$, $-(\text{CH}_2)_{M2}\text{C}(=\text{O})_{M3}(\text{NR}^4)_{M3}-(\text{CH}_2)_{M2}-$, $-(\text{CH}_2)_{M2}(\text{NR}^4)_{M3}\text{C}(=\text{O})_{M3}-(\text{CH}_2)_{M2}-$ или $-(\text{CH}_2)_{M2}\text{O}-(\text{CH}_2)_{M1}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$, при условии, что R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} не являются одновременно H;

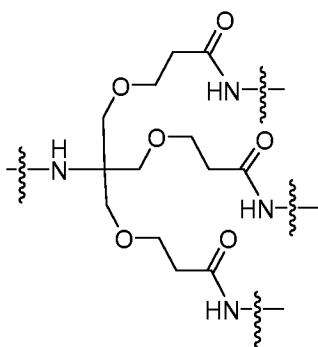
каждый M1 независимо равен 1, 2, 3 или 4;

каждый M2 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый M3 независимо равен 0 или 1; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алканол или $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_3 алкил) при условии, что M2 и M3 в качестве одного и того же R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} не могут быть все одновременно равны 0; или

где CON содержит структуру:



22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что внеклеточный белок содержит 1-40- β -амилоид, 5'-нуклеотидазу, активированные F9, F10, активин-рецептороподобную киназу 1, альфа-фетопротеин, амилоид, ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, токсин сибирской язвы, AOC3, AOC3 (VAP-1), Bacillus anthracis сибирской язвы, BAFF, бета-амилоид, c-Met, C1s, антиген C242, C5, CA-125, кальцитонин, пептид, родственный гену кальцитонина, пептид, родственный гену кальцитонина альфа, Canis lupus familiaris IL31, карбоангидраза 9 (CA-IX), CEA, CEA-родственный антиген, CEACAM5, CFD, CGRP, агглютинин А, фактор свертывания крови III, комплемент C5a, CSF1, MCSF, CSF2, дабигатран, шига-токсин E. coli тип-1, шига-токсин E. coli тип-2, EGFL7, эндотоксин, эписиалин, FGF 23, фибрин II, бета-цепь, дополнительный домен-В фибронектина, фолатгидролаза, GDF-8, желатиназа В, GMCSF, фактор дифференциации роста 8, гемагглютинин, гемагглютинин HA, HGF, HIV-1, HNGF, Hsp90, бета-амилоид человека, рецепторная киназа фактора роста гепатоцитов, TNF человека, IFN- α , IFN- γ , IgE, Fc область IgE, IGF1, IGF2, IGHE, IL 17A, IL 17A и IL 17F, IL 20, IL-1, IL-12, IL-23, IL-13, IL-17, IL-1 β , IL-22, IL-4, IL-5, IL-6, IL17A и IL17F, IL1A, IL2, IL23, IL23A, IL31RA, IL6, IL6R, IL9, ILGF2, гемагглютинин гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа А, гемагглютинин вируса гриппа HA, интерферон-гамма, интерферон-гамма-индуцированный белок, интерлейкин 1 альфа, интерлейкин 13, интерлейкин 17 альфа, интерлейкин 17 альфа, TNF, интерлейкин 17A, калликреин, LOXL2, LRRC15, LTA,

MASP-2, MCP-1, MIF, MST1R (он же RON), MUC1, миостатин, NACP, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), протеиназа 1, регулируемая нейронным апоптозом, NGF, NOGO-A, Notch 1, NRP1, oxLDL, PCSK9, PD-L1, фосфатидилсерин, RANKL, RGMA, спондин 3, специфичный для корневой пластинки, RTN4, склеростин, SDC1, сывороточный амилоидный белок А, сывороточный амилоидный компонент Р, SOST, альфа-токсин *Staphylococcus aureus*, тау-белок, TFPI, TGF бета 1, TGF бета 2, TGF- β , TNF- α , TROP-2, TSLP, VEGF-A, VEGF-A и Ang-2, VEGFA и VWF.

23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Ab представляет собой моноклональное антитело.

24. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что антитело содержит: Абаговомаб, Абрезекимаб, Адалимумаб, Адуканумаб, Афазевикумаб, Афелимомаб, Алирокумаб, Алтумомаб, пентетат Алтумомаба, Андекаликсимаб, Анрукинзумаб, Арцитумомаб, Аскринвакумаб, Атезолизумаб, Атидортоксумаб, Атинумаб, Авелумаб, Бапинеузумаб, Бавитиксимаб, Белимумаб, Бермекимаб, Бесилесомаб, Бевацизумаб, Бициромаб, Бимекизумаб, Биртамимаб, Блосозумаб, Бокоцизумаб, Бразикумаб, Бриакинумаб, Бродалумаб, Бролуцизумаб, Бронтиктузумаб, Буросумаб, Кабирализумаб, Канакинумаб, Кантузумаб, Кантузумаб равтансин, Каплацизумаб, Карлумаб, Цергутузумаб, Цергутузумаб амуналейкин, Цертолизумаб, Цертолизумаб пегол, Сибисатамаб, Клазакизумаб, Кливатузумаб, Кливатузумаб тетракетан, Концизумаб, Кренезумаб, Дектрекумаб, Деносумаб, Дезамизумаб, Диридавумаб, Домагрозумаб, Дорлимомаб, Дорлимомаб аритокс, Дурвалумаб, Дусигитумаб, Экулизумаб, Эдобакомаб, Эфунгумаб, Эльделумаб, Элезанумаб, Эльсилимомаб, Эмактузумаб, Эмапалумаб, Эмицизумаб, Энокизумаб, Эпитумомаб, Эпитумомаб цитуксетан, Эптинезумаб, Эренумаб, Эвинакумаб, Эволокумаб, Фарицимаб, Фазинумаб, Фезакинумаб, Фиклатузумаб, Фиривумаб, Флетикумаб, Фонтонизумаб, Фреманезумаб, Фресолимумаб, Фровоцимаб, Фруневетмаб, Фулранумаб, Ганканезумаб, Гантенерумаб, Гатипотузаб, Гедивумаб, Гевокизумаб, Гимсилумаб, Гирентуксимаб, Голимумаб, Госуранемаб, Гуселкумаб, Идароцизумаб, Иговомаб, Ималумаб, Индатуксимаб, Индатуксимаб равтансин, Инфликсимаб, Истиратумаб, Иксекизумаб, Лабетузумаб, Лакнотузумаб, Лампализумаб, Ланаделумаб, Ландогрозумаб, Лебрикизумаб, Лемалесомаб, Лендализумаб, Лензилумаб, Лерделимумаб, Лесофавумаб, Лигелизумаб, Лоделцизумаб, Локиветмаб, Лутикизумаб, Марстацимаб, Меполизумаб, Метелимумаб, Мирикизумаб, Наколомаб, Наколомаб тафенатокс, Намилумаб, Нарнатумаб, Навивумаб, Накситамаб, Небакумаб, Немолизумаб, NEOD, Нерелимомаб, Несвакумаб, Нетакимаб, Нофетумомаб, Нофетумомаб мерпентан, Обилтоксаксимаб, Олеклумаб, Олендализумаб, Олокизумаб, Омализумаб, OMS, Онартузумаб, Ореговомаб, Ортикумаб, Отилимаб, Озанезумаб, Озорализумаб, Парсатузумаб, Пасколизумаб, Пасотуксизумаб, Патеклизумаб, Пемтумомаб, Перакизумаб, Пекселизумаб, Плацулумаб, Понезумаб, Прасинезумаб, Притоксаксимаб, Квилизумаб, Радретумаб, Ралпанцизумаб, Раневетмаб, Ранибизумаб, Равулизумаб, Раксибакумаб, REGN-EB, Ремтолумаб, Реслизумаб, Рилотумумаб, Рисанкизумаб, Ромилкимаб,

Ромосозумаб, Ронтализумаб, Росмантузумаб, Сацитузумаб, Сацитузумаб говитекан, Самротамаб, Самротамаб ведотин, Сарилумаб, Секукинумаб, Сетоксаксимаб, Сетрузумаб, Сифалимумаб, Силтуксимаб, Симтузумаб, Сирукумаб, Софитузумаб, Софитузумаб, Софитузумаб ведотин, Соланезумаб, Сонтузумаб, Стамулумаб, Сулесомаб, Сутимлимаб, Сувизумаб, Сувратоксумаб, Табалумаб, Такатузумаб, Такатузумаб тетракетан, Тализумаб, Танезумаб, Тефибазумаб, Телимомаб, Телимомаб аритокс, Тесидолумаб, Тезепелумаб, Тибулизумаб, Тилдракизумаб, Тимолумаб, Тизотумаб, Тизотумаб ведотин, Тралокинумаб, Тревогрумаб, Уртоксазумаб, Устекинумаб, Вануцизумаб, Вапаликсимаб, Варисакумаб, Вепалимомаб, Везенкумаб, Вобарилизумаб, Вунакизумаб и Ксентузумаб.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент и, по меньшей мере, одно соединение по п. 1.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, дополнительно содержащая другое терапевтически активное соединение.

27. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п. 1.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает аутоиммунное заболевание, рак или воспаление.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание включает болезнь Аддисона, аутоиммунный полиэндокринный (полиэндокринный?) синдром (APS) типов 1, 2 и 3, аутоиммунный панкреатит (AIP), сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный оофорит, эндометриоз, аутоиммунный орхит, синдром Шегрена, аутоиммунную энтеропатию, глютенную болезнь, болезнь Крона, микроскопический колит, язвенный колит, аутофосфолипидный синдром (APLS), апластическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь холодовых агглютининов, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, пернициозную анемию, чистую эритроцитарную аплазию, тромбоцитопению, адипозалгию, болезнь Стилла у взрослых, анкилозирующий спондилит, CREST-синдром, лекарственную волчанку, артрит, связанный с энтезитом, эозинофильный фасциит, синдром Фелти, заболевание, связанное с AgG4, ювенильный артрит, болезнь Лайма (хроническую), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), палиндромный ревматизм, синдром Парри-Ромберга, синдром Парсонажа-Тернера, псориазический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, ретроперитонеальный фиброз ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шницлера, системную красную волчанку, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), дерматомиозит, фибромиалгию, миозит, миозит с включениями, тяжелую миастению, нейромийотонию, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, полимиозит (полимиозит?), острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острую моторную аксонную невропатию, анти-NMDA рецепторный энцефалит, концентрический склероз Бало, энцефалит Бикерстаффа,

хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, миастенический синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз, тип II, синдром Ошторана, педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое нарушение, связанное со стрептококком (PANDAS), прогрессирующую воспалительную невропатию, синдром беспокойных ног, синдром ригидности, хорею Синденгама, поперечный миелит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунный увеит, синдром Когана, офтальмопатию Грейвса, промежуточный увеит, деревянистый конъюнктивит, язву Мурена, оптический нейромиеелит, опсо-миоклональный синдром, неврит зрительного нерва, склерит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, синдром Толоса-Ханта, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), болезнь Меньера, болезнь Бехчета, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), гигантоклеточный артериит, гранулематоз с полиангиитом (GPA), IgA васкулит (IgAV), болезнь Кавасаки, лейкоцитокластный васкулит, волчаночный васкулит, ревматоидный васкулит, микроскопический полиангиит (MPA), узелковый полиартериит (PAN), ревматическая полимиалгия, уртикарный васкулит, васкулит, первичный иммунодефицит, синдром хронической усталости, симпатическую рефлекторную дистрофию, эозинофильный эзофагит, гастрит, интерстициальное заболевание легких, синдром POEMS, синдром Рейно, первичный иммунодефицит и гангренозную пиодермию.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что рак включает рак предстательной железы, метастатический рак предстательной железы, рак желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, яичка, мочевого пузыря, почки, мозга/ЦНС, головы и шеи, горла, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, лейкоз, меланому, немеланомный рак кожи, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, саркому Юинга, мелкоклеточный рак легкого, хориокарциному, рабдомиосаркому, опухоль Вильмса, нейробластому, волосатоклеточный лейкоз, рак полости рта/глотки, пищевода, гортани, рак почки и лимфому.

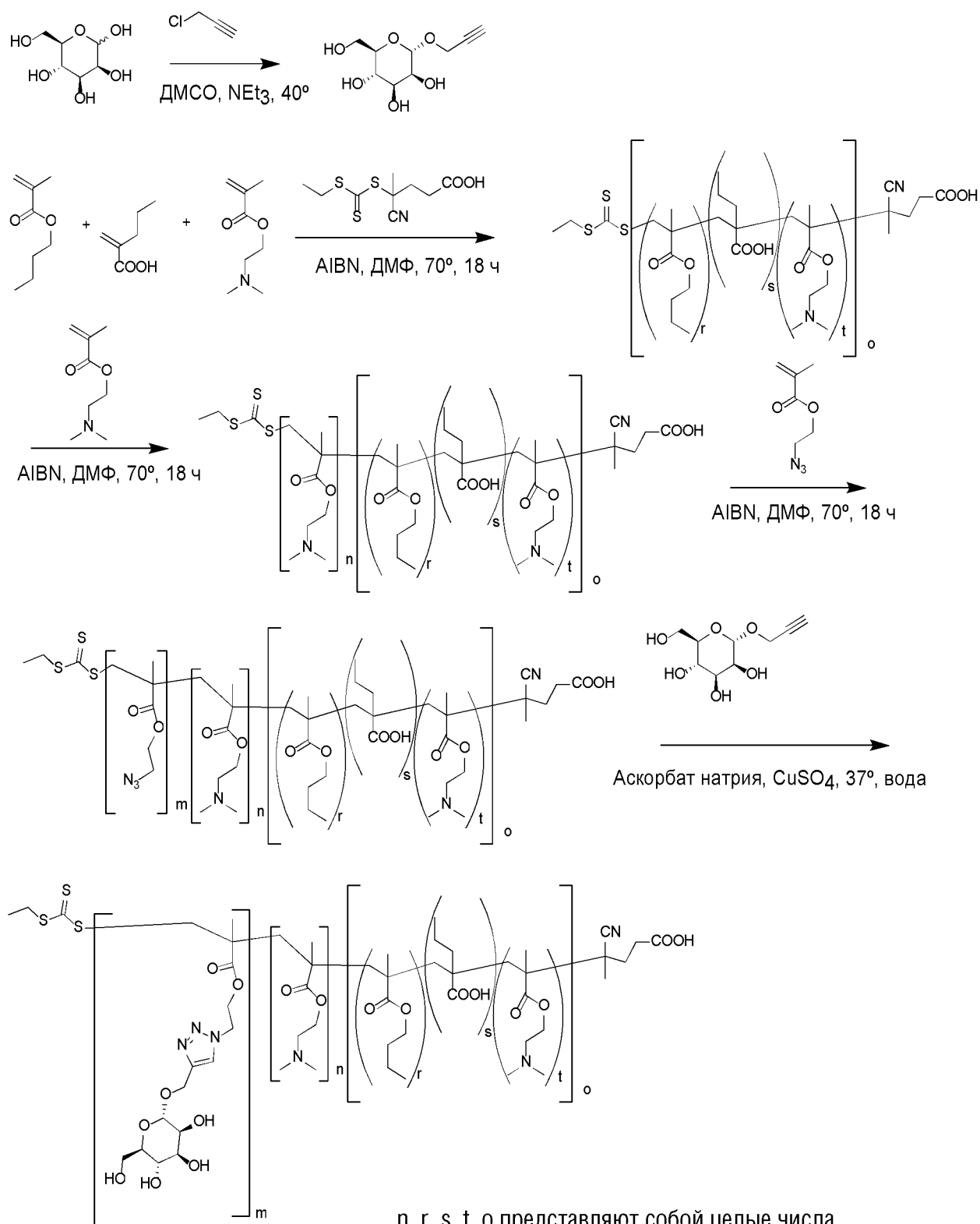
31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что воспаление включает воспалительные нейродегенеративные заболевания, заболевания со сниженным иммунным ответом, вызывающие воспаление, хронические воспалительные заболевания, гипергликемические нарушения, диабет (I и II), гибель β -клеток поджелудочной железы и связанные гипергликемические нарушения, заболевания печени, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, дегенерацию и атрофию мышц, слабовыраженное воспаление, подагру, силикоз, атеросклероз и связанные с ними состояния, инсульт и повреждение спинного мозга или атеросклероз.

32. Способ по п. 27, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство, которое лечит или предотвращает заболевание или нарушение.

33. Способ по п. 27, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее.

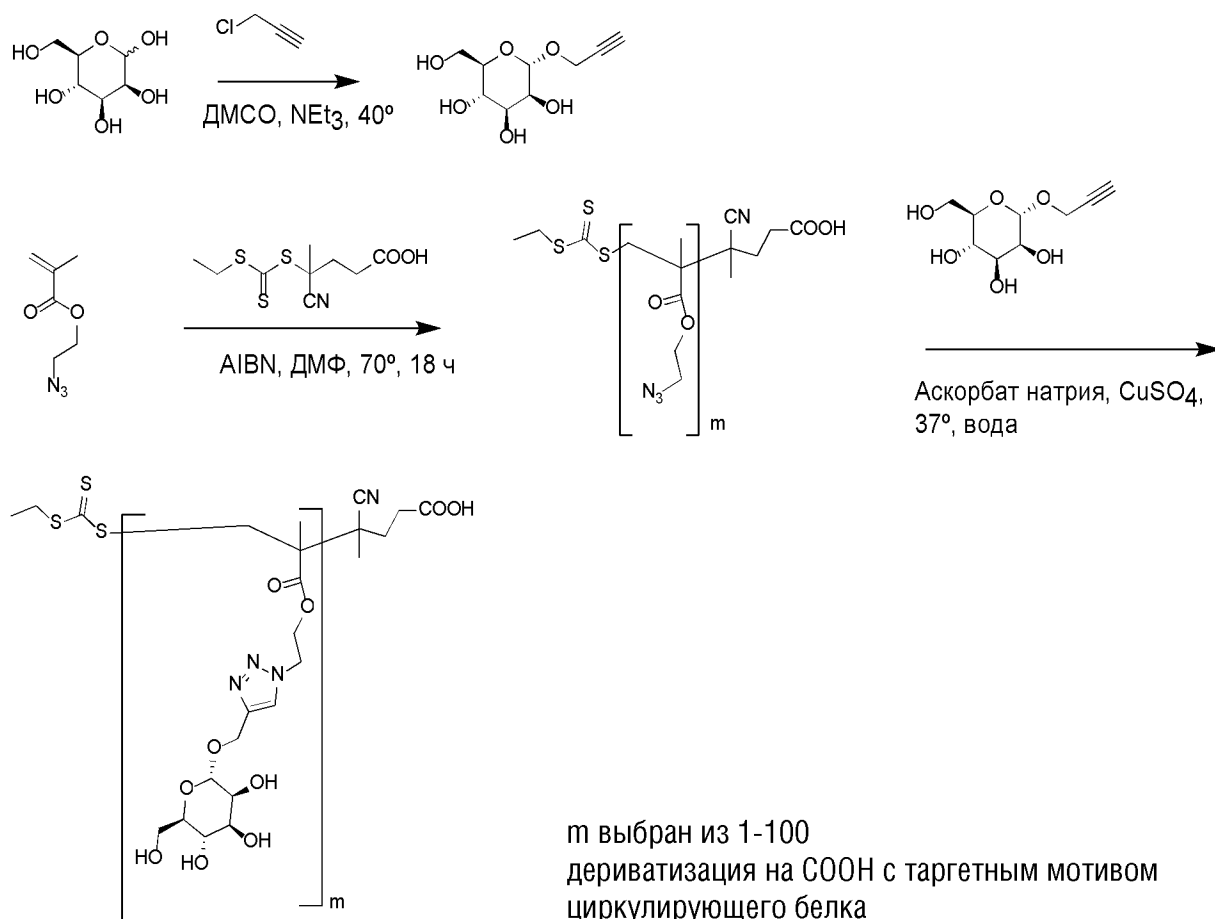
34. Способ по п. 27, отличающийся тем, что субъектом является человек.

ФИГ.1

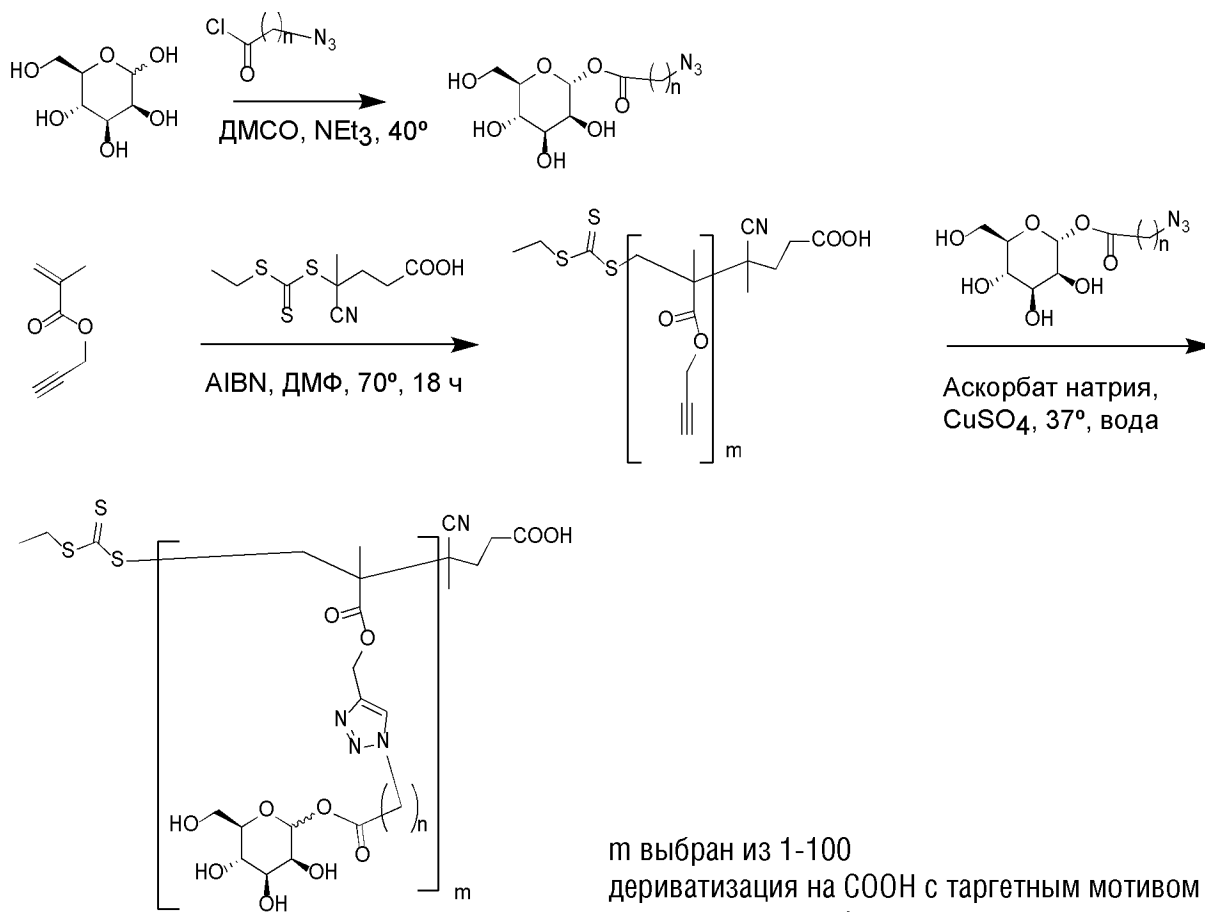


n, r, s, t, o представляют собой целые числа,
 независимо выбранные из 0-100
 m выбран из 1-100
 дериватизация на COOH с таргетным мотивом
 циркулирующего белка

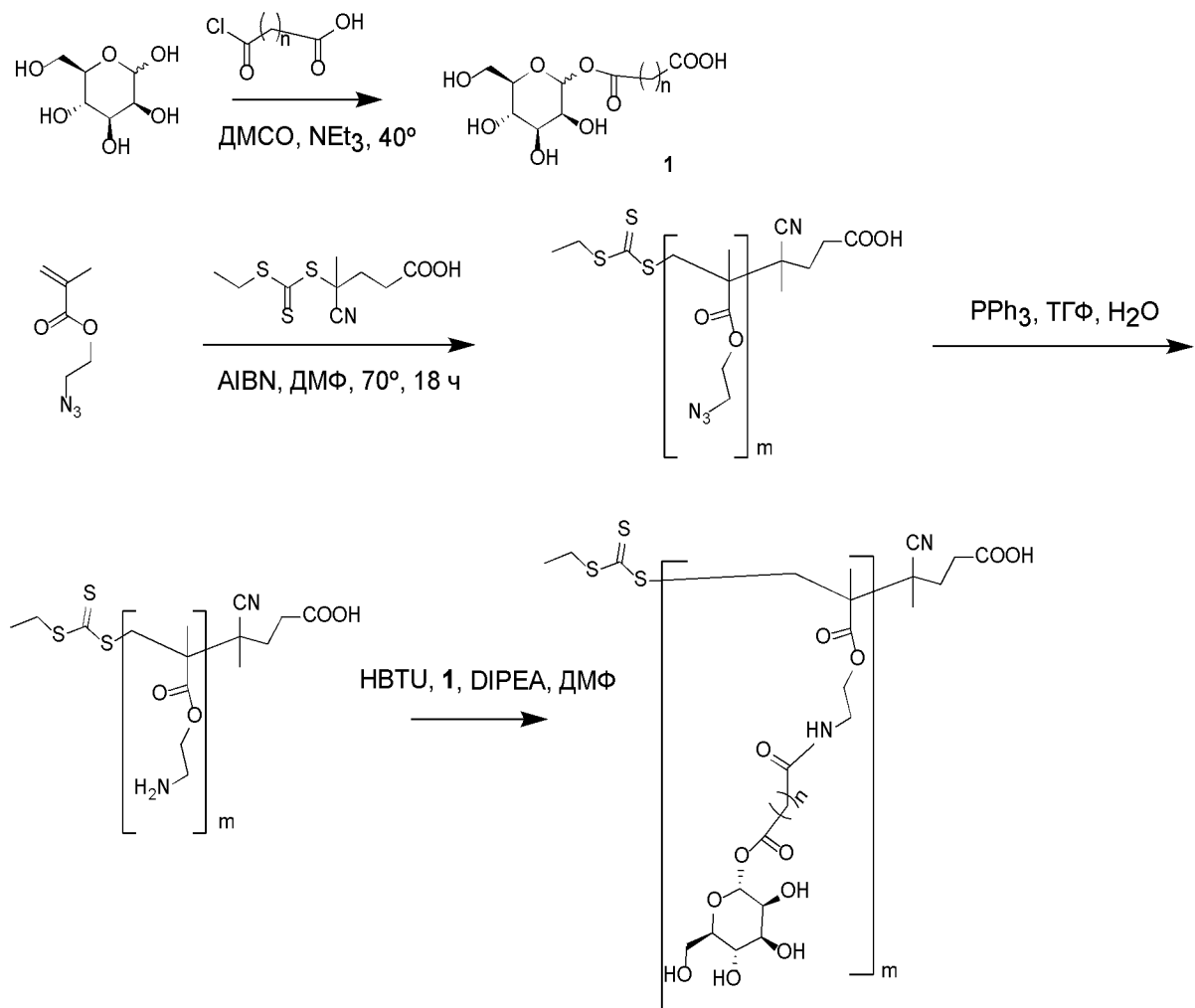
ФИГ.2



ФИГ.3

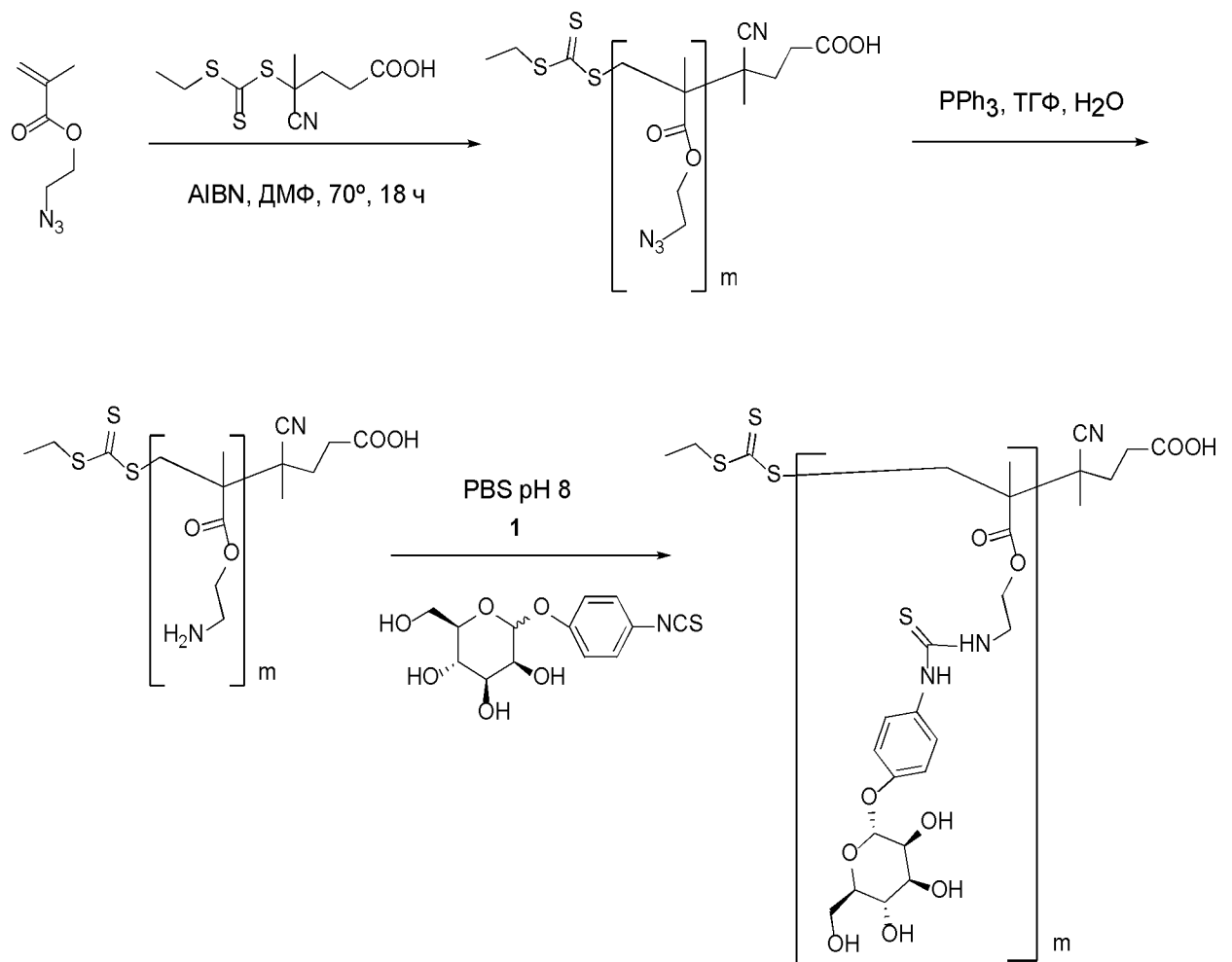


ФИГ.4

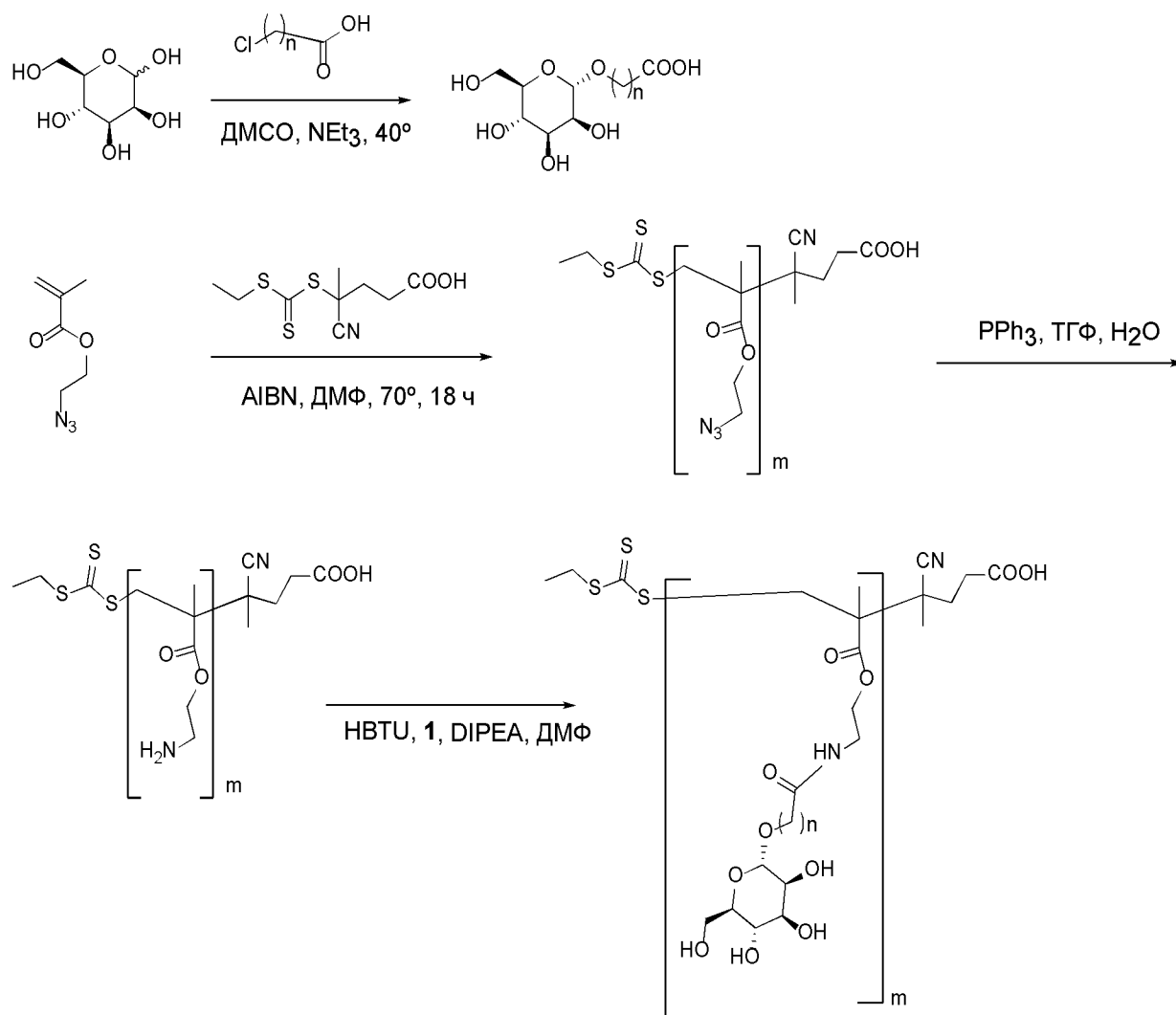


m выбран из 1-100
 дериватизация на COOH с таргетным мотивом
 циркулирующего белка

ФИГ.5

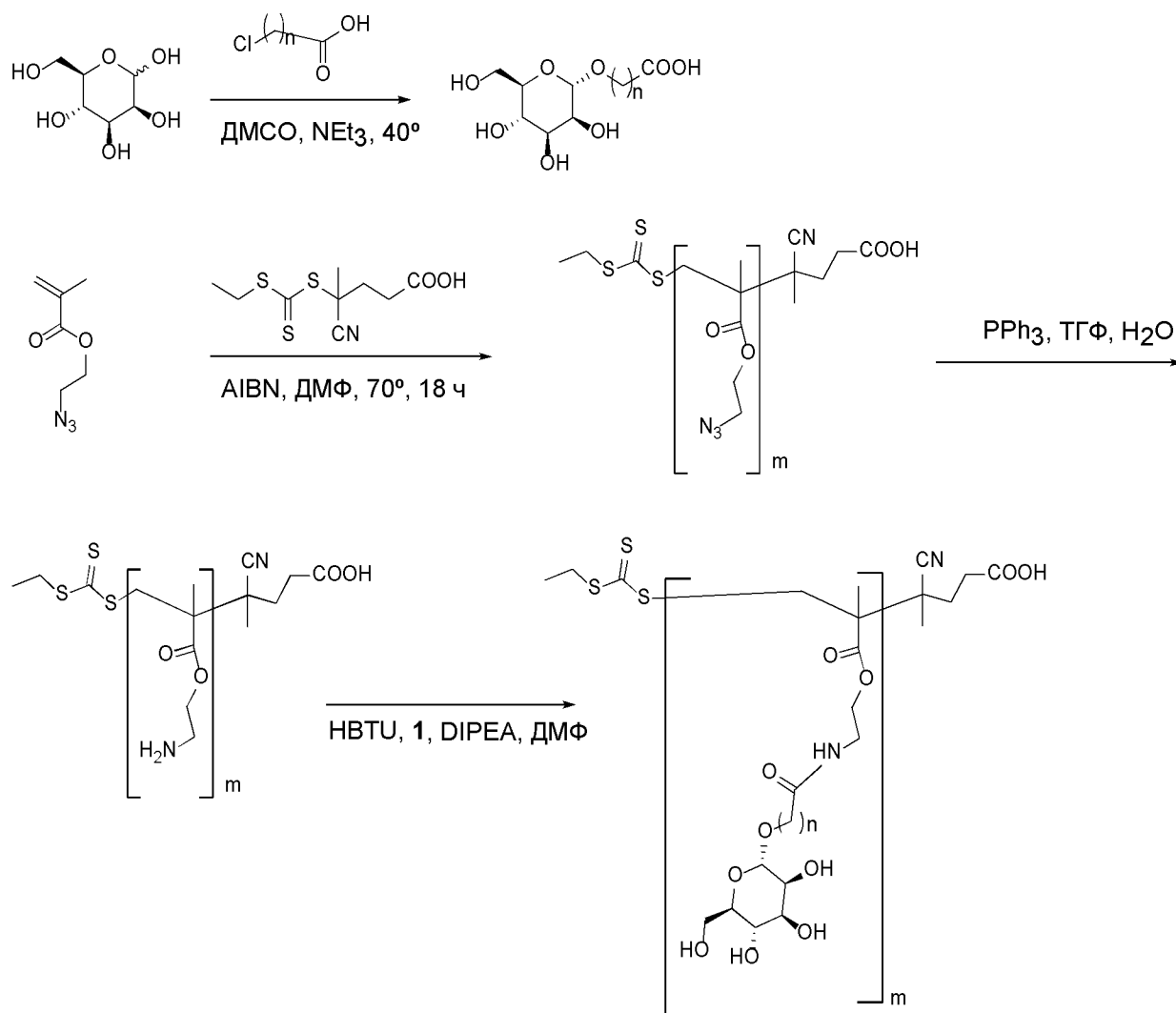


ФИГ.6



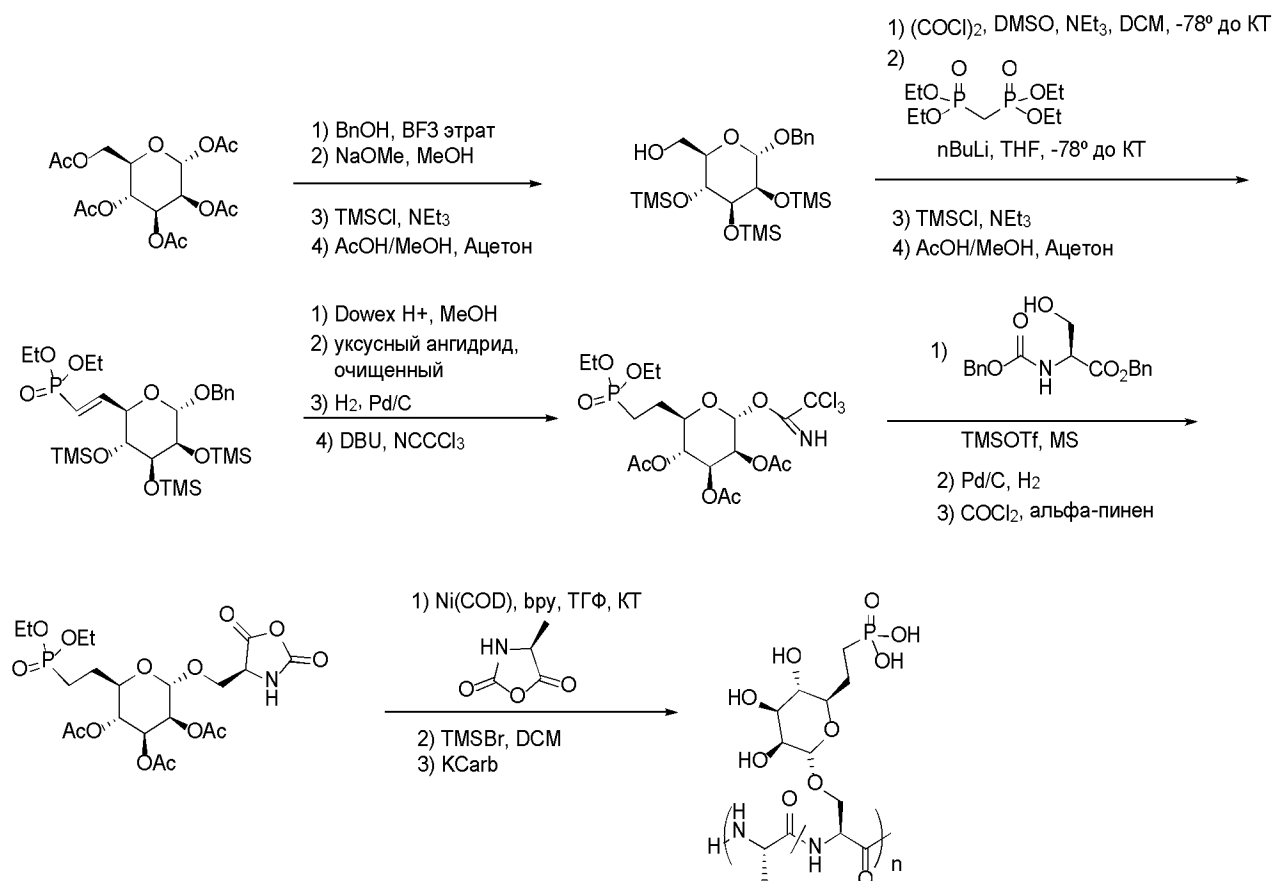
m выбран из 1-100
 дериватизация на COOH с таргетным мотивом
 циркулирующего белка

ФИГ.7

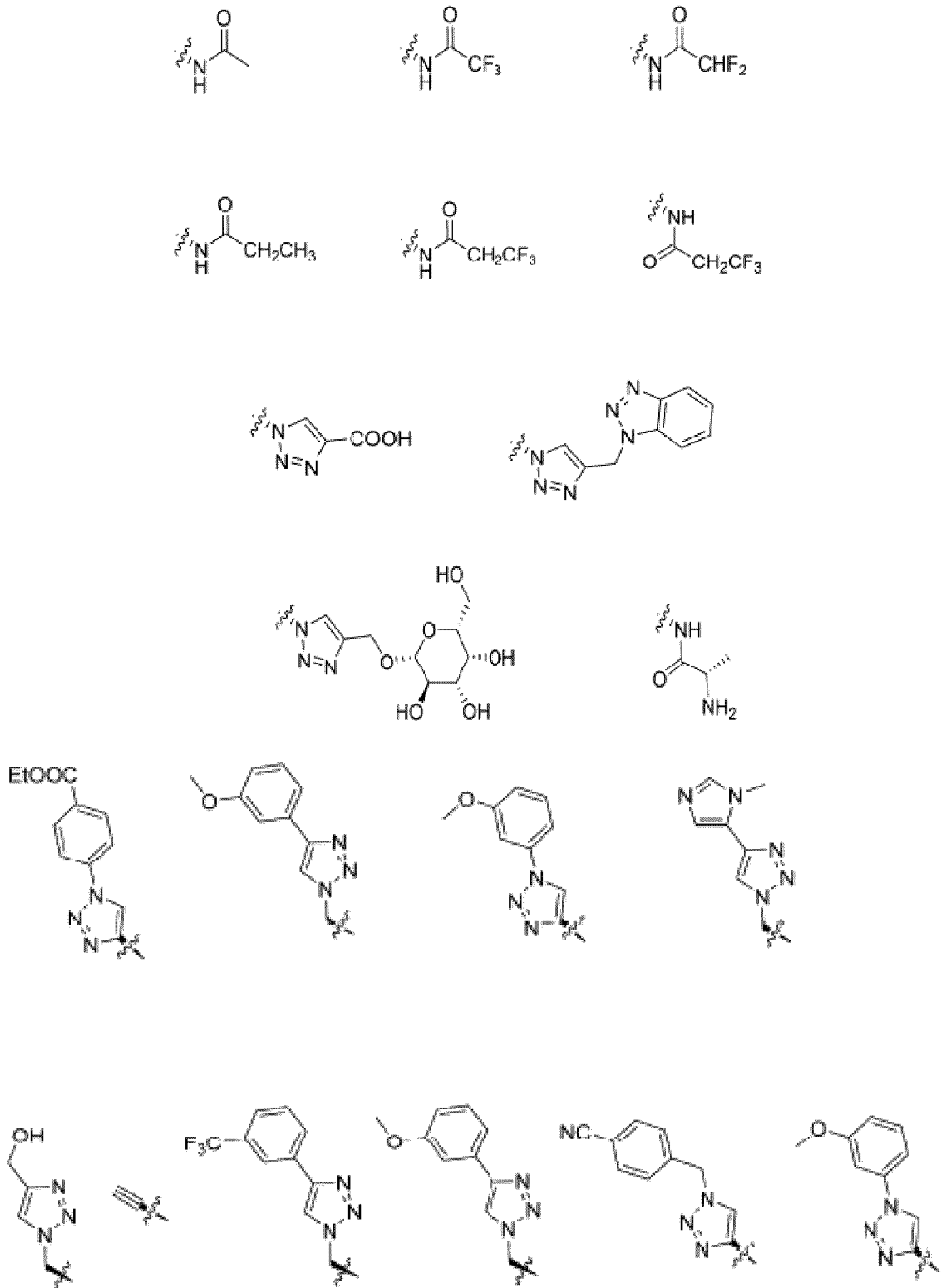


m выбран из 1-100
 дериватизация на COOH с таргетным мотивом
 циркулирующего белка

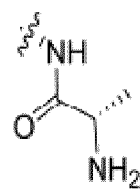
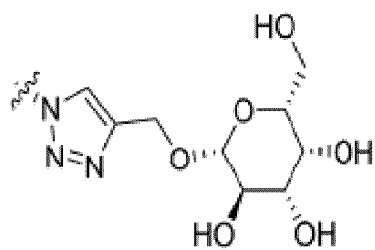
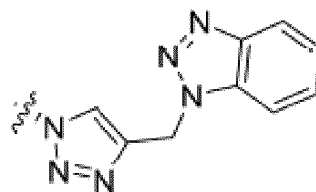
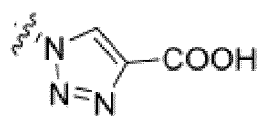
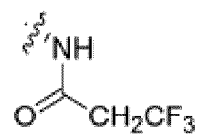
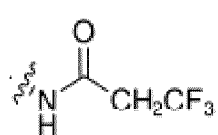
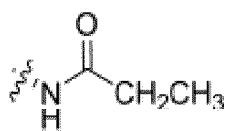
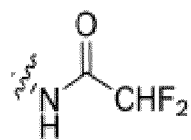
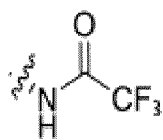
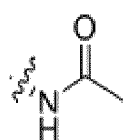
ФИГ.8

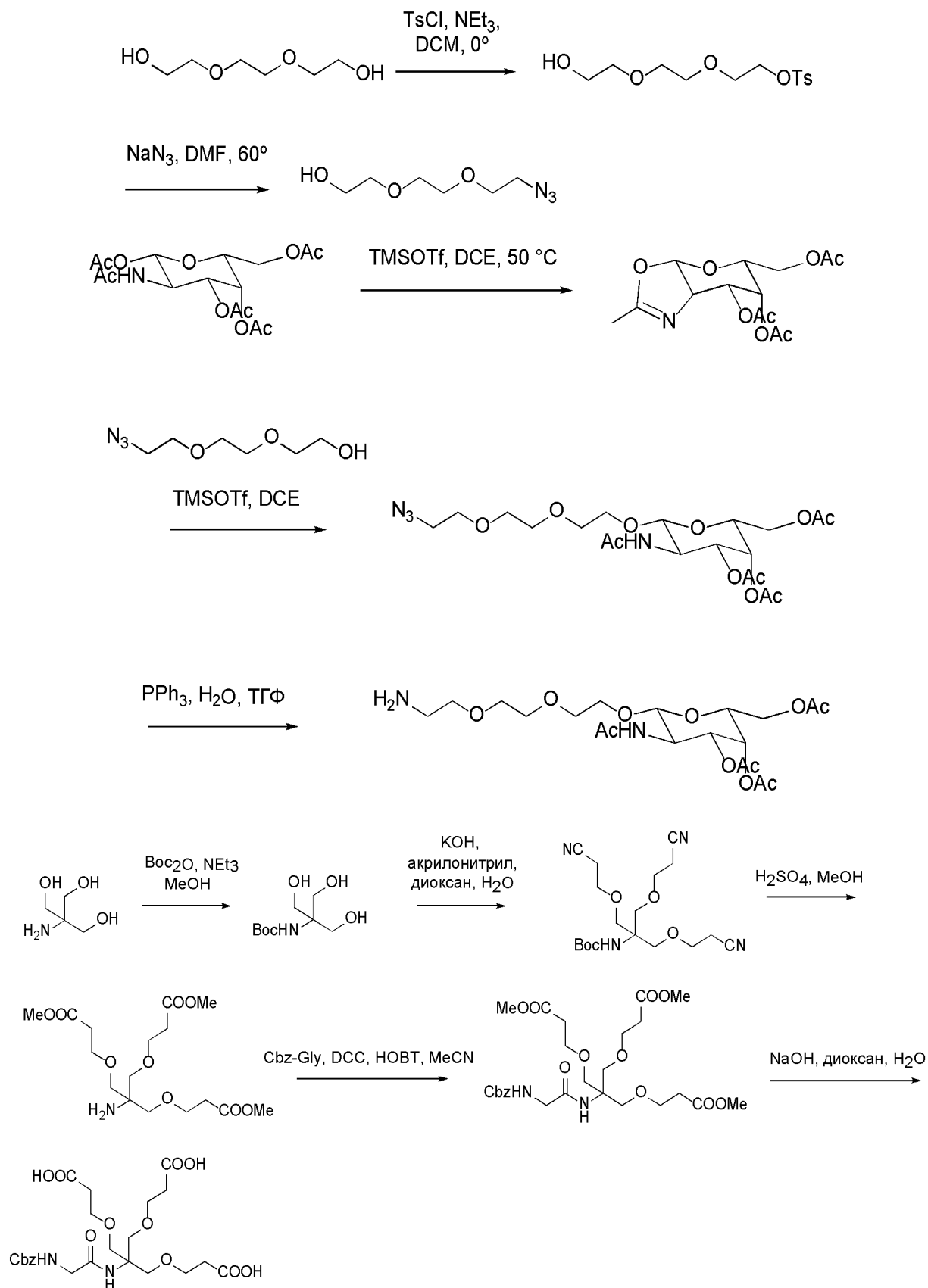


ФИГ.9

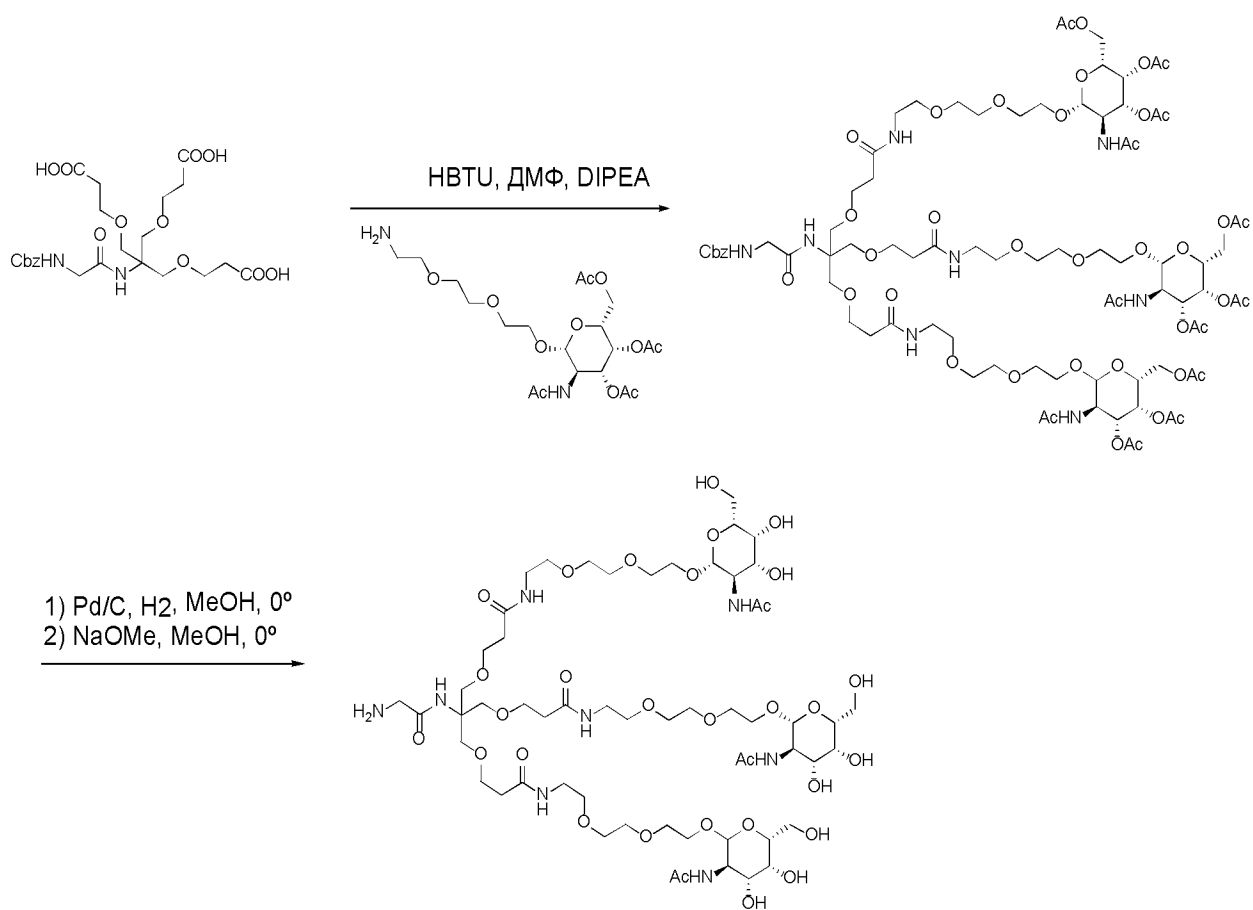


ФИГ.10

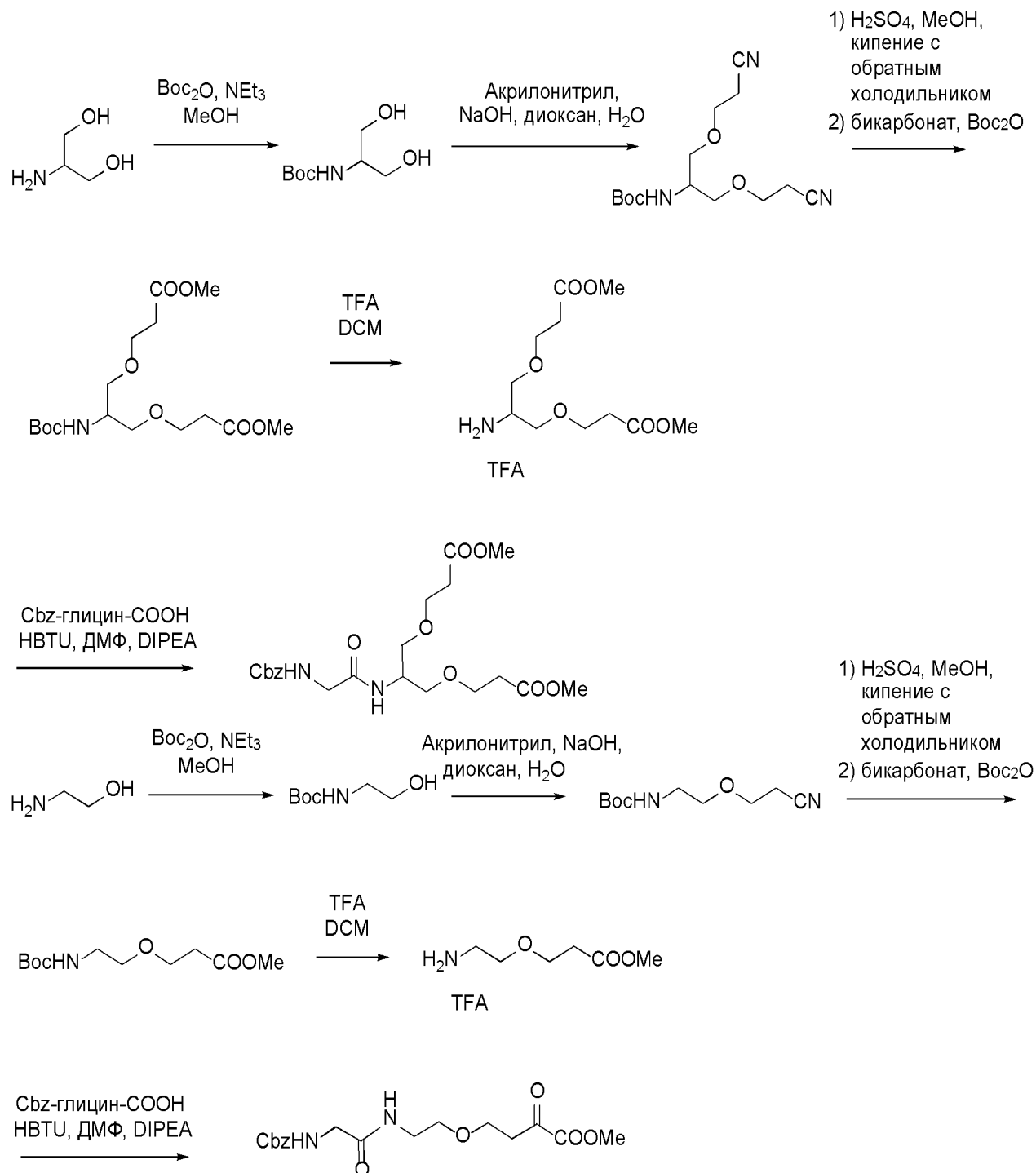




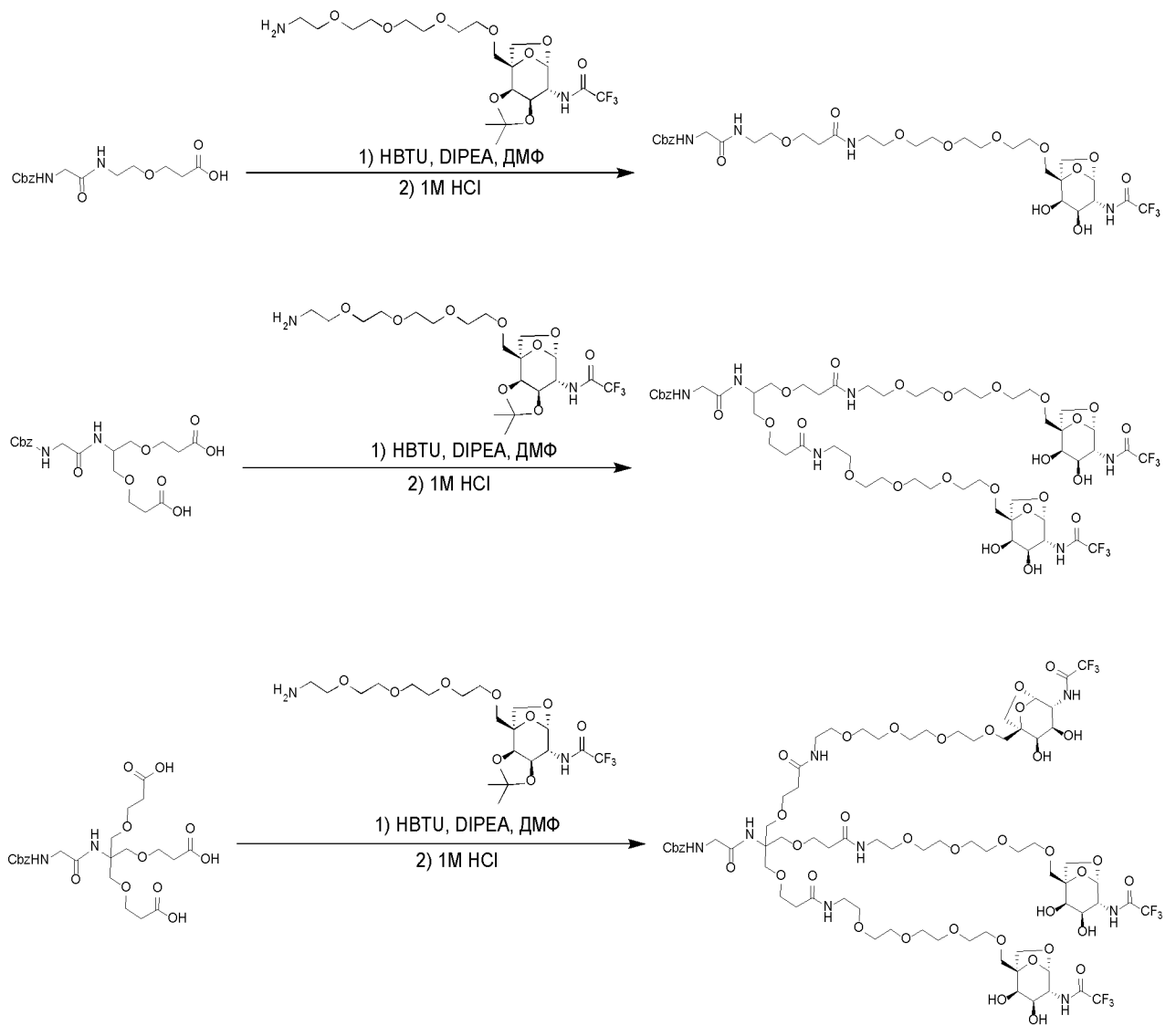
ФИГ.11В



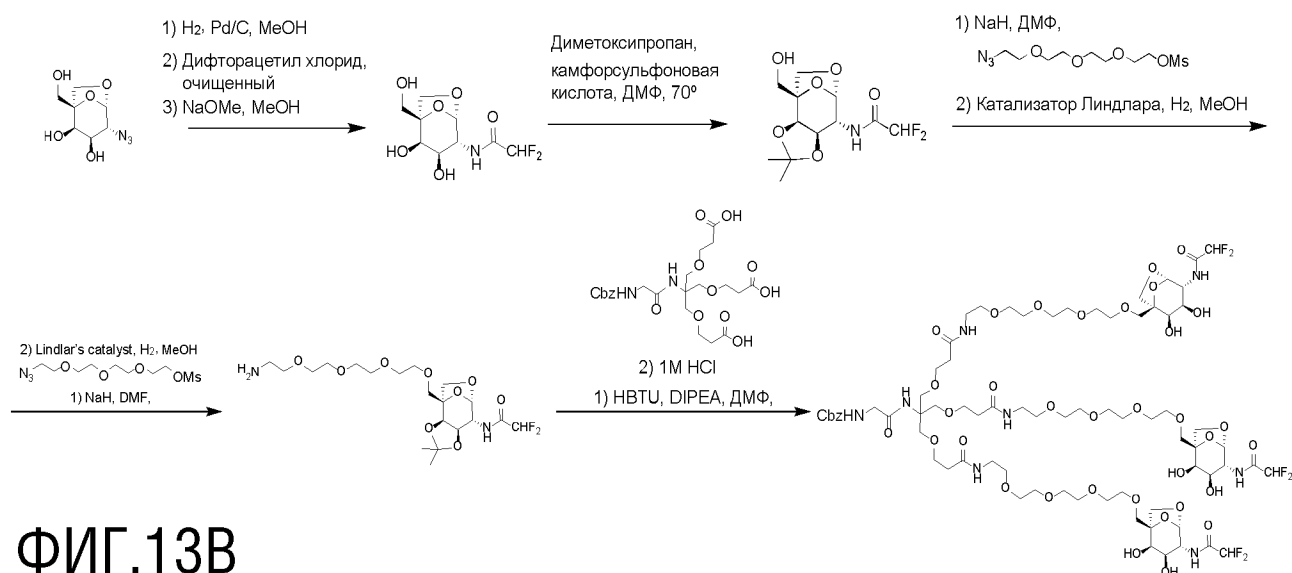
ФИГ.12В



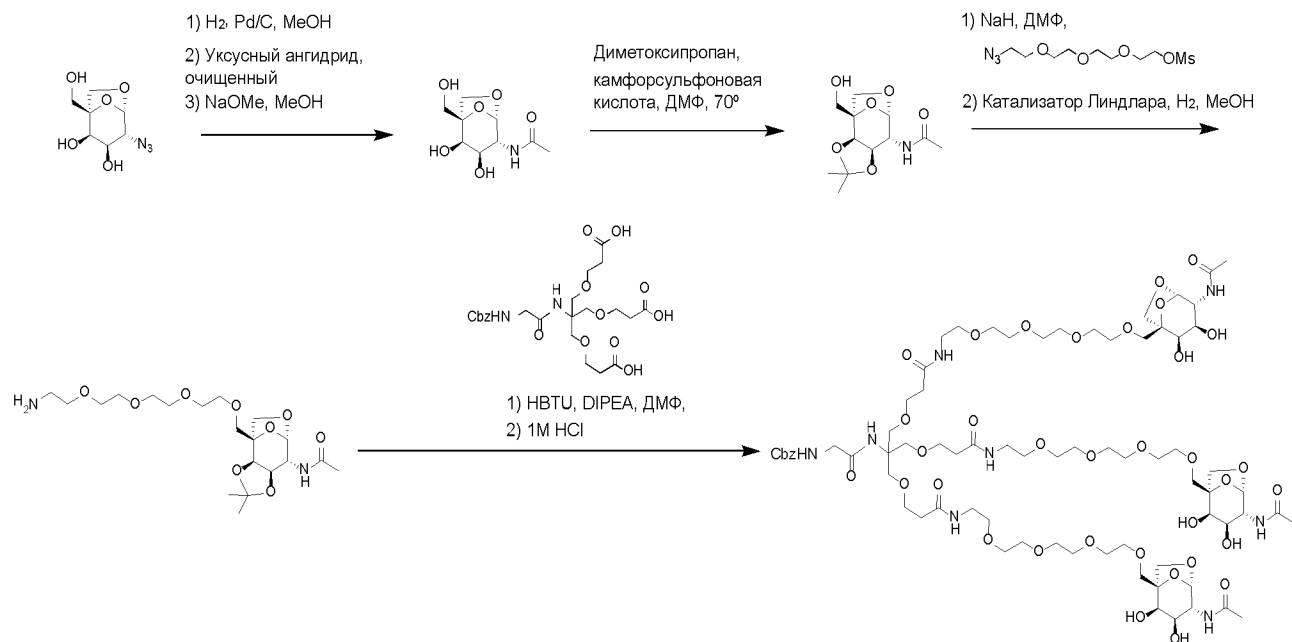
ФИГ.12С



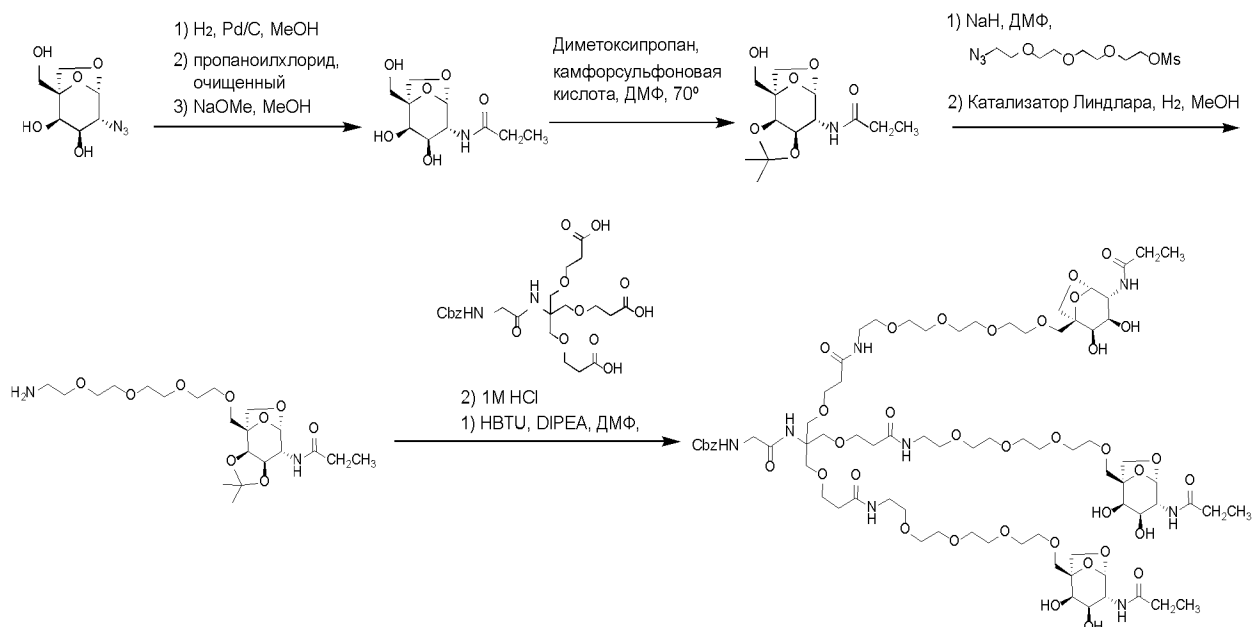
ФИГ.13А



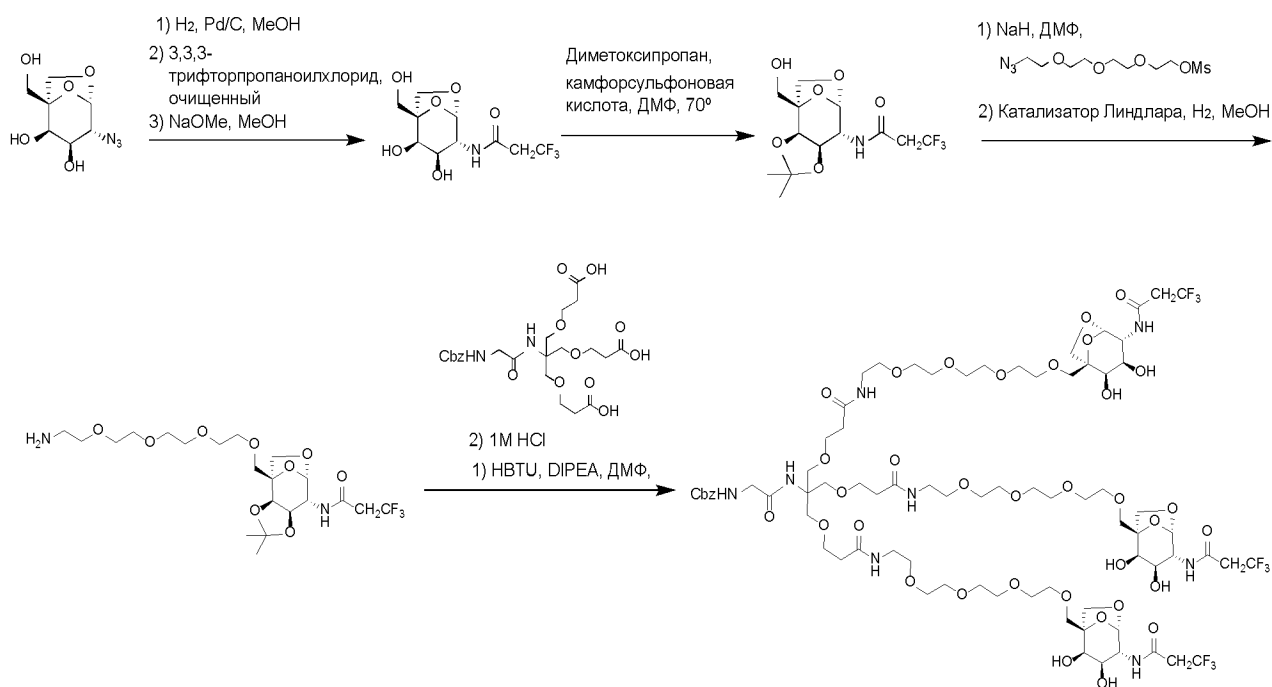
ФИГ.13В



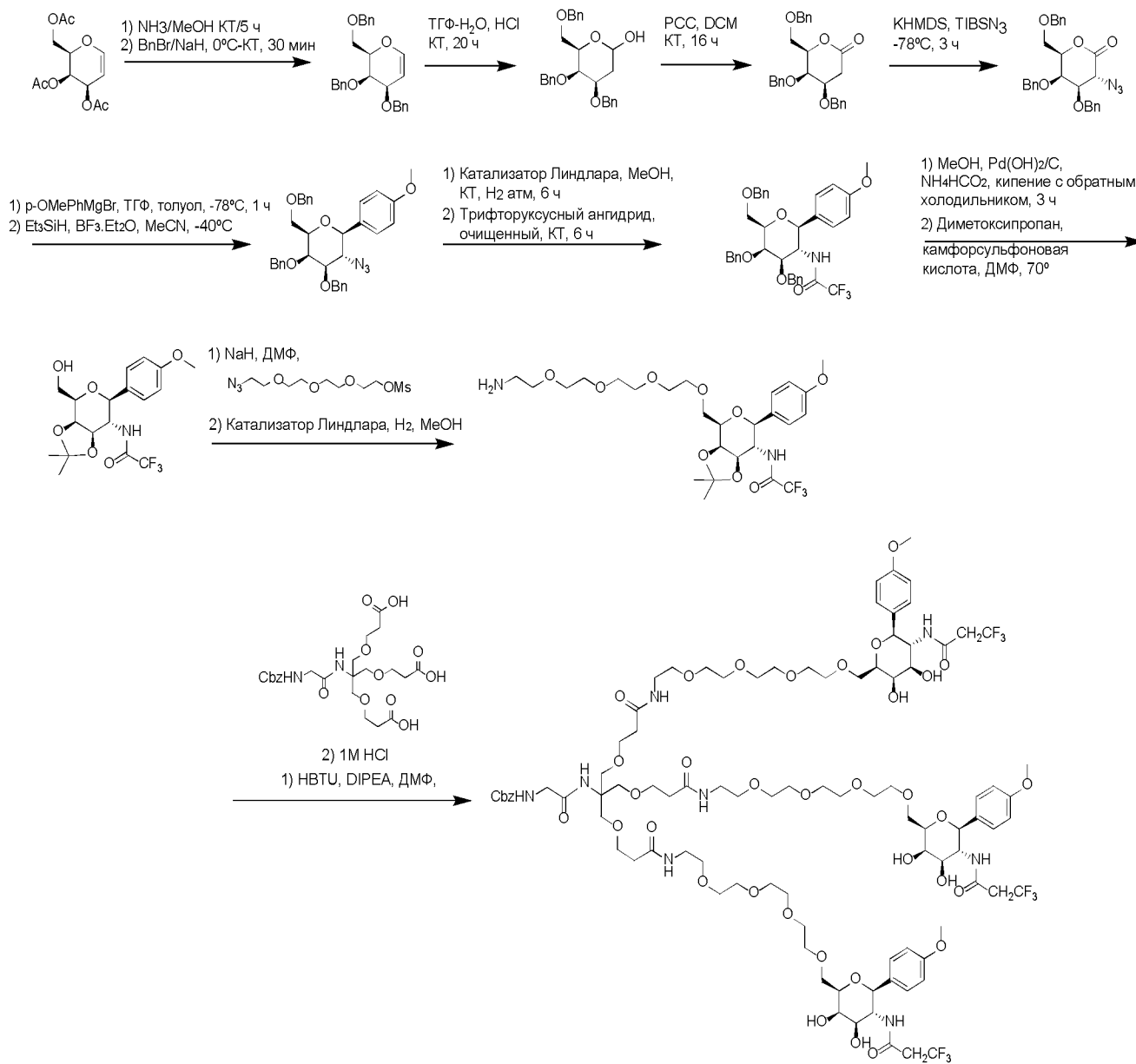
ФИГ.13С



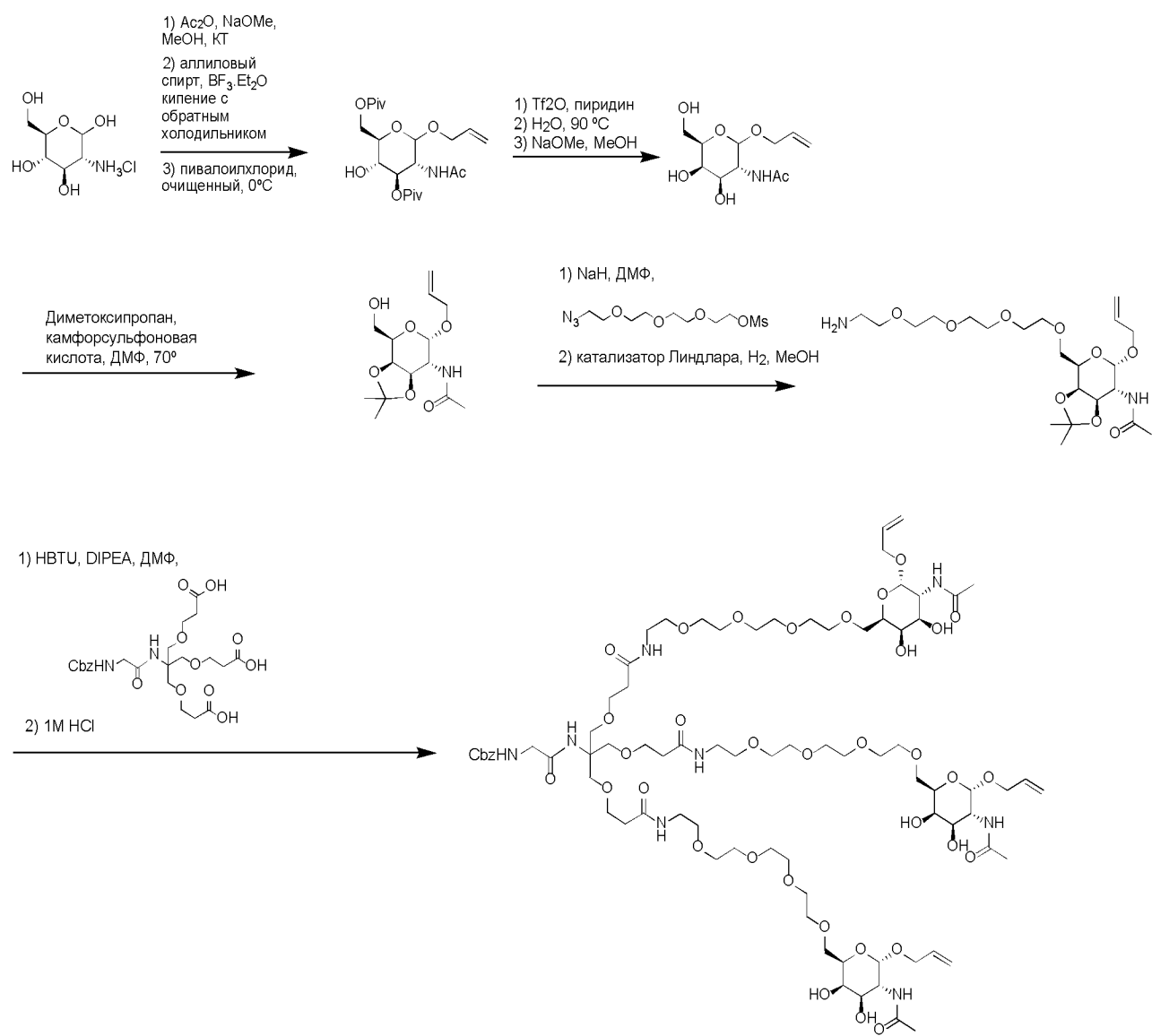
ФИГ.13D



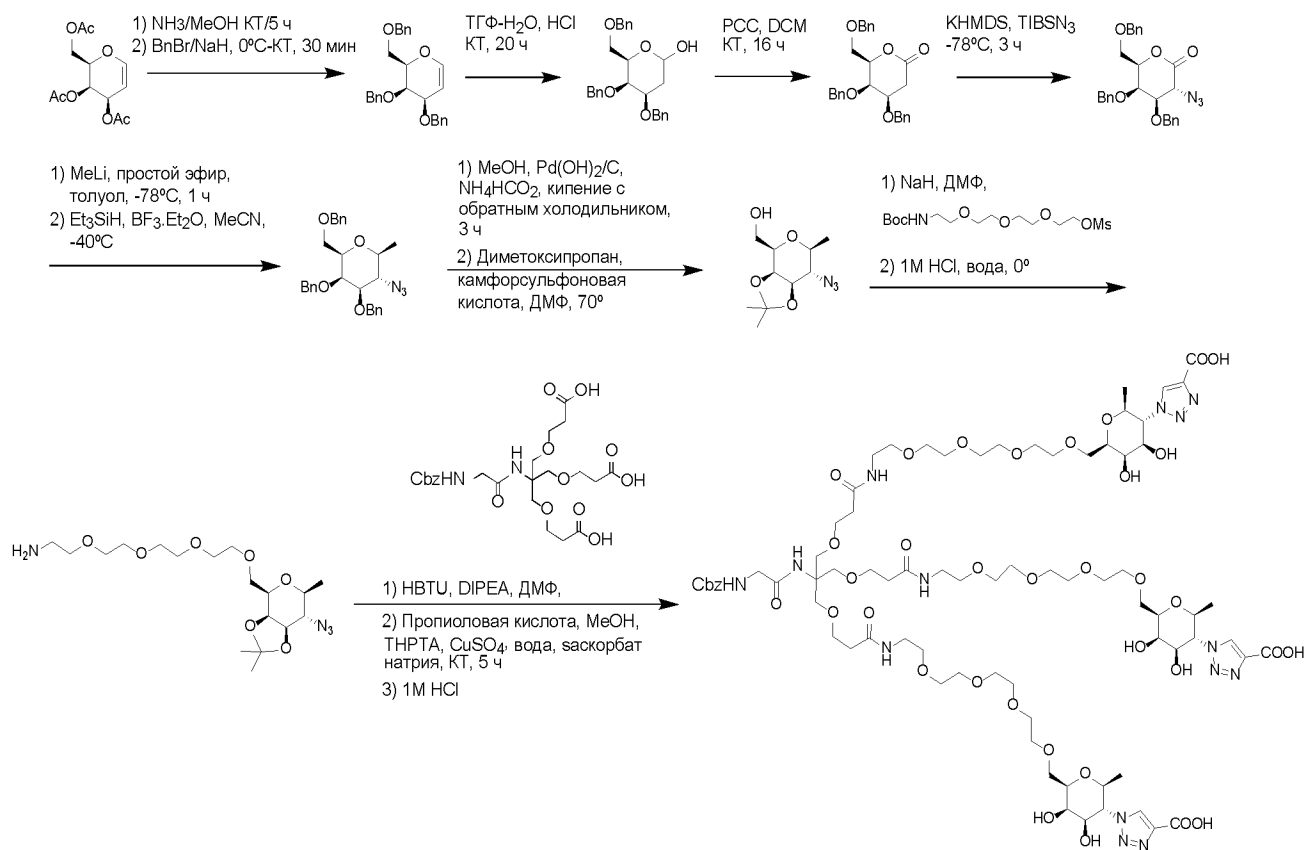
ФИГ.13Е



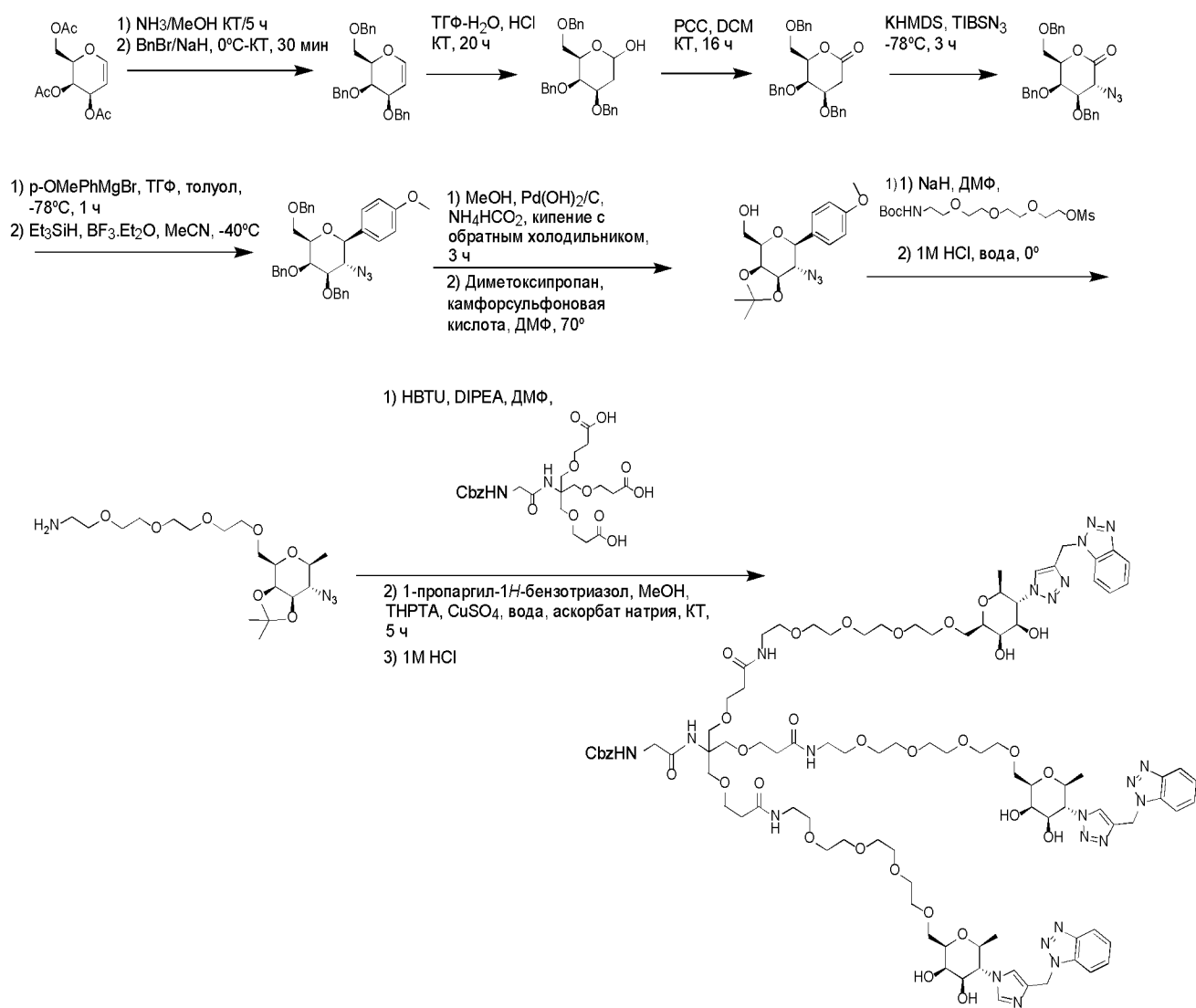
ФИГ.13F



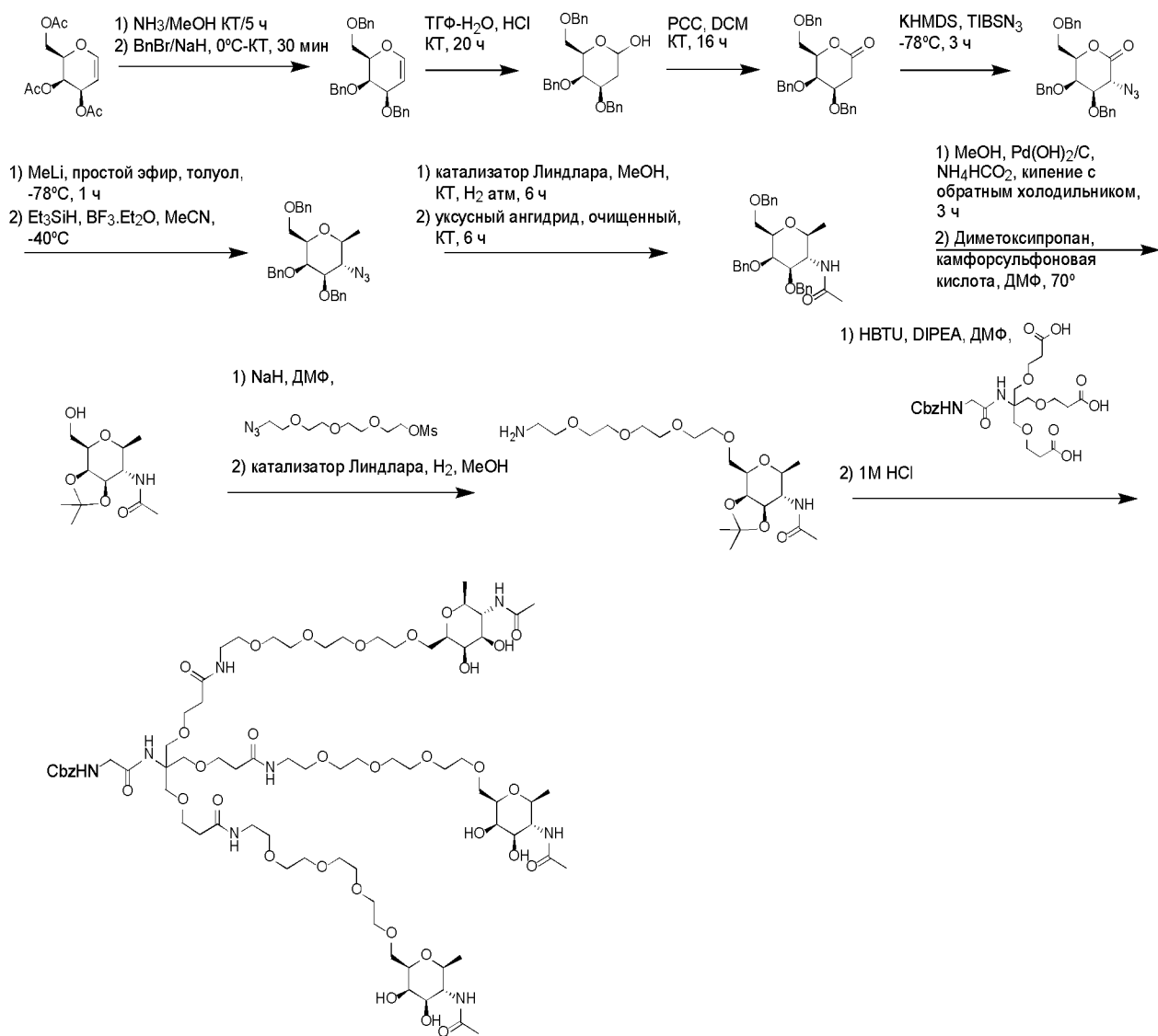
ФИГ.13Н



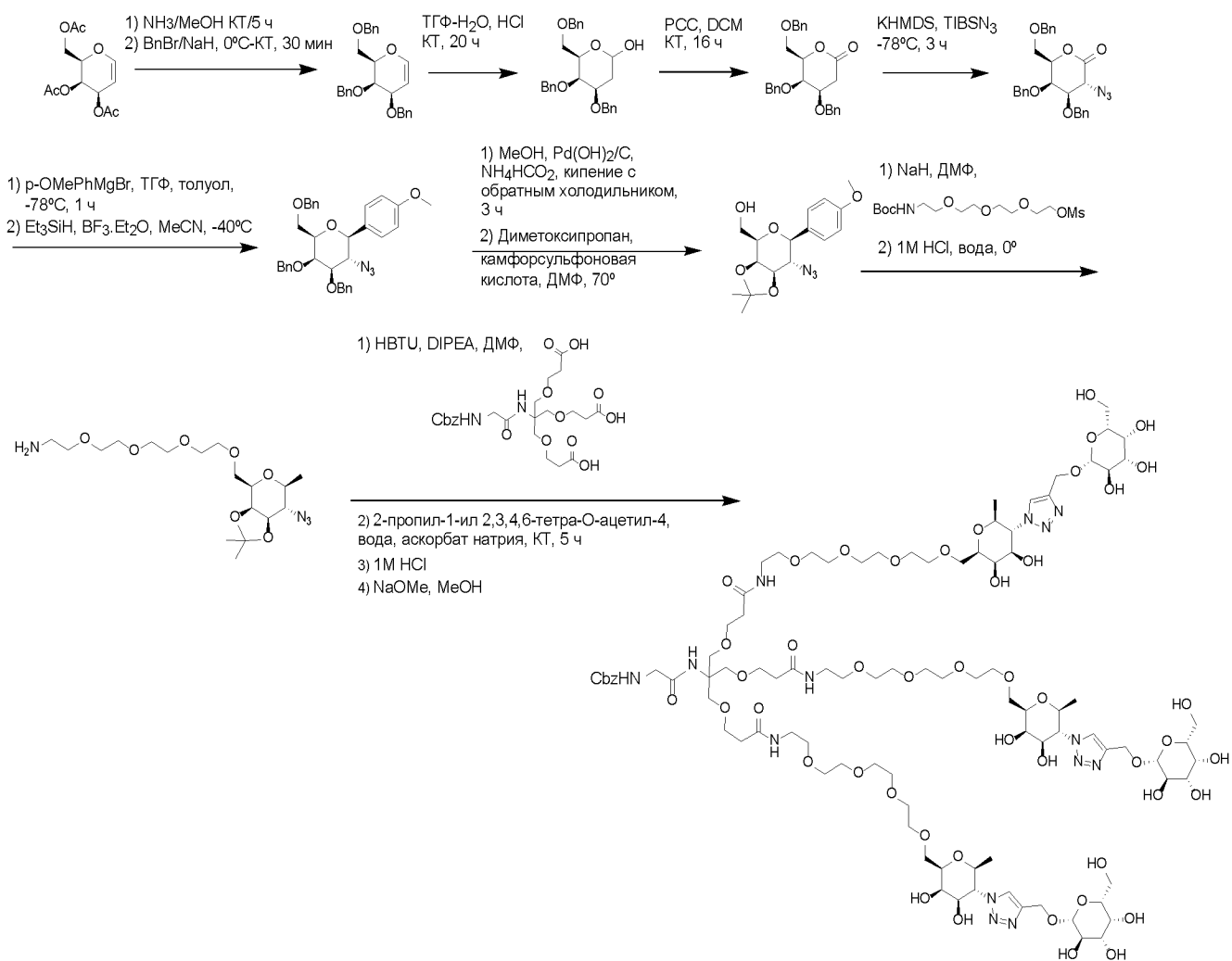
ФИГ.13J



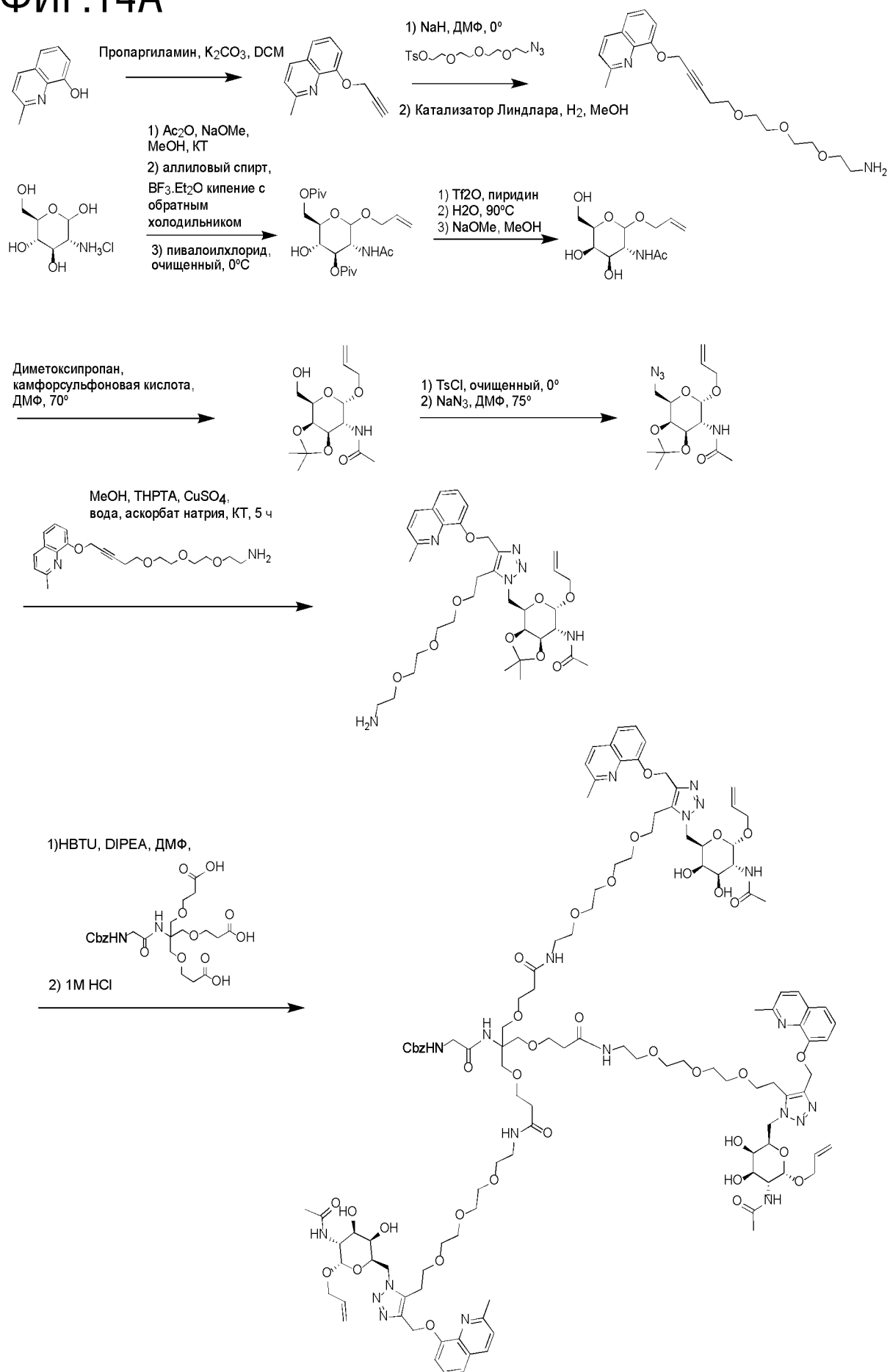
ФИГ.13K



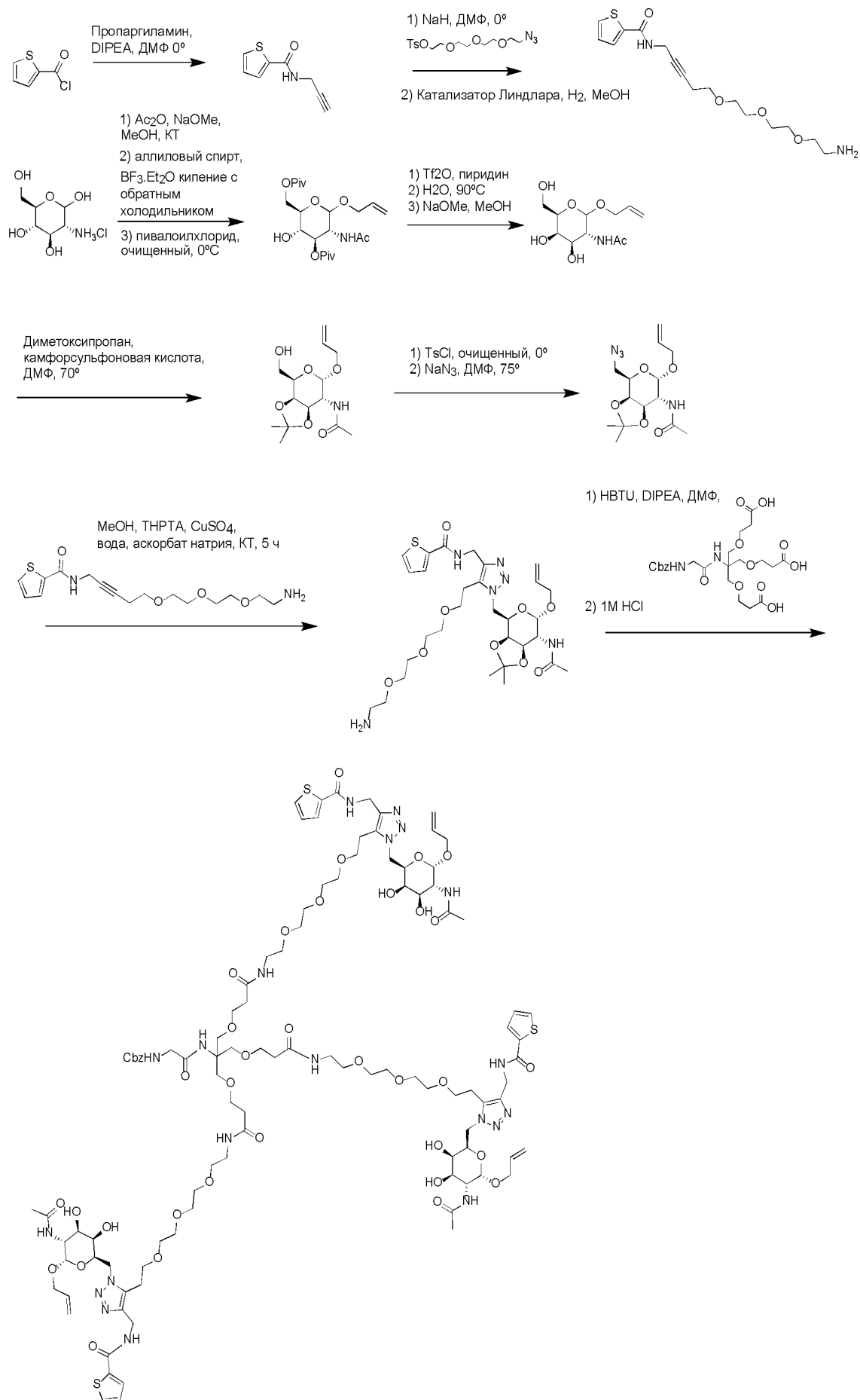
ФИГ.13L



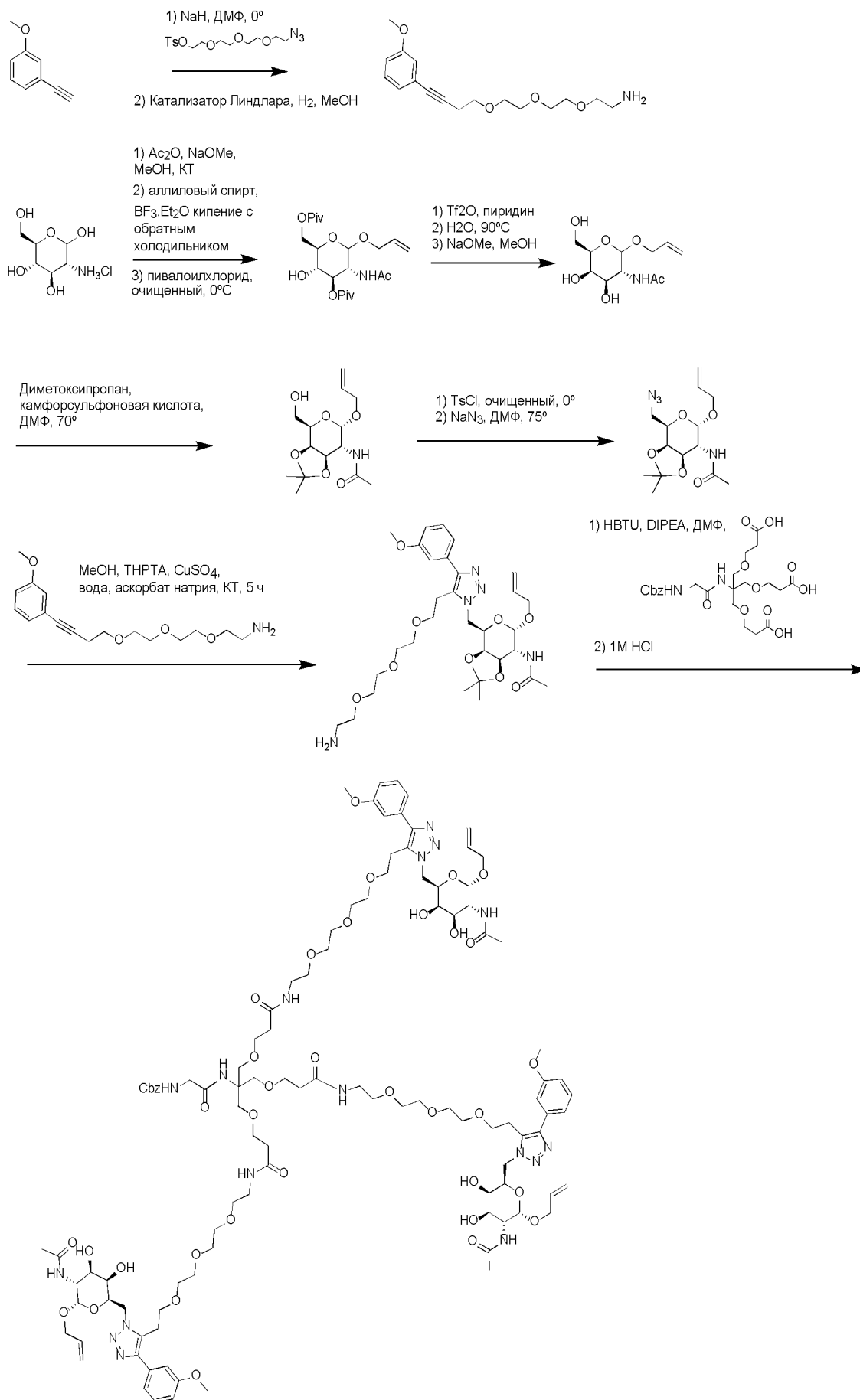
ФИГ.14А



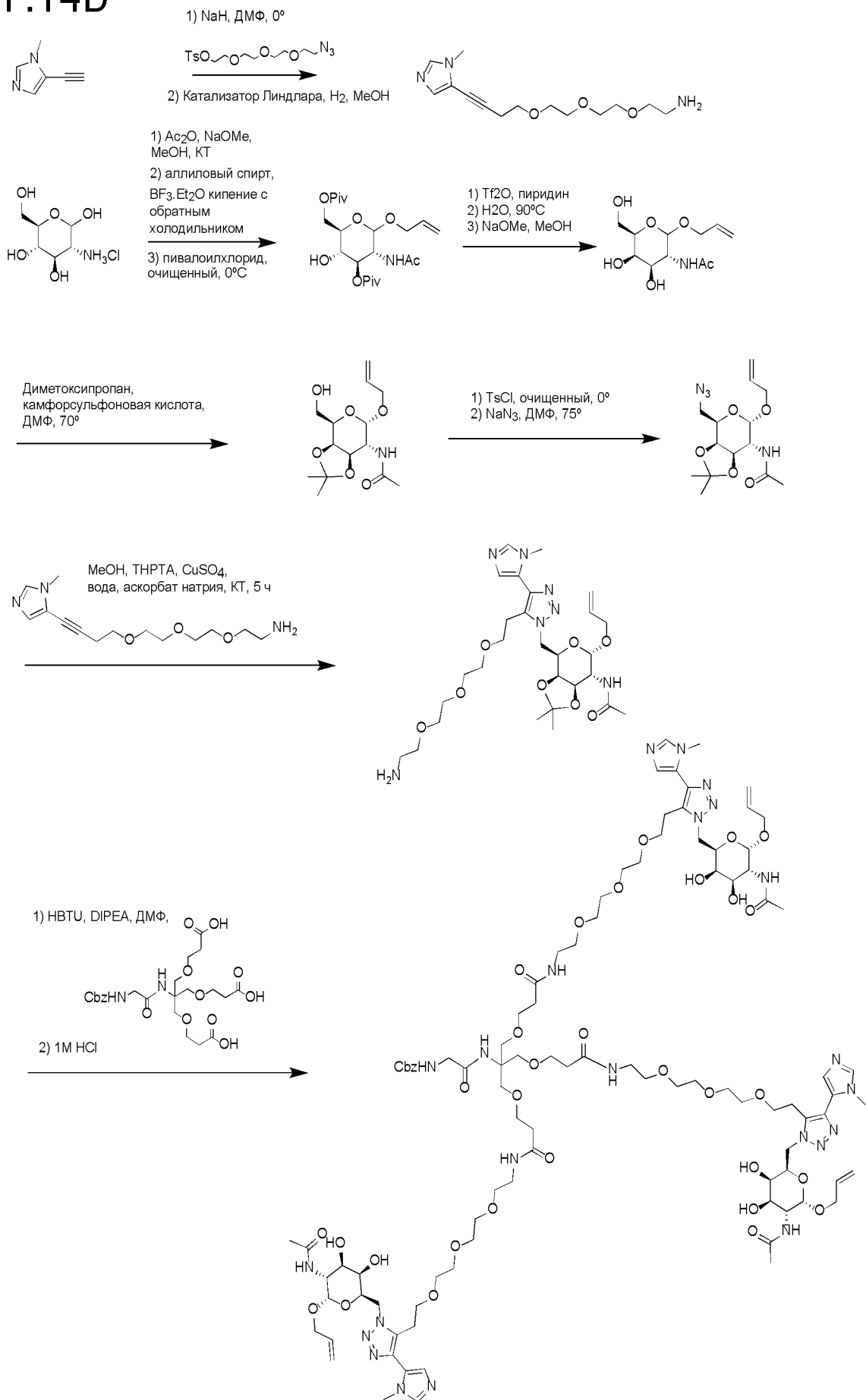
ФИГ.14В



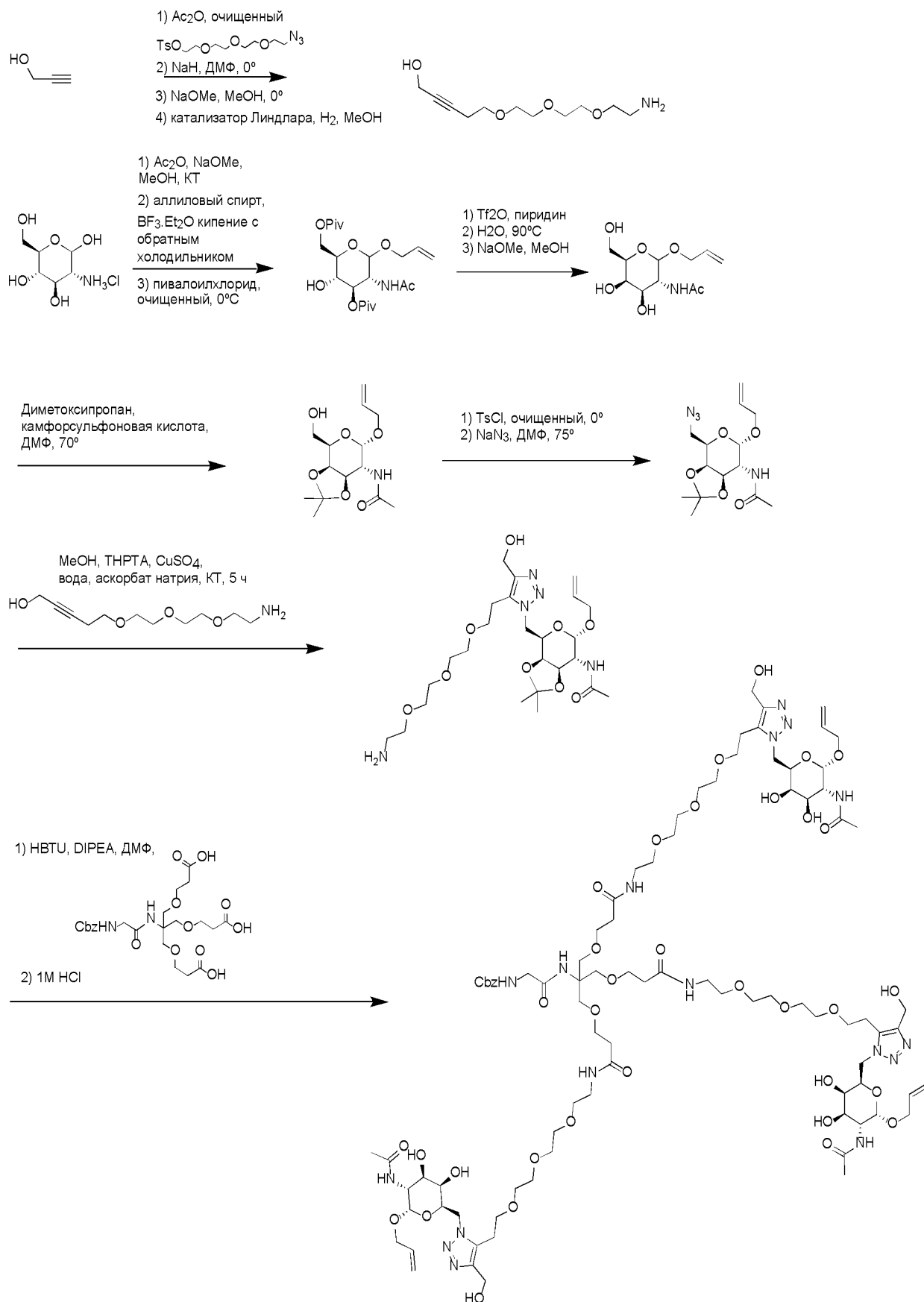
ФИГ.14С



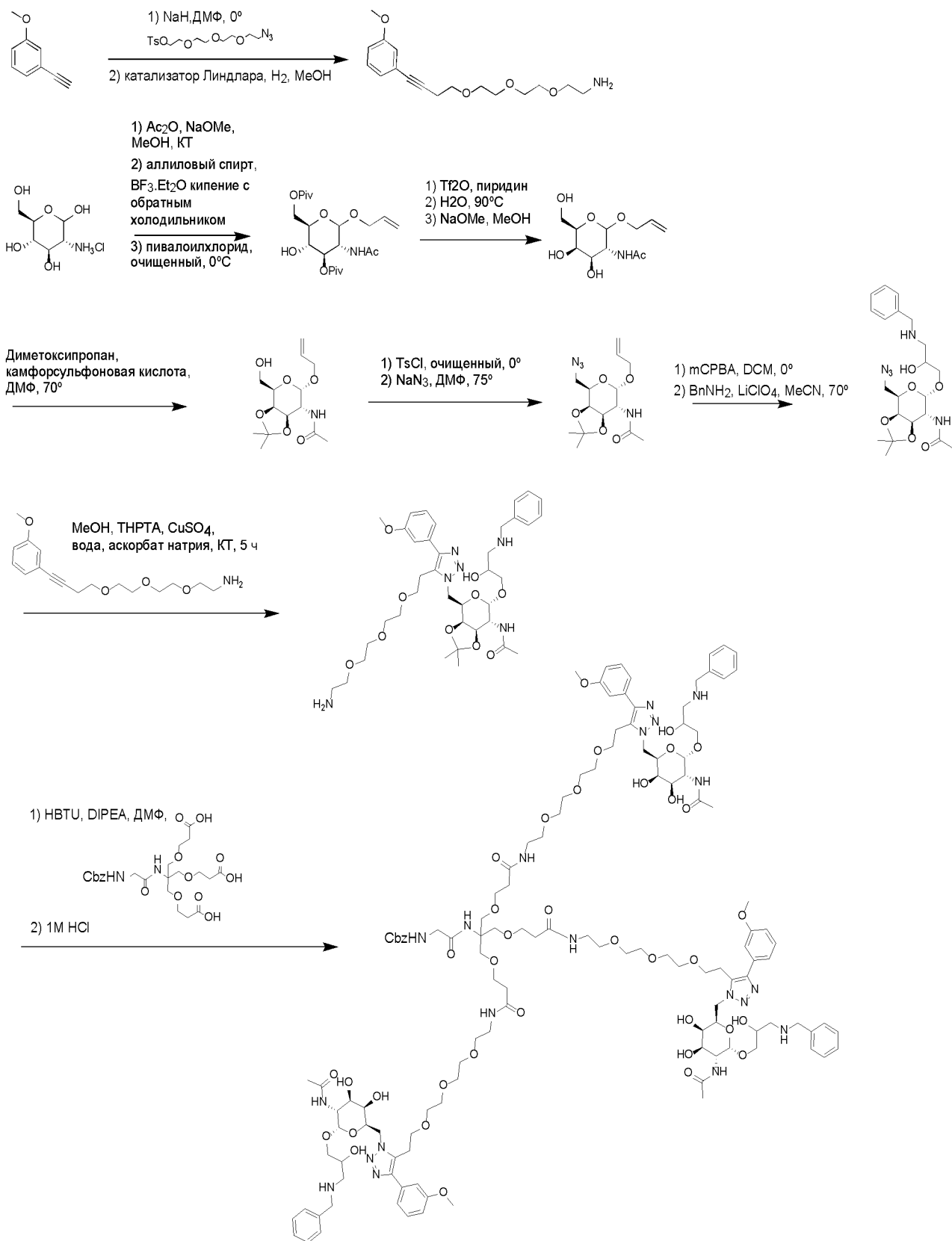
ФИГ.14D



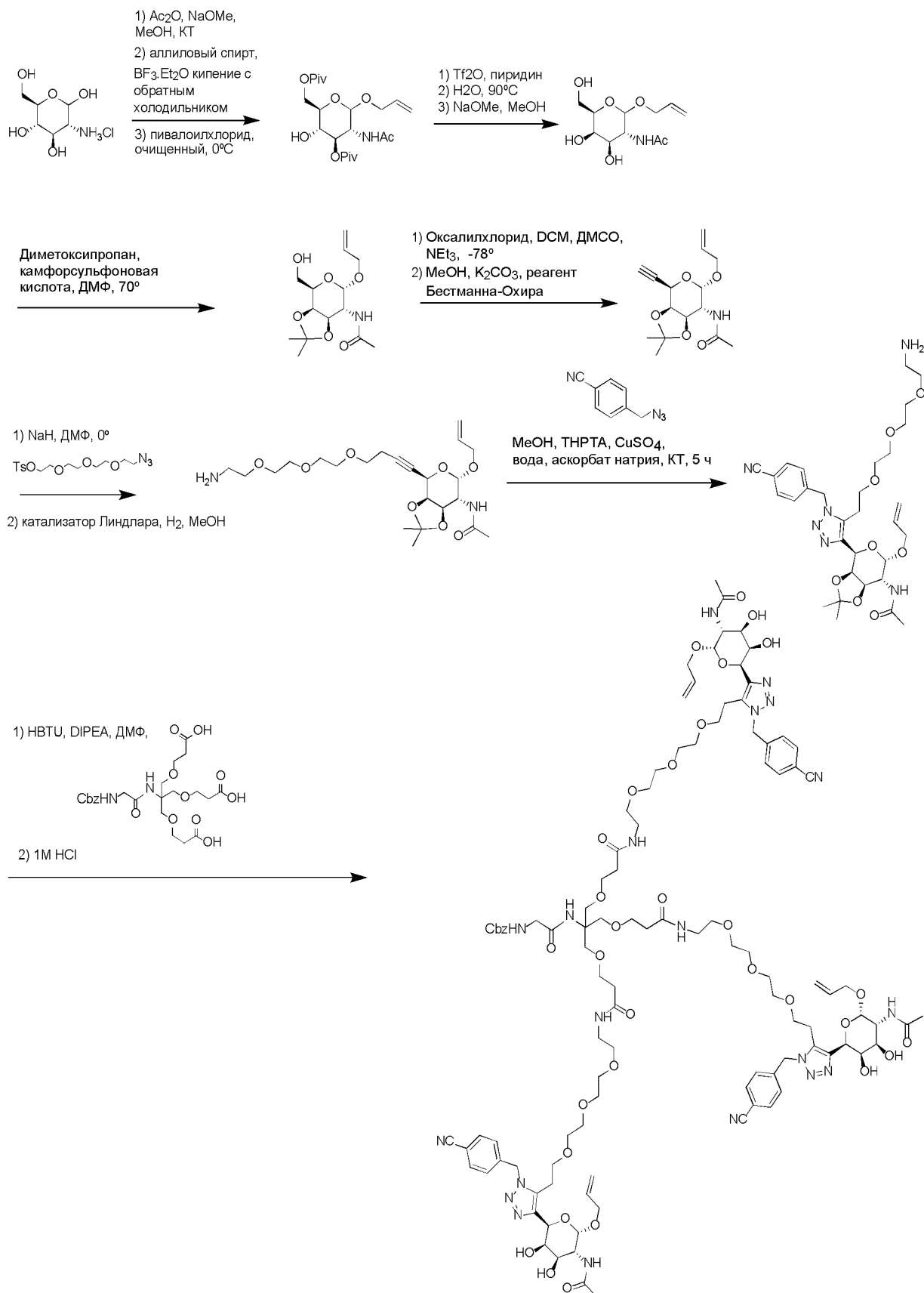
ФИГ.14Е



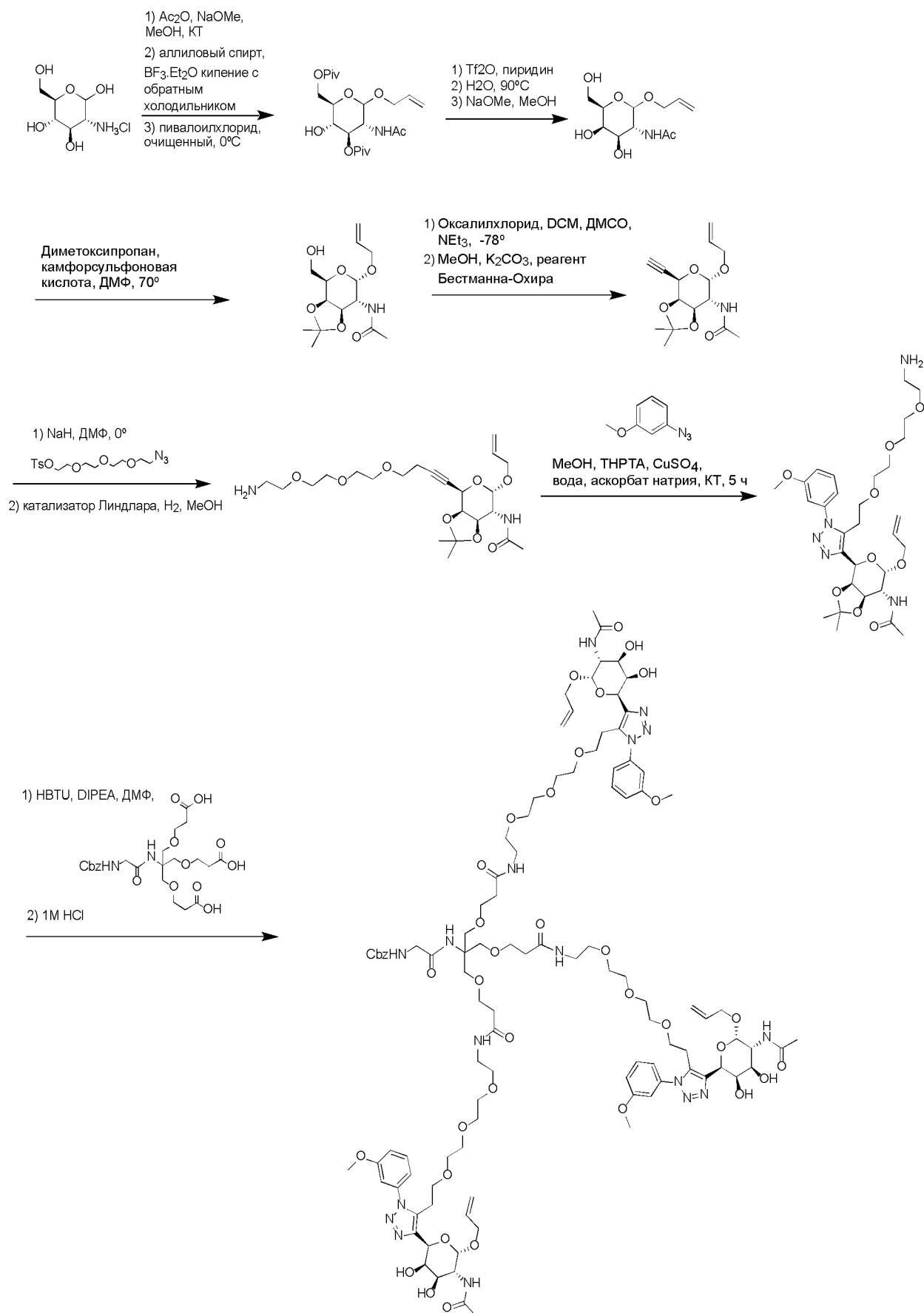
ФИГ.14F



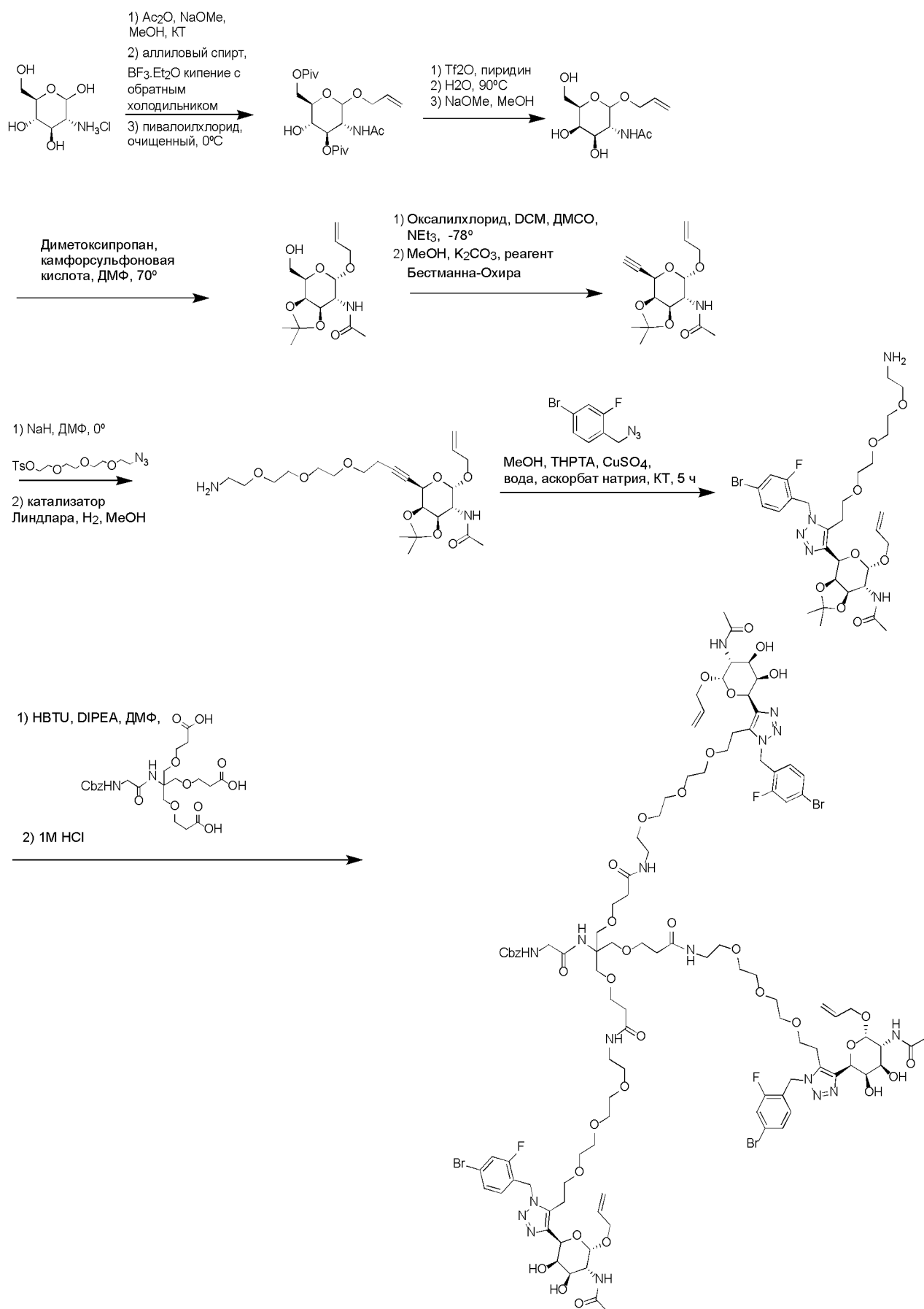
ФИГ.14G



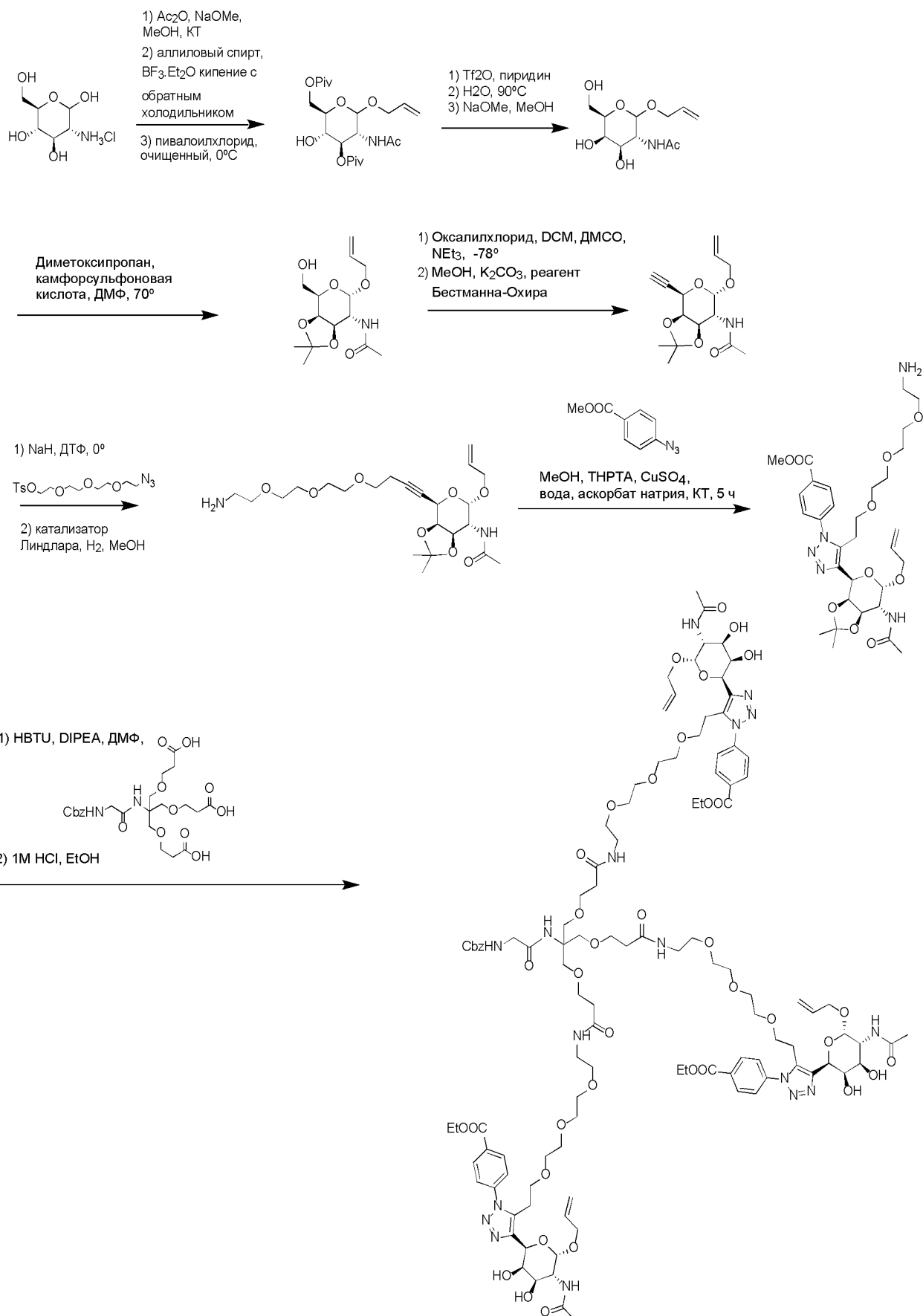
ФИГ.14Н



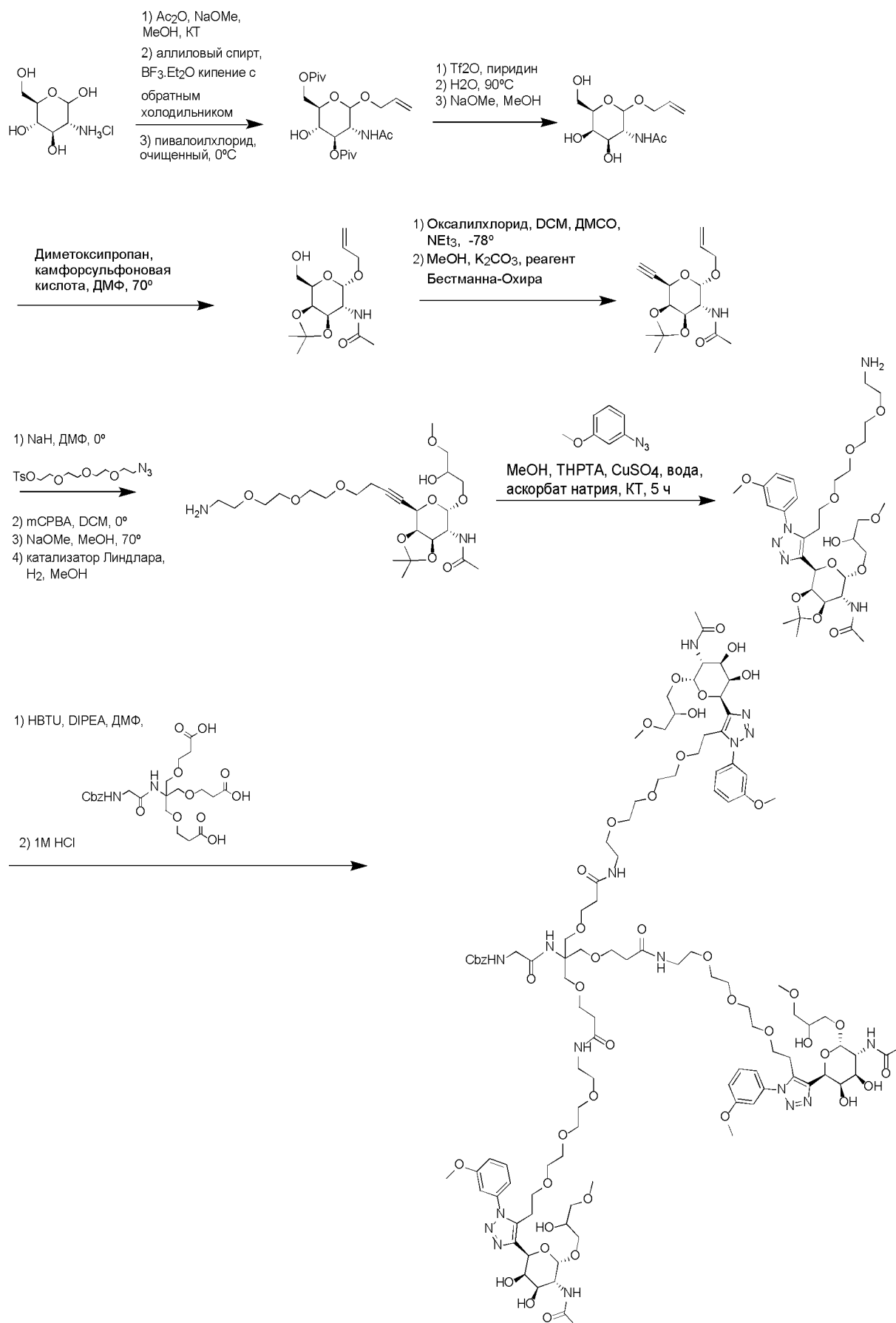
ФИГ.141



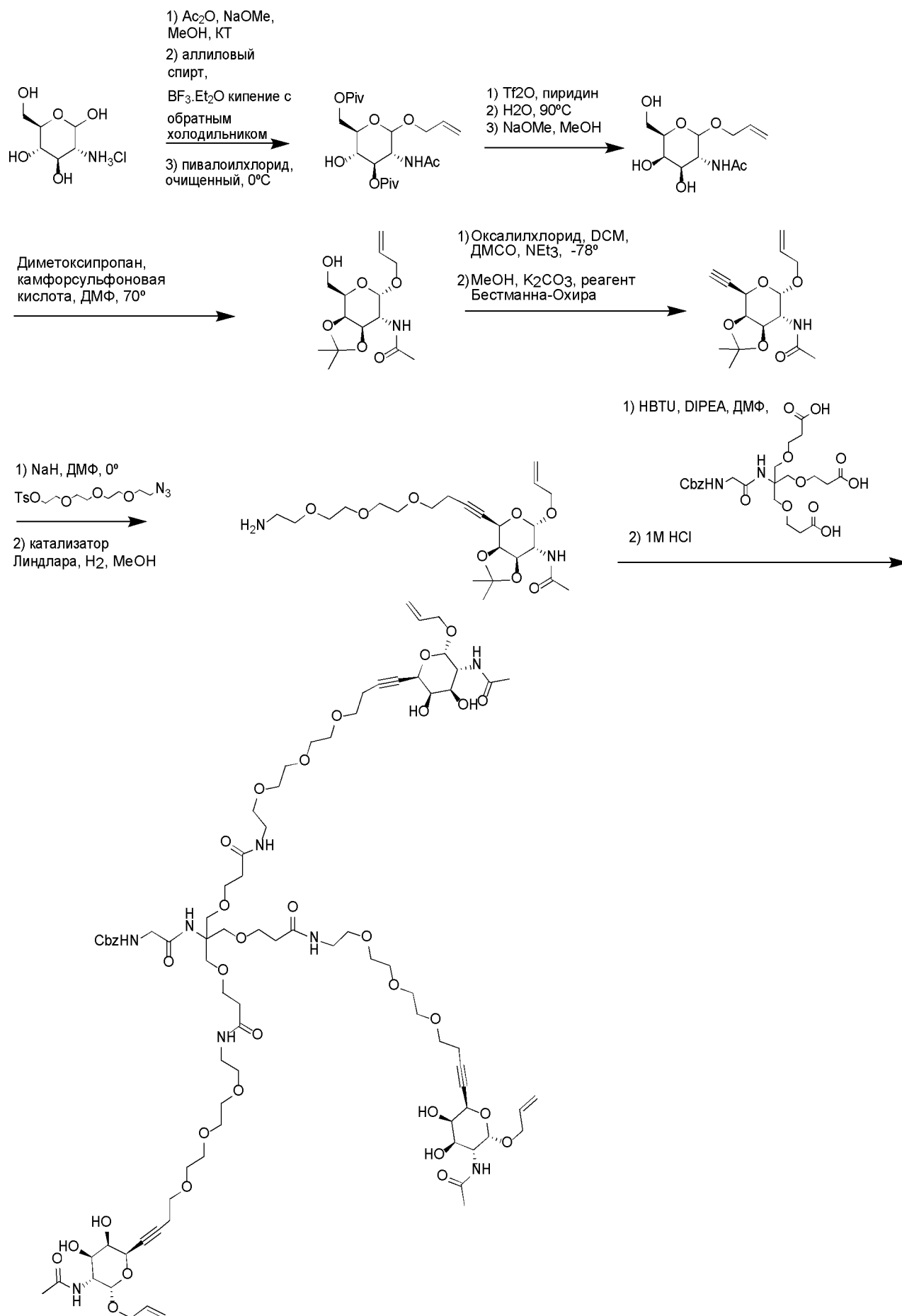
ФИГ.14J



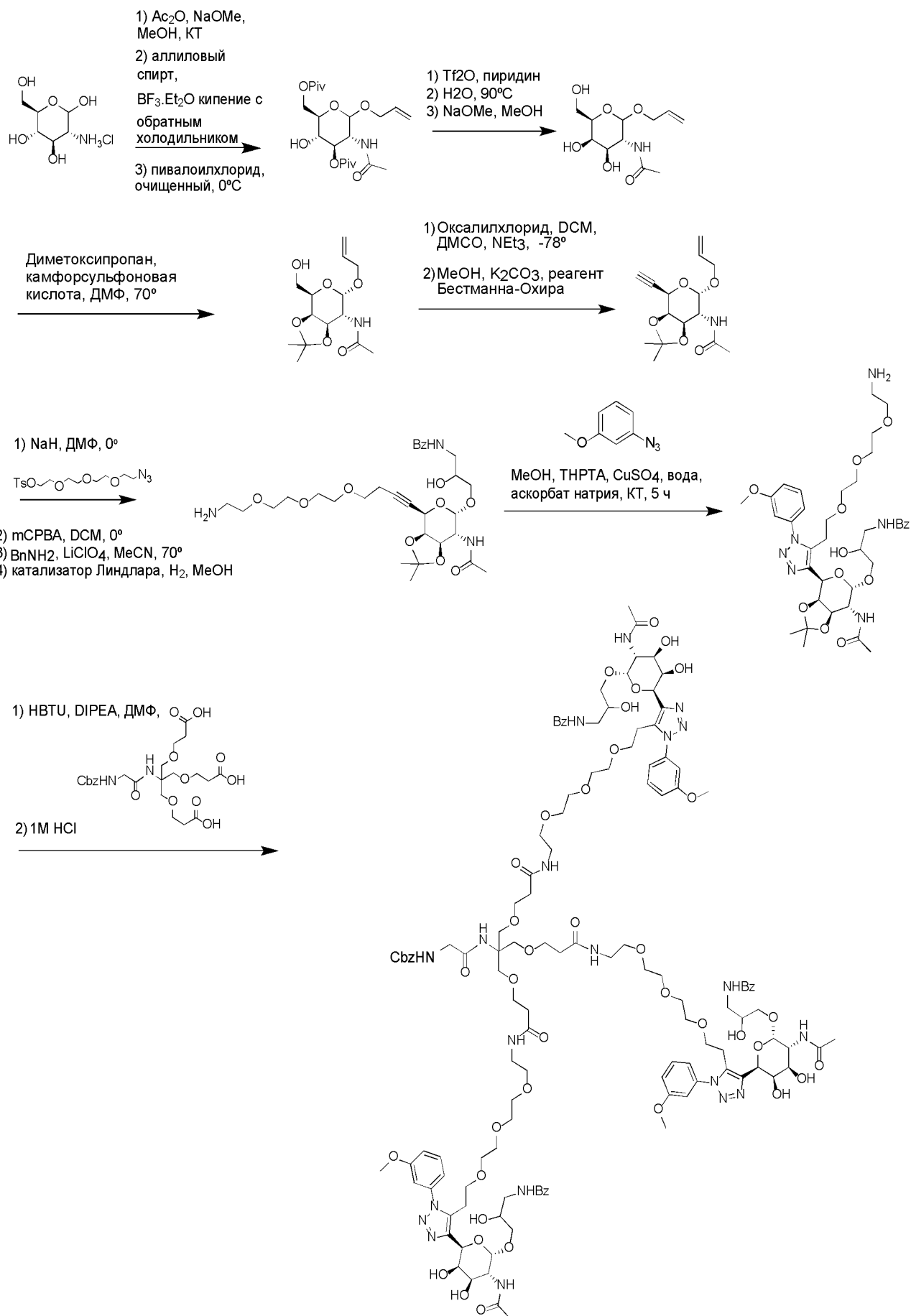
ФИГ.14К



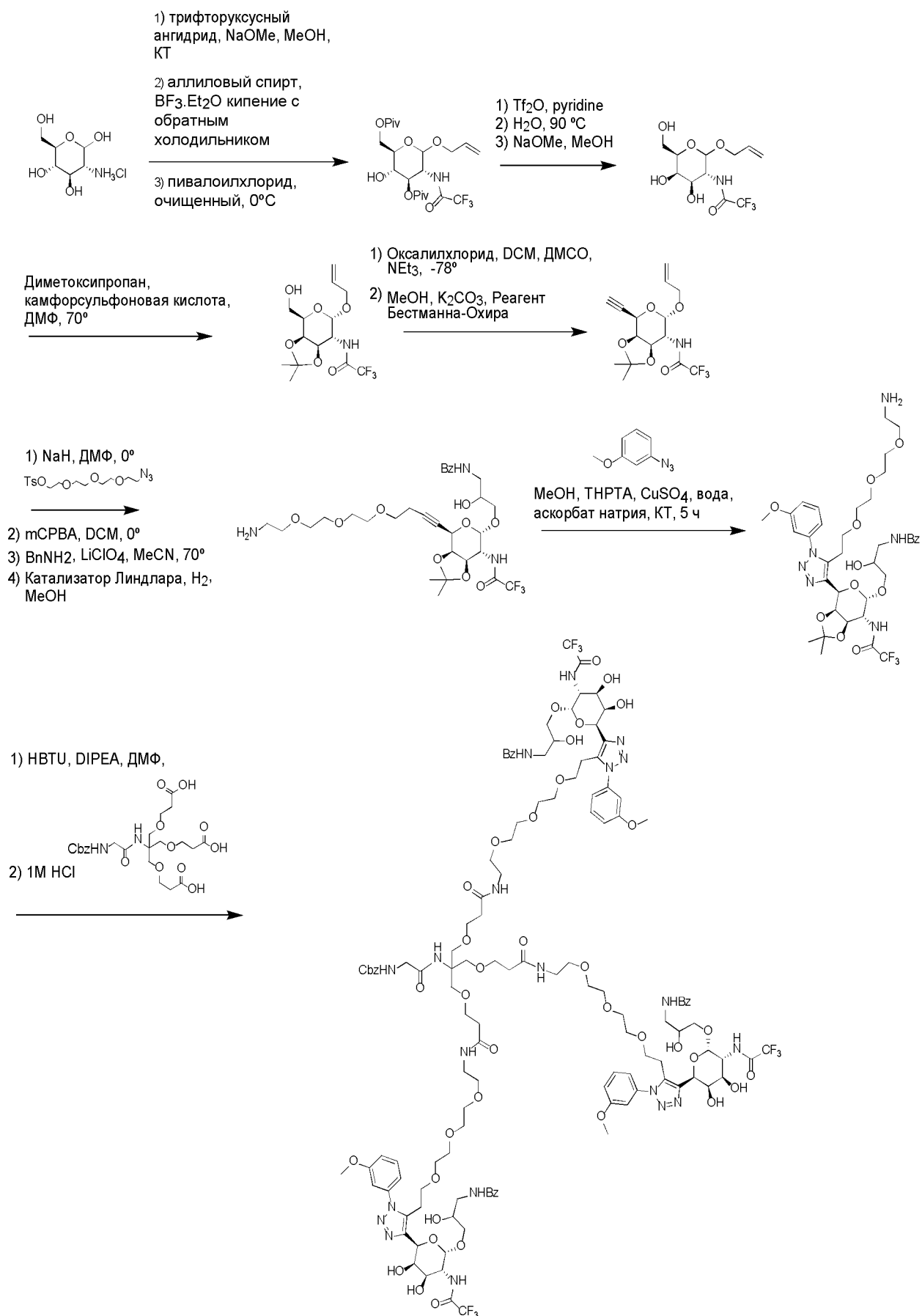
ФИГ.14L



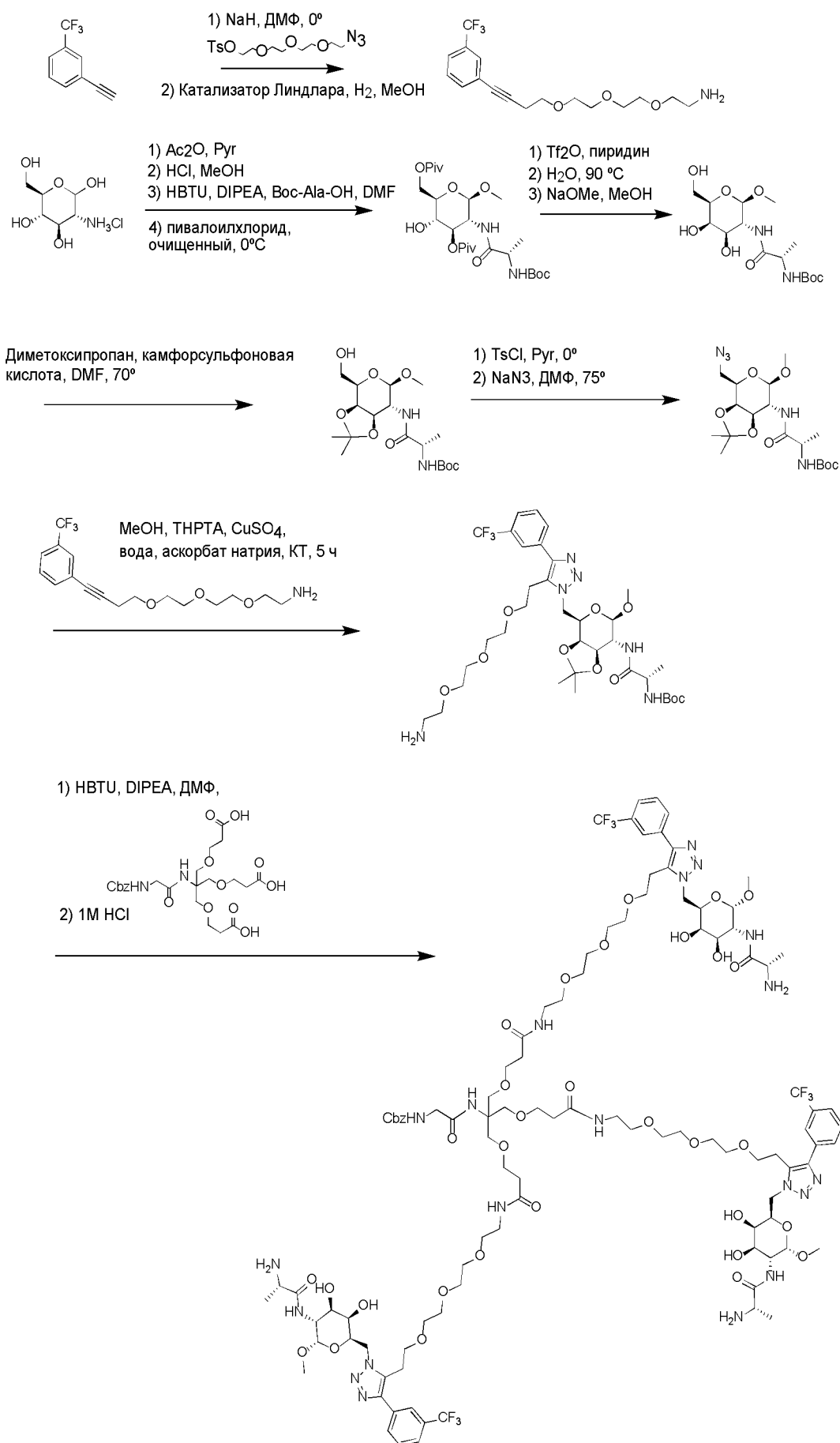
ФИГ.14М



ФИГ.14N

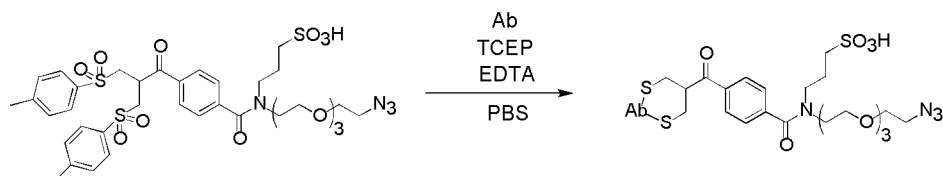


ФИГ.140

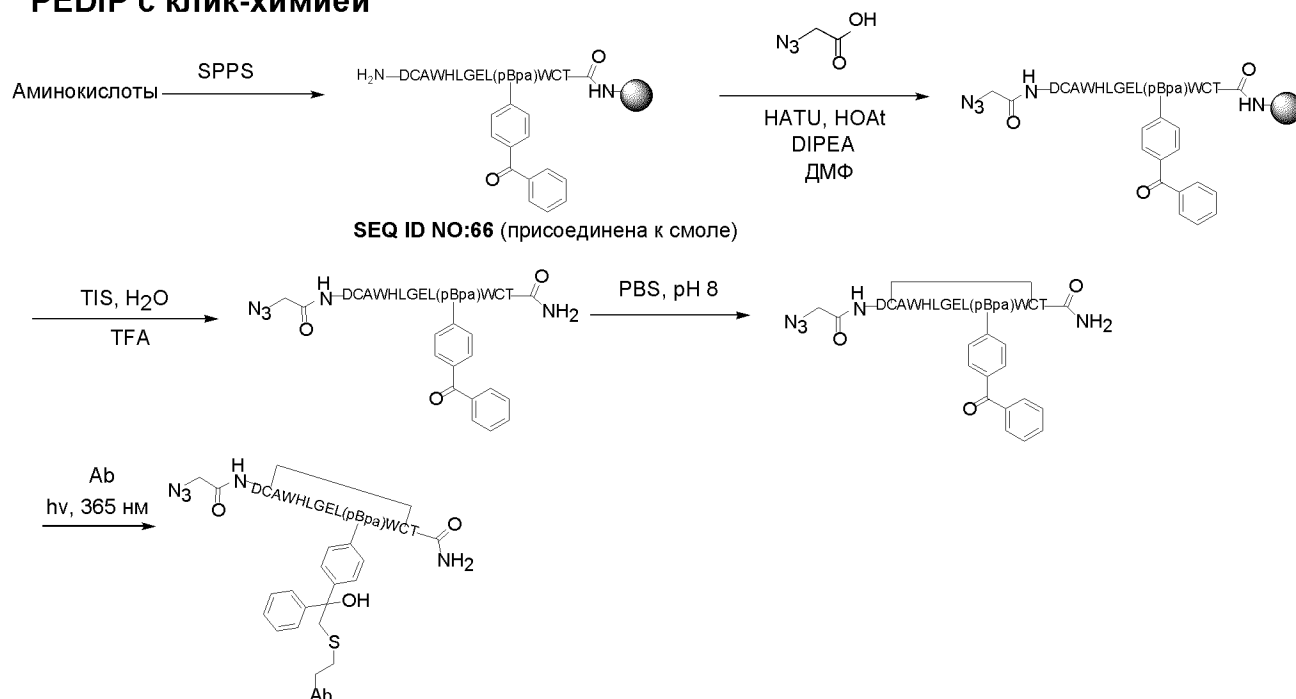


ФИГ.15

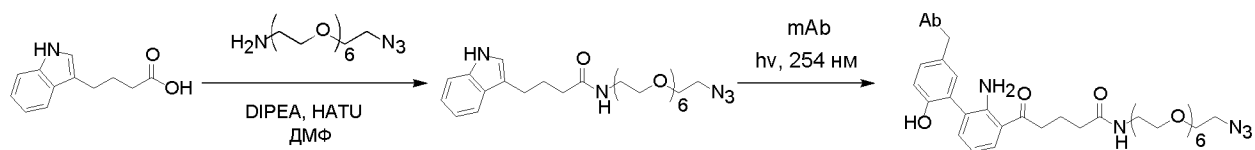
Бис сульфон с клик-химией



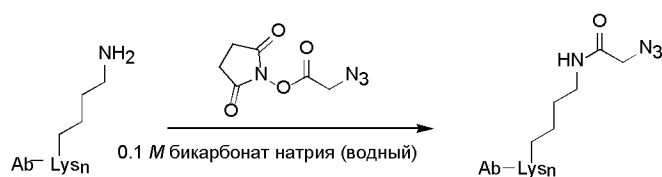
PEDIP с клик-химией



UV-NBS с клик-химией



Неспецифическое конъюгирование лизина



ФИГ.16

