

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291604** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.13

(22) Дата подачи заявки
2021.01.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 47/51 (2017.01)
C07D 513/00 (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)

(54) **СТЕРОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

(31) **62/958,102; 63/030,020**

(32) **2020.01.07; 2020.05.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/012532**

(87) **WO 2021/142145 2021.07.15**

(71) Заявитель:
**ПУРДЬЮ РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН
(US)**

(72) Изобретатель:

**Гардин Спенсер С., Лоу Филип
Стюарт (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Соединение формулы (I) G^1-L-G^2 или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат, где G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога, L представляет собой линкер и G^2 представляет собой радикал стероида; содержащие такие соединения композиции и применение таких соединений и композиций для лечения, например, воспаления, связанного с заболеванием или расстройством.

A1

202291604

202291604

A1

РСТ/US2021/012532 МПК: *A61K 31/56* (2006.01) *C07D 513/22* (2006.01)
A61K 47/51 (2017.01) *C07J 7/00* (2006.01)
C07D 513/00 (2006.01)

СТЕРОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США No. 62/958,102, поданной 7 января 2020 года, и предварительной заявки на патент США No. 63/030,020, поданной 26 мая 2020 года, которые включены в настоящий документ путем ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Макрофаги представляют собой разнообразную группу лейкоцитов, известную тем, что уничтожают патогены посредством фагоцитоза. В прошлом макрофаги классифицировали по органу, в котором они были обнаружены: клетки Купффера в печени, клетки Лангерганса в коже, микроглия в головном и спинном мозге и остеокласты в кости.

[0003] Современная таксономия макрофагов сместилась от органспецифических макрофагов к макрофагам M1 и M2. Эта классификация основана на поляризации макрофагов, а не на расположении макрофагов.

[0004] Макрофаги M1 активируются классическим образом, обычно с помощью IFN- γ (интерферона- γ) или липополисахарида (LPS), и продуцируют провоспалительные цитокины, фагоцитируют микробы и инициируют иммунный ответ. Макрофаги M1 продуцируют оксид азота (NO) или реакционноспособные кислородные промежуточные соединения (ROI) для защиты от бактерий и вирусов.

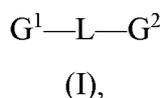
[0005] Макрофаги M2 активируются альтернативным образом путем воздействия определенных цитокинов, таких как IL-4 (интерлейкин-4), IL-10 или IL-13. Макрофаги M2 будут продуцировать либо полиамины, чтобы вызвать пролиферацию, либо пролин, чтобы вызвать выработку коллагена. Эти макрофаги связаны с заживлением ран и восстановлением тканей.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение имеет отношение к созданию, синтезу и тестированию ряда соединений. Соответственно, согласно изобретению предложены

соединения, содержащие фолат или родственные соединения в качестве лиганда, связанные со стероидом через линкер. Линкер может быть любым подходящим линкером, таким как гидрофильный линкер. Линкер может содержать одну(один) или более чем одну(один) аминокислоту, алкильную цепь, полиэтиленгликолевый (PEG) мономер, PEG олигомер, PEG полимер или комбинацию любого из вышеупомянутых. Линкер может содержать олигомер пептидогликанов, гликанов, анионов или комбинации любого из вышеупомянутых. Соединения поляризуют макрофаги от провоспалительных (M1) до противовоспалительных (M2). В альтернативных воплощениях лиганд представляет собой фолатный аналог или антифолат. Стероид может быть любым подходящим стероидом, таким как дексаметазон, бетаметазон или бетаметазона 17-валерат. Стероид может быть высвобождаемым, как например, путем восстановления, окисления или гидролиза, или невысвобождаемым. Стероид может высвобождаться через саморазрушающуюся группировку.

[0007] В настоящем документе в некоторых воплощениях предложены соединения формулы (I):



где:

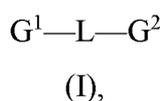
G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога;

L представляет собой линкер; и

G^2 представляет собой радикал стероида;

или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты.

[0008] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты соединения формулы (I):



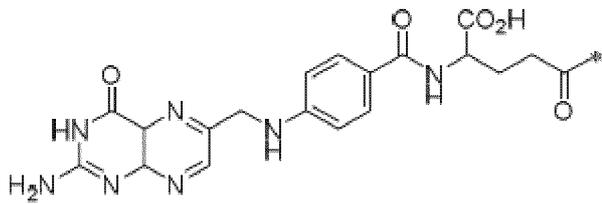
где:

G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога;

L представляет собой линкер; и

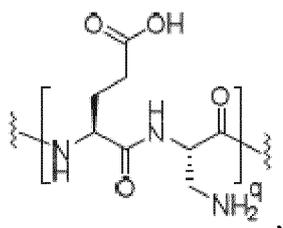
G^2 представляет собой радикал стероида;

или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты. В некоторых воплощениях фолатный радикал имеет формулу:

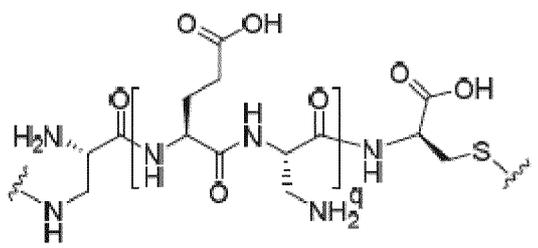


где звездочка означает точку присоединения карбонильного углерода к линкеру L. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой птероил-аминокислотный радикал, где аминокислота выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеин, треонин, серин, гистидина, аргинина и неприродной аминокислоты с дериватизируемой группировкой в боковой цепи. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой антифолатный радикал или радикал фолатного аналога, содержащий аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеин, треонин, серина, гистидина и аргинина. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал антифолата любой из формул в Таблице 4, описанных в настоящем документе. В некоторых воплощениях стероид поляризует макрофаги от провоспалительных (M1) до противовоспалительных (M2). В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из бетаметазона, кортизона, кортивазола, дифлупредната, гидрокортизона, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, дексаметазон, гидрокортизон-17-валерат, будесонида, флуметазон, флутиказон пропионата, фторкортизон, флудрокортизон, параметазон, эплеренон и сложного эфира любого из вышеупомянутых. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал дексаметазона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизолон. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал метилпреднизолон. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал будесонида. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал триамцинолон. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал бетаметазон. В некоторых воплощениях линкер является высвобождаемым. В некоторых воплощениях линкер является невысвобождаемым. В некоторых воплощениях линкер содержит одну(один) или более чем одну(один) аминокислоту, алкильную цепь, полиэтиленгликолевый (PEG) мономер, PEG олигомер, PEG полимер или комбинацию любого из вышеупомянутых. В некоторых воплощениях линкер увеличивает растворимость соединения в воде. В

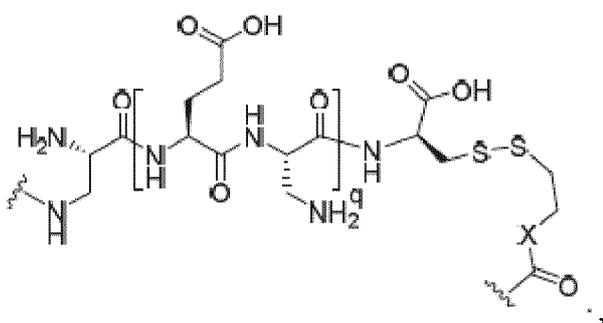
некоторых воплощениях линкер содержит олигомер пептидогликанов, гликанов, анионов или комбинации любого из вышеупомянутых. В некоторых воплощениях линкер содержит по меньшей мере одну группу 2,3-диаминопропионовой кислоты, по меньшей мере одну группу глутаминовой кислоты и по меньшей мере одну цистеиновую группу. В некоторых воплощениях линкер содержит повторяющееся звено формулы:



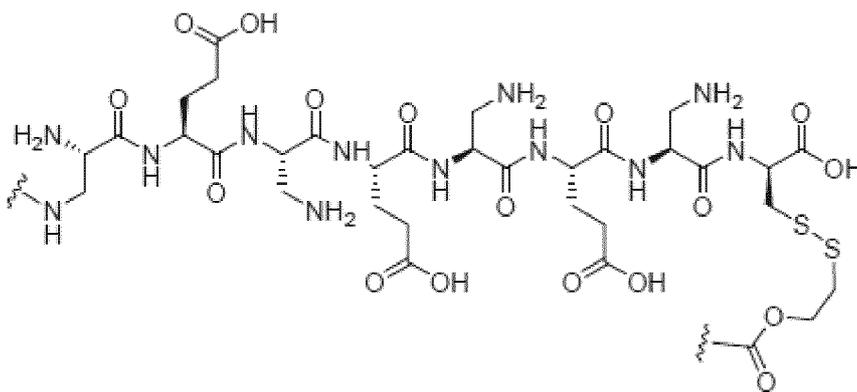
где q является целым числом от 1 до 10. В некоторых воплощениях линкер содержит формулу:



где q является целым числом от 1 до 10. В некоторых воплощениях линкер содержит формулу:

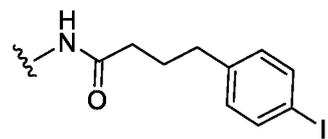


где X может представлять собой O , NH , NR или S , и q является целым числом от 1 до 10, где R представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых воплощениях линкер содержит формулу:

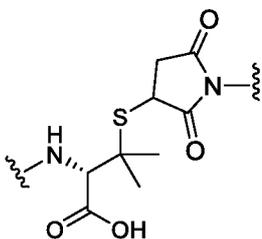


[0009] В некоторых воплощениях линкер представляет собой бивалентный линкер. В некоторых воплощениях линкер является поливалентным и имеет множественные точки присоединения для одной или более дополнительных химических групп. В некоторых воплощениях дополнительные химические группы содержат одну или более дополнительных групп G^1 . В некоторых воплощениях дополнительные химические группы содержат один или более связывающих лиганда, которые не являются группами G^1 . В некоторых воплощениях линкер содержит PEG олигомер с 2-16 PEG звеньями. В некоторых воплощениях линкер содержит PEG олигомер с 12 PEG звеньями. В некоторых воплощениях линкер содержит альбуминовый лиганд. В

некоторых воплощениях альбуминовый лиганд содержит

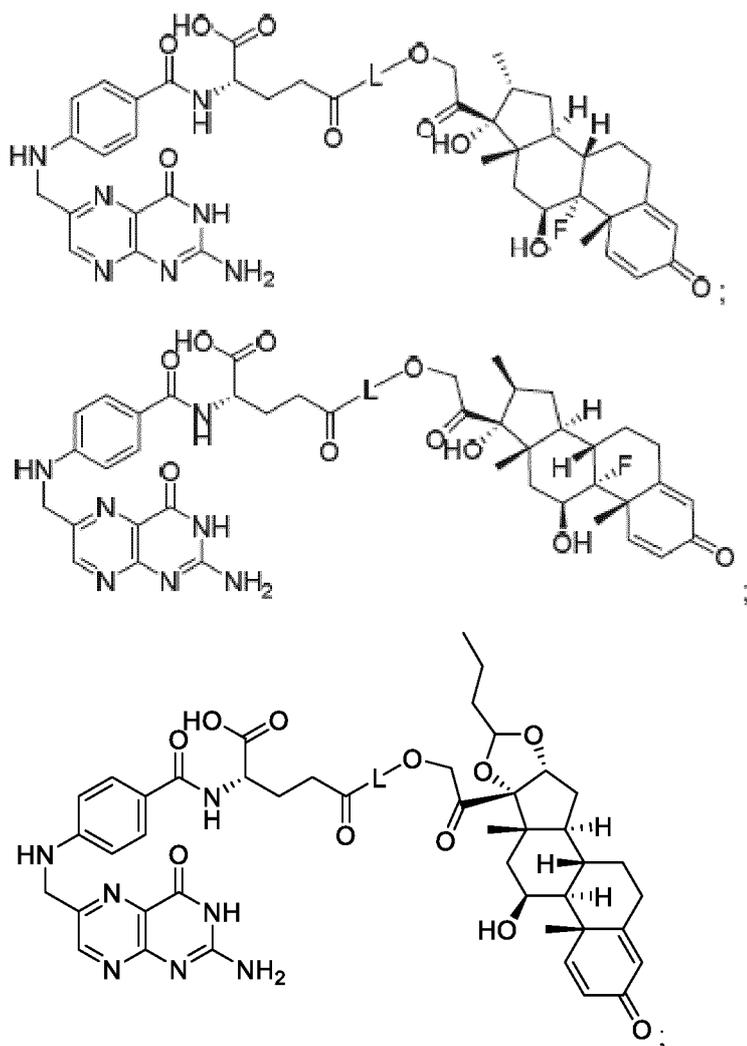


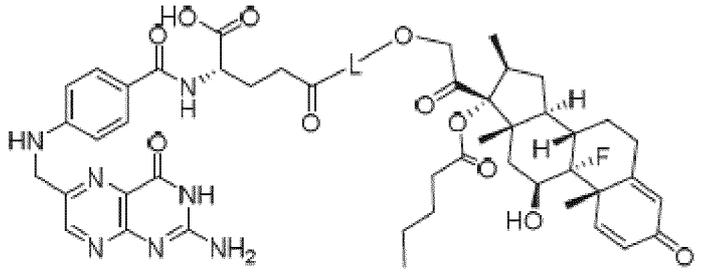
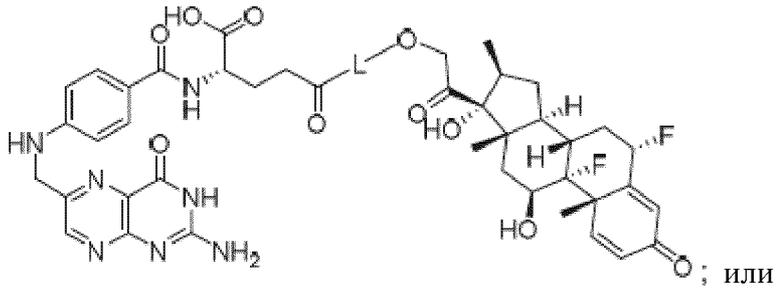
[0010] В некоторых воплощениях линкер содержит диметилцистеиновую группу. В некоторых воплощениях диметилцистеиновая группа связана с сукцинимидом с образованием:



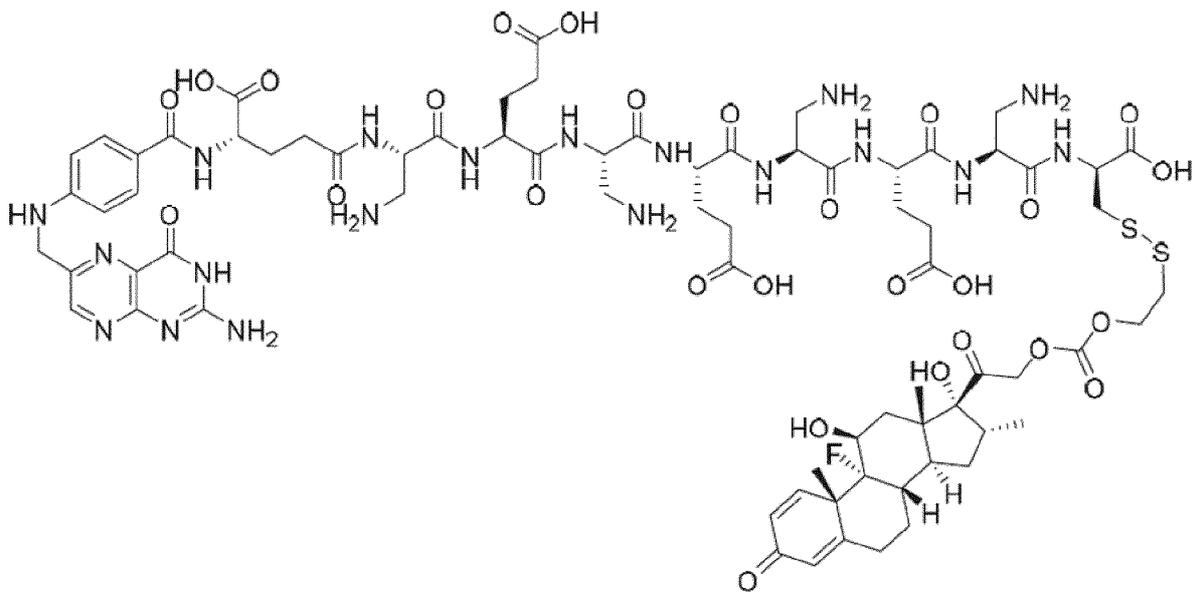
[0011] В некоторых воплощениях линкер содержит фосфатную или пиррофосфатную группу. В некоторых воплощениях линкер содержит расщепляемую катепсином В группу. В некоторых воплощениях расщепляемая катепсином В группа представляет собой валин-цитруллин. В некоторых воплощениях линкер содержит карбаматную группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит β -глюкуронид. В некоторых воплощениях линкер содержит сложный эфир, фосфат, оксим, ацеталь,

пирофосфат, полифосфат, дисульфид, сульфат, гидразид, имин, карбонат, карбамат или расщепляемую ферментом аминокислотную последовательность. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающийся дисульфид и или пространственно защищенную дисульфидную связь. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую катепсином аминокислотную последовательность. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую фурином аминокислотную последовательность. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую β -глюкуронидазой группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую фосфатазой группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую сульфатазой группировку. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:

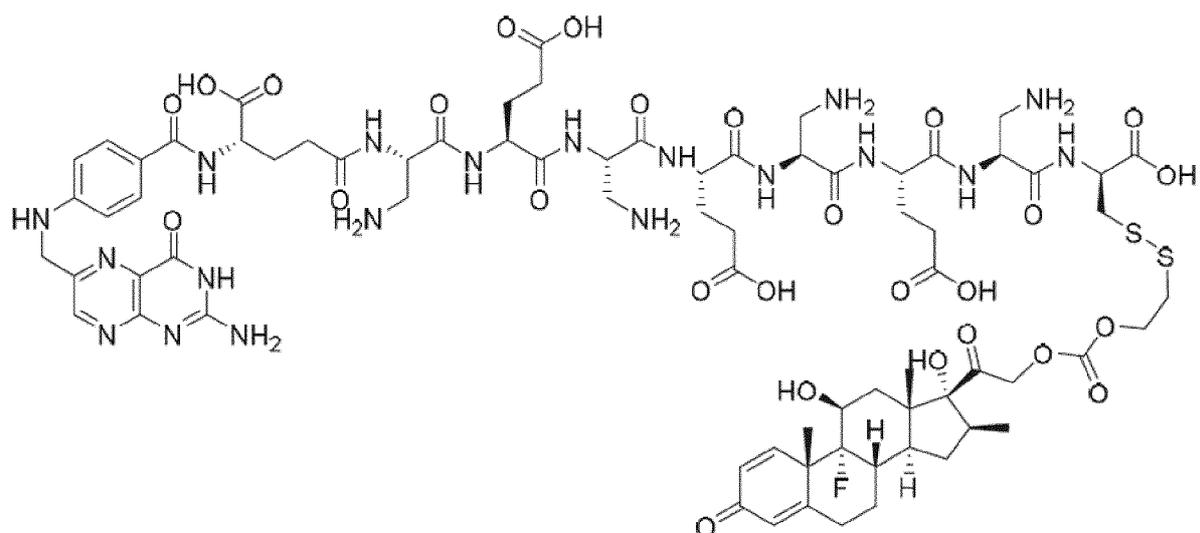




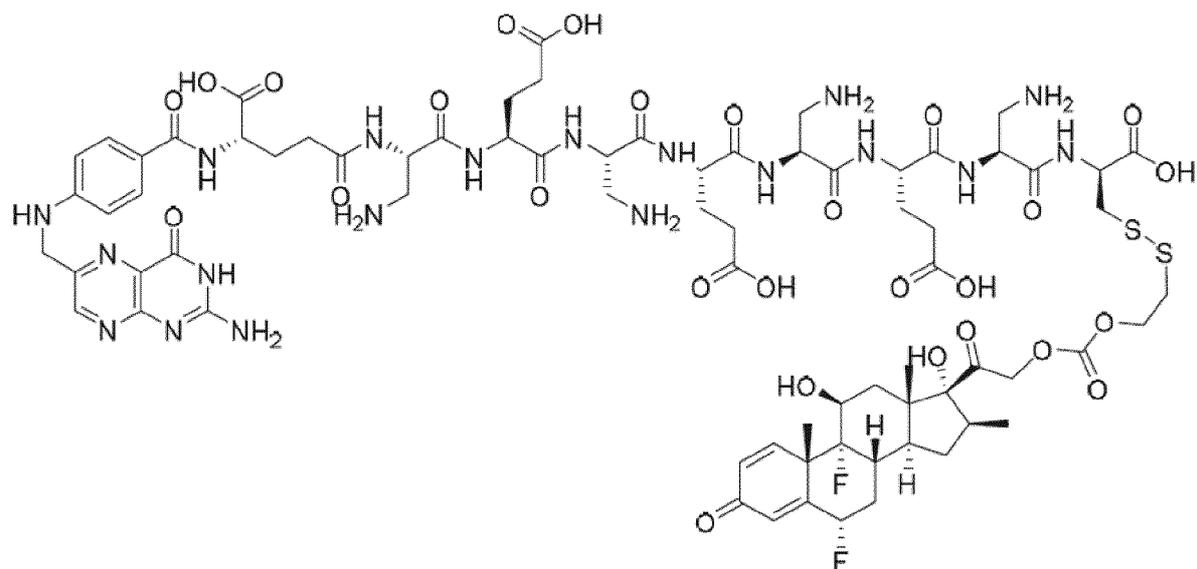
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



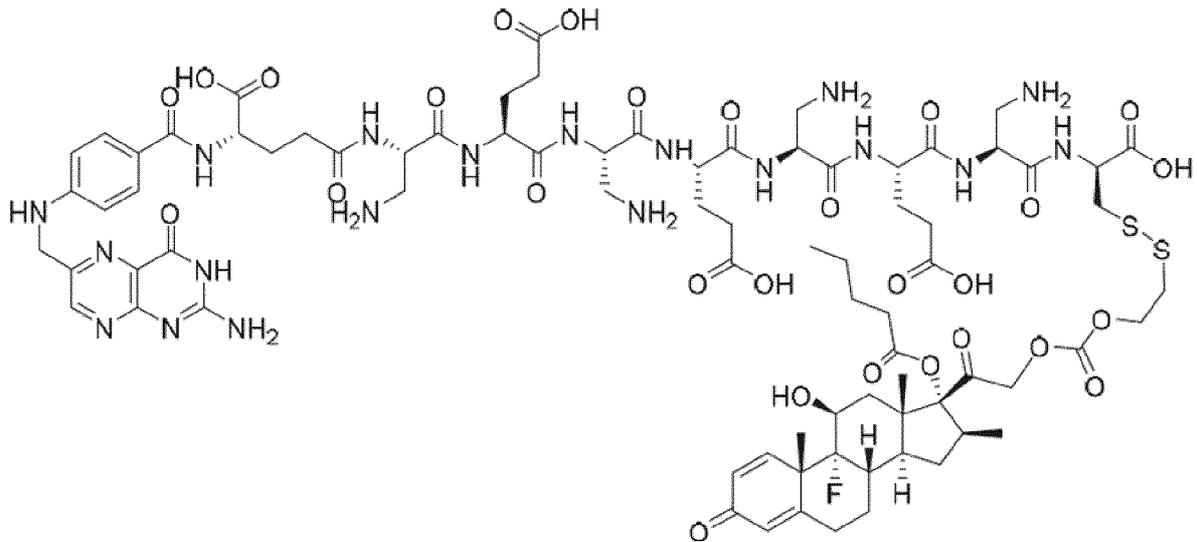
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



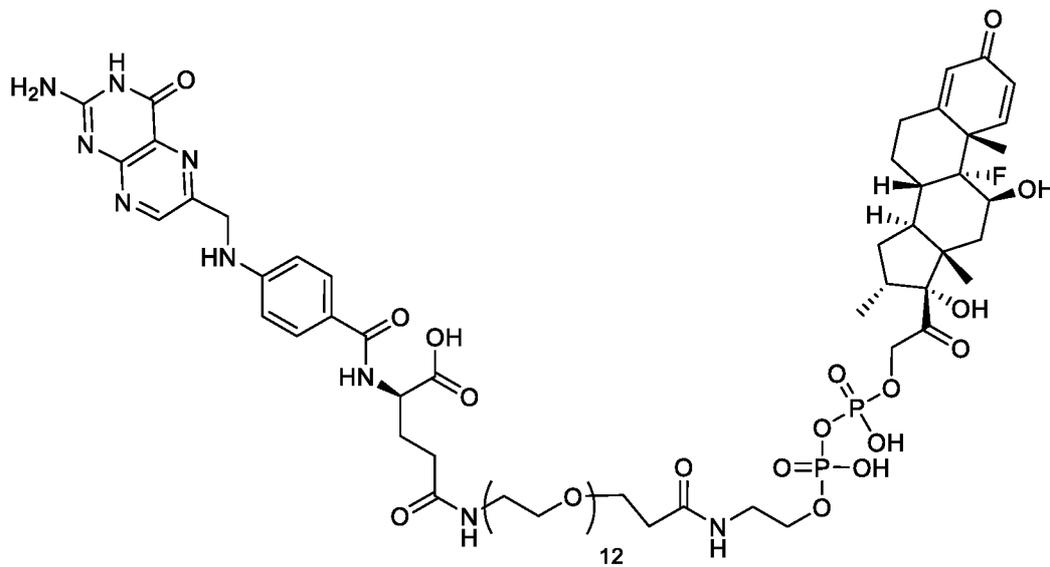
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



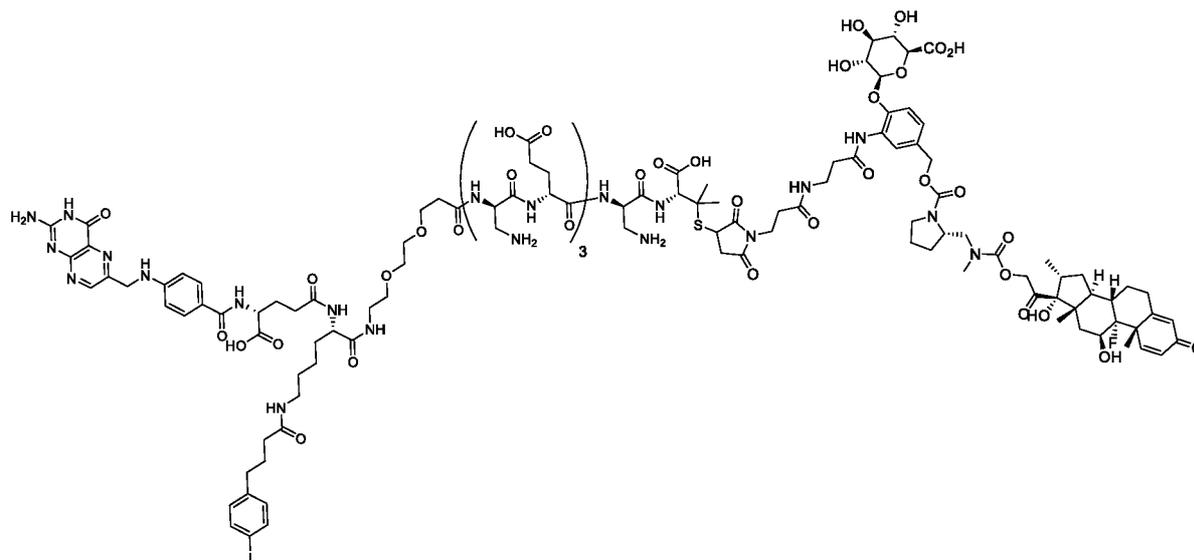
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



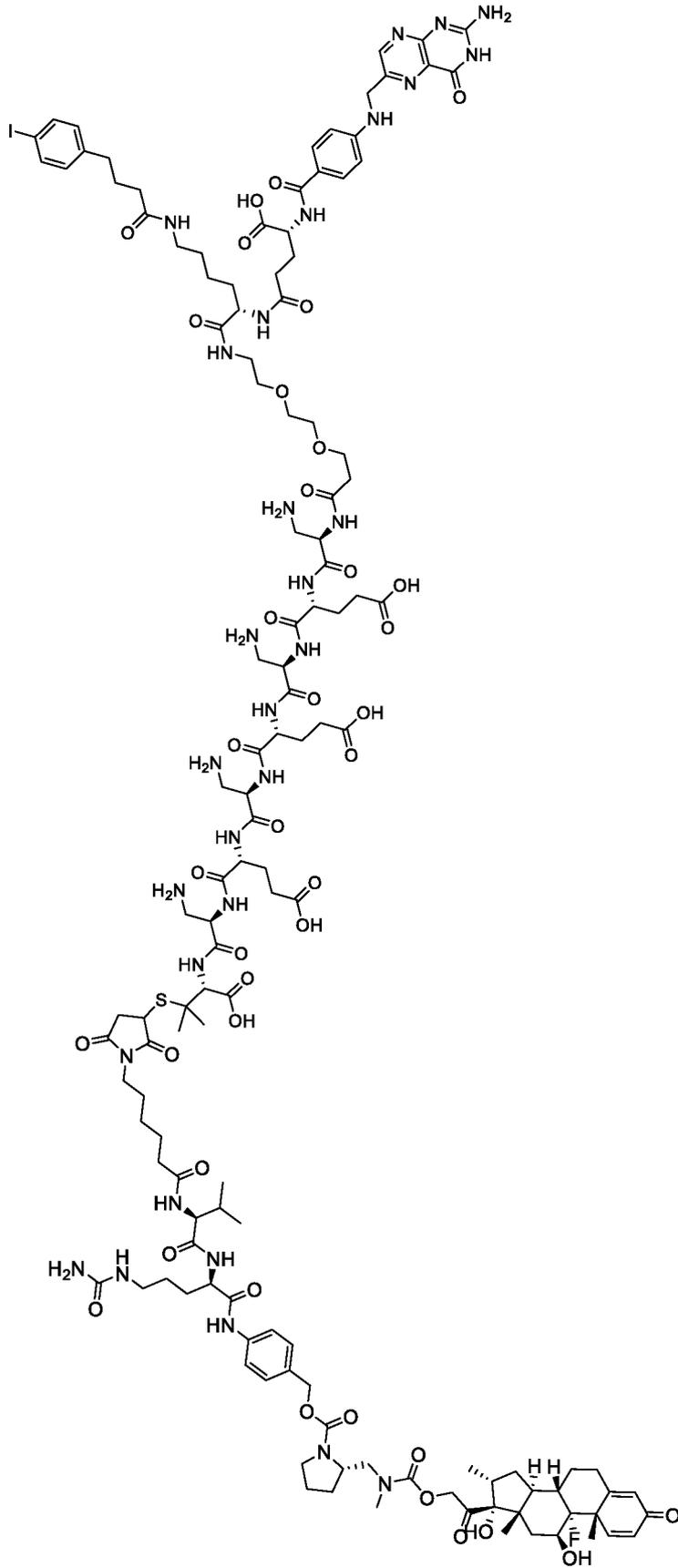
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



, или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых воплощениях соединение имеет формулу:



, или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат. В некоторых

воплощениях соединение выбрано из приведенных в описании изобретения соединений.

[0012] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты фармацевтические композиции, содержащие: (а) раскрытое в настоящем описании соединение и (б) фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой часть наночастицы, липосомального препарата или экзосомального препарата.

[0013] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы смещения макрофагов от M1 к M2 у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[0014] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспалительного заболевания или расстройства (термины “заболевание” и “расстройство” могут быть использованы взаимозаменяемо) у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал дексаметазона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал будесонида. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал триамцинолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал бетаметазона. В некоторых воплощениях воспалительное расстройство представляет собой болезнь Крона, волчанку, воспалительное заболевание кишечника (IBS), болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, глютенную болезнь, тиреодит Хашимото, тяжелую псевдопаралитическую миастению, аутоиммунный васкулит, реактивный артрит, псориатический артрит, злокачественную анемию, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, рассеянный склероз или фиброзное заболевание, болезнь “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировую болезнь печени, астму, остеопороз, саркоидоз, ишемически-реперфузионное повреждение, протезный остеолит, гломерулонефрит, склеродермию, псориаз, аутоиммунный миокардит, повреждение спинного мозга, воспалительное расстройство центральной нервной системы, вирусную инфекцию, грипп,

коронавирусную инфекцию, синдром цитокинового шторма, повреждение кости, воспалительное заболевание головного мозга, атеросклероз, рак или опухоль. В некоторых воплощениях расстройство лечат с меньшими неблагоприятными эффектами по сравнению с тем, когда стероид вводят без связи с фолатным лигандом.

[0015] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал дексаметазона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал будесонида. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал триамцинолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал бетаметазона.

[0016] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях воспаление лечат со значительно меньшими побочными эффектами по сравнению с тем, когда стероид вводят без связи с фолатным лигандом. В некоторых воплощениях воспаление связано с аутоиммунным заболеванием. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, флудрокортизона, беклометазона, флутиказона, мометазона, циклезонида, кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидроксиpregненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал дексаметазона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал преднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал будесонида. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал триамцинолона. В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал

бетаметазона. В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью Крона, волчанкой, воспалительным заболеванием кишечника (IBS), болезнью Аддисона, болезнью Грейвса, синдромом Шегрена, глютеновой болезнью, тиреоидитом Хашимото, тяжелой псевдопаралитической миастенией, аутоиммунным васкулитом, реактивным артритом, псориазическим артритом, злокачественной анемией, неспецифическим язвенным колитом, ревматоидным артритом, диабетом 1 типа, рассеянным склерозом или фиброзным заболеванием, болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировой болезнью печени, астмой, остеопорозом, саркоидозом, ишемически-реперфузионным повреждением, протезным остеолитом, гломерулонефритом, склеродермией, псориазом, с аутоиммунным миокардитом, повреждением спинного мозга, центральной нервной системой, вирусной инфекцией, гриппом, коронавирусной инфекцией, синдромом цитокинового шторма, повреждением кости, воспалительным заболеванием головного мозга, атеросклерозом, раком или опухолью. В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью Крона, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, будесонида, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с волчанкой, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с воспалительным заболеванием кишечника, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, гидрокортизона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью Аддисона, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, гидрокортизона, флудрокортизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью Грейвса, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с синдромом Шегрена, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с глютеновой болезнью, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей

из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с тиреоидитом Хашимото, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с тяжелой псевдопаралитической миастенией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с аутоиммунным васкулитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с реактивным артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с псориатическим артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано со злокачественной анемией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с неспецифическим язвенным колитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с ревматоидным артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с диабетом 1 типа, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с рассеянным склерозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и

метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с астмой, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из триамцинолона, флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с остеопорозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с саркоидозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с гломерулонефритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с аутоиммунным миокардитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с фиброзным заболеванием, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, и преднизона. В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с жировой болезнью печени, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с ишемически-реперфузионным повреждением, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с протезным остеолитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с склеродермией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона,

преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с псориазом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, гидрокортизона-17-валерата, дифлоразона, мепреднизона, галобетакола, тиксокортола, амцинонида, дезонида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида, хальцинонида, беклометазона и галометазона. В некоторых воплощениях воспаление связано с повреждением спинного мозга, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление представляет собой воспаление центральной нервной системы, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с вирусной инфекцией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с гриппом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с SARS-CoV-2 (COVID-19), и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида и преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с синдромом цитокинового шторма, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с повреждением кости, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидроксипрегненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с воспалительным заболеванием головного мозга, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с атеросклерозом, и

G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из флутиказона, будесонида, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с опухолью, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых воплощениях воспаление связано с раком, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[0017] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечена поляризация макрофагов от M1 до M2, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На Фиг. 1 приведена химическая структура соединения 101 из настоящего описания.

[0019] На Фиг. 2 изображена реакционная схема активации дексаметазона для связывания с лигандом, содержащим фолат и группировку, которая становится линкером при взаимодействии с активированным дексаметазоном.

[0020] На Фиг. 3 приведена химическая структура лиганда, содержащего фолат и группировку, которая становится линкером при взаимодействии с активированным дексаметазоном, изображенным на Фиг. 2.

[0021] На Фиг. 4 изображена реакционная схема образования соединения 101 путем взаимодействия активированного дексаметазона с соединением, изображенным на Фиг. 3.

[0022] На Фиг. 5 приведены структуры и названия стероидов из настоящего описания.

[0023] Фиг. 6 представляет собой график зависимости экспрессии CD206 (маркер для макрофагов M2) от процента от максимума (Max), показывающий результаты проточной цитометрии соединения 101 в отсутствие и в присутствии конкурента фолат-глюкозамин.

[0024] Фиг. 7 представляет собой график зависимости экспрессии CD206 (маркер для макрофагов M2) от процента от максимума (Max), показывающий результаты проточной цитометрии соединения 101 в отсутствие и в присутствии конкурента фолат-глюкозамин по сравнению с необработанными клетками и клетками, обработанными свободным дексаметазоном.

[0025] Фиг. 8 представляет собой график зависимости экспрессии CD86 (маркер для макрофагов M1) от процента от максимума (Max), показывающий результаты проточной цитометрии соединения 101 в отсутствие и в присутствии конкурента фолат-глюкозамин по сравнению с необработанными клетками и клетками, обработанными свободным дексаметазоном.

[0026] Фиг. 9 представляет собой набор графиков результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 106, необработанных клеток и обработанных носителем.

[0027] Фиг. 10 представляет собой столбчатую диаграмму результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 106, необработанных клеток и обработанных носителем.

[0028] Фиг. 11 представляет собой набор графиков результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80, CD4, Ly6G и CD8 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 107, и необработанных клеток.

[0029] Фиг. 12 представляет собой столбчатую диаграмму результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80, CD4, Ly6G и CD8 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 108, и необработанных клеток.

[0030] Фиг. 13 представляет собой набор графиков результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80, CD4, Ly6G и CD8 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 108, и необработанных клеток.

[0031] Фиг. 14 представляет собой столбчатую диаграмму результатов проточной цитометрии для клеток толстой кишки грызунов F4/80, CD4, Ly6G и CD8 в модели перитонита и включает результаты для клеток, обработанных соединением 108, и

необработанных клеток.

[0032] Фиг. 15 представляет собой набор из двух изображений толстой кишки мыши, одно от необработанной мыши и одно от мыши, обработанной соединением 107.

[0033] Фиг. 16 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 101.

[0034] Фиг. 17 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 106.

[0035] Фиг. 18 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 107.

[0036] Фиг. 19 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 125.

[0037] Фиг. 20 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 108.

[0038] Фиг. 21 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 124.

[0039] Фиг. 22 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 126.

[0040] Фиг. 23 представляет собой ряд ЖХ-МС следов для соединения 127.

[0041] Следует понимать, что графические материалы никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0042] Фолатный рецептор бета экспрессируется на поверхности активированных макрофагов, которые присутствуют в местах воспаления. Было показано, что эти макрофаги играют решающую роль в поддержании уровней провоспалительных сигналов при множестве заболеваний.

[0043] Стероиды действуют путем уменьшения воспаления и снижения активности иммунной системы. Воспаление представляет собой процесс, при котором лейкоциты и химические вещества организма могут защитить от инфекций и чужеродных веществ, таких как бактерии и вирусы. Однако при некоторых заболеваниях защитная система организма (иммунная система) не работает должным образом. Это может привести к тому, что воспаление будет воздействовать на ткани организма и вызывать повреждения. Признаки воспаления включают покраснение, повышение температуры, опухание и боль.

[0044] Стероиды снижают выработку химических веществ, вызывающих воспаление. Это помогает свести повреждение тканей к минимуму. Стероиды также снижают активность иммунной системы, влияя на работу лейкоцитов.

[0045] Существуют связанные побочные эффекты применения стероидов в зависимости от дозы, типа стероида и продолжительности лечения. Во избежание этих побочных эффектов полезны следующие рекомендации: применение стероидов только при необходимости и, по возможности, применение местных стероидов при местных

проблемах; применение наименьшей дозы, необходимой для контролирования заболевания; и постепенное снижение дозы до тех пор, пока болезнь остается под контролем.

[0046] Вышеупомянутые побочные эффекты могут быть сведены к минимуму путем направленной доставки стероида к месту воспаления. Например, стероид может быть доставлен к активированным макрофагам с помощью соединения, нацеленного на фолатный рецептор бета на поверхности клетки. На сегодняшний день авторы изобретения не видели в литературе доказательств синтеза и эффективности применения фолата в качестве лиганда, связанного со стероидом. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в таком соединении.

Определения

[0047] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в области химии и биологии. Кроме того, при использовании в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если содержание явным образом не требует иного. Так, например, когда соединение/композиция замещено(а) алкилом или арилом, соединение/композиция возможно замещено(а) по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом. Кроме того, если специально не указано иное, термин “примерно” относится к диапазону значений плюс или минус 10% для процентов и плюс или минус 1,0 единица для единичных значений; например, примерно 1,0 относится к диапазону значений от 0,9 до 1,1.

[0048] Если химическая группа объединяет несколько других химических групп, определенных в настоящем документе, то предполагается, что каждая часть комбинации определяется так, как если бы она была отдельной, принимая во внимание создание валентностей, позволяющих присоединить другие группы. Например, радикал “алкоксициклоалкиленкарбонил” следует понимать как алкокси, как он определен в настоящем документе, связанный с циклоалкиленом, как он определен в настоящем документе, а циклоалкилен, в свою очередь, связан с карбонильной группой, которая не определена в настоящем документе, но обычно понятна химикам-органикам, с открытой валентностью карбонила.

[0049] Используемый в настоящем документе термин “радикал” относится к фрагменту молекулы, при этом этот фрагмент имеет открытую валентность для

образования связи. Одновалентный радикал имеет одну открытую валентность, поэтому он может образовывать одну связь с другой химической группой. В некоторых воплощениях используемый в настоящем документе радикал молекулы (например, радикал стероида) создают путем удаления одного атома водорода из этой молекулы с образованием моновалентного радикала с одной открытой валентностью в месте, откуда был удален атом водорода. В тех случаях, когда это целесообразно, радикал может быть бивалентным, трехвалентным и так далее, при этом два, три или более атома водорода были удалены с образованием радикала, который может связываться с двумя, тремя или более химическими группами. В тех случаях, когда это целесообразно, радикал с открытой валентностью может быть создан путем удаления другого атома, отличного от атома водорода (например, атома галогена), или путем удаления двух или более атомов (например, гидроксильной группы), при условии, что удаленные атомы составляют небольшую часть (20% или менее от числа атомов) от общего числа атомов в молекуле, образующей радикал. В некоторых воплощениях радикал образуется из фолата, антифолата или фолатного аналога путем удаления гидроксильной группы.

[0050] Используемый в настоящем документе термин “замещенный” или “заместитель” относится к группе, которая может быть замещена или является замещенной в молекуле или в другой группе (например, в арильной или алкильной группе). Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, галоген (например, F, Cl, Br и 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, -(CH₂)₀₋₂P(O)(OR)₂, 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)C(O)OR, (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 или C(=NOR)R, где каждый R независимо может представлять собой водород, алкил, ацил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил или гетероарилалкил, где любой алкил, ацил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил или гетероарилалкил или две группы R, связанные с атомом азота или с расположенными рядом атомами азота, могут вместе с атомом или атомами азота образовывать гетероциклил, который может быть моно- или независимо поли-замещенным.

[0051] Используемый в настоящем документе “индивидуум,” “субъект” или

“пациент” представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, но также может представлять собой животное.

[0052] “Оксо” относится к радикалу =O.

[0053] “Алкил” обычно относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, например, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅алкилу). Предусмотренные в настоящем документе раскрытия “алкила” предназначены для включения независимых указаний на насыщенный “алкил”, если не указано иное. В некоторых воплощениях алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₃алкил). В некоторых воплощениях алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈алкил). В других воплощениях алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅алкил). В других воплощениях алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄алкил). В других воплощениях алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃алкил). В других воплощениях алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂алкил). В других воплощениях алкил содержит один атом углерода (например, C₁алкил). В других воплощениях алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C₅-C₁₅алкил). В других воплощениях алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈алкил). В других воплощениях алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅алкил). В других воплощениях алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅алкил). В других воплощениях алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи.

[0054] “Алкокси” относится к радикалу формулы -O-алкил, связанному через атом кислорода, где алкил представляет собой алкильную цепь, как она определена выше.

[0055] “Алкилен” или “алкиленовая цепь” обычно относится к прямой или разветвленной бивалентной алкильной группе, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, такой как имеющая от одного до двенадцати атомов углерода группа, например, метилену, этилену, пропилену, изопропилену, *n*-бутилену и тому

подобным.

[0056] “Арил” относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод в количестве от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть она содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получают арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин.

[0057] “Аралкил” или “арил-алкил” относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как она определена выше, например, метилен, этилен и тому подобные. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала является возможно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи.

[0058] “Циклоалкил” относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит только атомы углерода в качестве кольцевых атомов. Если в описании специально не указано иное, циклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая возможно включает ароматические, конденсированные и/или мостиковые кольцевые системы. Примеры таких радикалов включают циклопропил, циклогексил, норборнил и адамантил. Используемый в настоящем документе “циклоалкилен” конкретно относится к бивалентному циклоалкильному радикалу.

[0059] “Гало” или “галоген” относится к заместителям, представляющим собой бром, хлор, фтор или йод.

[0060] “Галогеналкил” относится к алкильному радикалу, как он определен выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как они определены выше; например, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу и тому подобным.

[0061] Термин “гетероалкил” относится к алкильной группе, как она определена выше, в которой один или более скелетных атомов углерода алкила заменены гетероатомом (с соответствующим количеством заместителей или валентностей);

например, группа $-\text{CH}_2-$ может быть заменена на $-\text{NH}-$ или $-\text{O}-$). Например, каждый замененный атом углерода независимо заменяется гетероатомом; например, углерод заменяется азотом, кислородом, селеном или другим подходящим гетероатомом. В некоторых случаях каждый замененный атом углерода независимо заменяется кислородом, азотом (например, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$ или $-\text{N}(\text{арил})-$ или имеющим другой заместитель, предусмотренный в настоящем документе) или серой (например $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-$). В некоторых воплощениях гетероалкил присоединен к остальной части молекулы с помощью атома углерода гетероалкила. В некоторых воплощениях гетероалкил присоединен к остальной части молекулы с помощью гетероатома гетероалкила. В некоторых воплощениях гетероалкил представляет собой C_1 - C_{18} гетероалкил. В некоторых воплощениях гетероалкил представляет собой C_1 - C_{12} гетероалкил. В некоторых воплощениях гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых воплощениях гетероалкил представляет собой C_1 - C_4 гетероалкил. В некоторых воплощениях гетероалкил включает алкокси, алкоксиалкил, алкиламино, алкиламиноалкил, аминокл, гетероциклоалкил и гетероциклоалкилалкил, как они определены в настоящем документе.

[0062] “Гетероалкилен” относится к бивалентной гетероалкильной группе, как она определена выше, которая связывает одну часть молекулы с другой частью молекулы.

[0063] “Гетероциклил” относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании специально не указано иное, гетероциклильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая возможно включает ароматические, конденсированные и/или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклильном радикале возможно являются окисленными. Гетероциклильный радикал является частично или полностью насыщенным. Предусмотренные в настоящем документе раскрытия “гетероциклила” предназначены для включения независимых указаний на гетероциклил, содержащий ароматические и неароматические кольцевые структуры, если не указано иное. Гетероциклил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца (колец). Примеры таких гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил,

тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, индолинил, изоиндолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

[0064] “Гетероарил” относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в настоящем документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть он содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале возможно является(ются) окисленным(и). Один или более атомов азота, если они присутствуют, возможно являются кватернизированными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца (колец). Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-

гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил, 1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-*d*]пиримидинил, тиено[3,2-*d*]пиримидинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил и тиофенил (то есть, тиенил).

[0065] Используемый в настоящем документе термин “гетероциклоалкил” относится к алкильным группам, как они определены в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы, как она определена в настоящем документе, заменена связью с гетероциклильной группой, как она определена в настоящем документе. Репрезентативные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, фуран-2-ил-метил, фуран-3-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-метил и индол- 2-ил-пропил. Используемый в настоящем документе термин “гетероциклоалкилалкил” относится к гетероциклоалкильной группе, присоединенной к алкильной группе, как она определена в настоящем документе.

[0066] Используемый в настоящем документе термин “гетероарилалкил” относится к алкильным группам, как они определены в настоящем документе, в которых водородная или углеродная связь алкильной группы заменена связью с гетероарильной группой, как она определена в настоящем документе.

[0067] Используемый в настоящем документе термин “амин” относится к первичным, вторичным и третичным аминам, имеющим, например, формулу $N(\text{группа})_3^+$, где каждая группа может независимо представлять собой H или группу, не являющуюся H, такую как алкил, арил и тому подобные. Амины включают, но не ограничиваются ими, $R-NH_2$, например алкиламины, ариламины, алкилариламины; R_2NH , где R является таким, как определено здесь, например диалкиламины, диариламины, аралкиламины, гетероциклиламины и тому подобные; и R_3N , где каждый R выбран независимо, например триалкиламины, диалкилариламины, алкилдиариламины, триариламины и тому подобные. Термин “амин” также включает аммониевые ионы, используемые здесь.

[0068] Используемый в настоящем документе термин “аминогруппа” относится к заместителю в виде $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{NR}_3^+$, где каждый R является таким, как определено здесь, и протонированным формам каждого из них, за исключением $-\text{NR}_3^+$, который не может быть протонирован. Соответственно, любое соединение, замещенное аминогруппой, можно рассматривать в качестве амина. “Аминогруппа” в данном значении может представлять собой первичную, вторичную, третичную или четвертичную аминогруппу. Группа “алкиламино” включает моноалкиламино-, диалкиламино- и триалкиламино-группу.

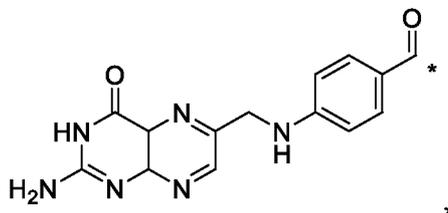
[0069] Примером “алкиламино” является $-\text{NH}$ -алкил и $-\text{N}(\text{алкил})_2$.

[0070] Раскрытые в настоящем документе соединения в некоторых воплощениях содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, дают энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые с точки зрения абсолютной стереохимии определяют как (*R*)- или (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы раскрытых в настоящем документе соединений, предполагаются в данном описании. В случаях, когда описанные в настоящем документе соединения содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что это описание включает как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (например, *цис*- или *транс*-). Подобным образом, подразумевается, что также должны быть включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин “геометрический изомер” относится к *E* или *Z* (например, *цис*- или *транс*-) геометрическим изомерам алкеновой двойной связи. Термин “изомер положения” относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры вокруг бензольного кольца.

[0071] Используемый в настоящем документе, термин “линкер” обычно относится к части соединения, которая образует химическую связь с G^1 (например, связывающим лигандом) и/или G^2 (например, терапевтическим агентом). В частности, “линкер” может соединять две или более функциональных частей молекулы с образованием предложенного в настоящем документе соединения. В качестве иллюстрации, линкер может содержать атомы, выбранные из C, N, O, S, Si и P; C, N, O, S и P; или C, N, O и S. Линкер может соединять группы соединения с разными функциональными возможностями, такие как фолатный лиганд и терапевтическое средство. Линкер может содержать несколько линкерных групп, таких как, например, в диапазоне от примерно 2 до примерно 100 атомов в непрерывном каркасе. В некоторых

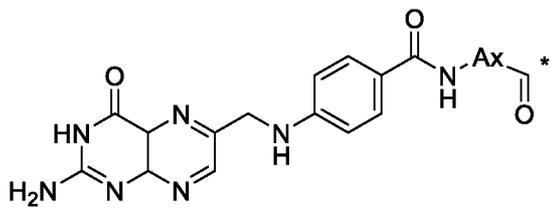
воплощениях линкер является высвобождаемым линкером. В некоторых воплощениях линкер является невысвобождаемым линкером.

[0072] Используемый(ая) в настоящем документе “птероильный(ая)” радикал, группировка или группа имеет следующую структуру:



где звездочка означает точку присоединения карбонильного углерода к другой химической группе, такой как линкер L.

[0073] Используемый(ая) в настоящем документе “птероил-аминокислотный(ая)” радикал, группировка или группа имеет следующую структуру:



где звездочка означает точку присоединения карбонильного углерода к к другой химической группе, такой как линкер L, и где H₂N-Ax-COOH представляет собой аминокислоту.

[0074] Используемый в настоящем документе термин “меньшие неблагоприятные эффекты” у субъекта относится к снижению распространения и/или тяжести неблагоприятных событий, возникающих у подвергаемого лечению пациента, при этом такое снижение является значительным по меньшей мере с уровнем достоверности 95%. Используемый в настоящем документе термин “неблагоприятные события” включает чрезвычайные события, вызывающие смерть, госпитализацию и/или инвалидность (временную или постоянную), а также менее серьезные события, вызывающие дискомфорт (такие как кожная сыпь, проблемы со сном, выпадение волос, головная боль), которые явным образом проявляются у субъекта.

[0075] Используемые в настоящем документе термины “соли” и “фармацевтически приемлемые соли” относятся к производным раскрытых соединений, когда исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными

группами, такими как амины; и щелочные или органические соли с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая и тому подобные.

[0076] Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислотную группировку, традиционными химическими способами. В некоторых случаях такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотной или основной форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропиловый спирт или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, 21-е изд., Lippincott Williams & Wilkins, 2006, например, Chapter 38, описание которого включено в настоящий документ путем ссылки.

[0077] Термин “сольват” означает соединение или его соль, которое(ая) дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. В случае, когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

[0078] Термин “пролекарство” означает производное соединения, которое может гидролизаться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением активного соединения, в частности раскрытого в настоящем документе соединения. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, производные и метаболиты раскрытого в настоящем документе соединения, которые содержат биогидролизуемые группировки, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые

карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги. Конкретными пролекарствами соединений с карбоксильными функциональными группами являются низшие алкиловые эфиры карбоновой кислоты. Карбоксилатные сложные эфиры легко получают путем этерификации любой из группировок карбоновых кислот, присутствующих в молекуле. Пролекарства, как правило, могут быть получены с использованием хорошо известных методов, таких как описанные в *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6-е изд. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).

[0079] Термин “полиморф” обычно относится к кристаллическим материалам, которые имеют одинаковый химический состав, но разную молекулярную упаковку. Термин “кристаллическая соль” включает кристаллические структуры с теми же химическими материалами но с включением солей присоединения кислот или оснований в молекулярную упаковку кристаллической структуры.

[0080] Термин “клатрат” обычно относится к соединению, в котором молекулы одного компонента (например, растворителя) физически захвачены кристаллической структурой другого компонента.

[0081] Термины “невывсвобождаемый” или “нерасщепляемый линкер” используются взаимозаменяемо. Используемые в настоящем документе они относятся к линкеру, который не может расщепляться во внеклеточных физиологических условиях (например, pH-лабильная, кислото-лабильная, окислительно-лабильная или ферментативно-лабильная связь). Однако такой линкер может включать связи, которые могут расщепляться после проникновения в клетку.

[0082] Используемый в настоящем документе термин “высвобождаемый линкер” относится к линкеру, который включает по меньшей мере одну связь, которая может расщепляться во внеклеточных физиологических условиях (например, pH-лабильная, кислото-лабильная, окислительно-лабильная или ферментативно-лабильная связь). Высвобождаемые группы также включают расщепляемые фотохимическим путем группы. Примеры расщепляемых фотохимическим путем групп включают 2-(2-нитрофенил)этан-2-оловые группы и линкеры, содержащие *o*-нитробензильные, дезильные, транс-*o*-циннамоильные, *m*-нитрофенильные или бензилсульфонильные группы (смотри, например, Dorman and Prestwich, *Trends Biotech*, 18:64-77 (2000) и Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е изд., John Wiley & Sons, New

York (1991)).

[0083] Расщепляемая связь или связи могут находиться внутри расщепляемого линкера и/или на одном или обоих концах расщепляемого линкера. Следует понимать, что такие физиологические условия, приводящие к расщеплению связи, включают стандартные химические гидролитические реакции, которые происходят, например, при физиологическом рН или в результате компарментализации в клеточную органеллу, такую как эндосома, имеющую более низкий рН, чем цитозольный рН. Иллюстративно, описанные в настоящем документе бивалентные линкеры могут подвергаться расщеплению в других физиологических или метаболических условиях, таких как вследствие опосредованного глутатионом механизма. Понятно, что лабильность расщепляемой связи можно регулировать путем включения в бивалентный линкер L функциональных групп или фрагментов, которые способны помогать такому расщеплению связи или облегчать его, что также называется анхимерным содействием. Лабильность расщепляемой связи также можно регулировать, например, путем замещающих изменений в расщепляемой связи или рядом с ней, таких как включение альфа-разветвления рядом с расщепляемой дисульфидной связью, повышение гидрофобности заместителей на кремнии в группировке, имеющей связь кремний-кислород, которая может гидролизываться, гомологизация алкоксигрупп, которые образуют часть кетала или ацетала, которая может гидролизываться, и тому подобное. Кроме того, понятно, что в бивалентный линкер L можно включать дополнительные функциональные группы или фрагменты, которые способны помогать дополнительной фрагментации соединений после разрыва связи высвобождаемого линкера, когда он присутствует, или облегчать ее.

[0084] Используемые в настоящем документе термины “субъект,” “пациент” и “индивидуум” используются взаимозаменяемо. Ни один из терминов не предназначен для того, чтобы требовать постоянного наблюдения со стороны медицинского работника. Субъектом может быть любое млекопитающее, например человек.

[0085] Используемый в настоящем документе термин “лечение” охватывает терапевтическое лечение (например, субъекта с признаками и симптомами болезненного состояния, подлежащего лечению) и/или профилактическое лечение. Профилактическое лечение охватывает предупреждение и ингибирование или замедление прогрессирования болезненного состояния.

[0086] Используемый в настоящем документе термин “терапевтически

эффективное количество” относится к такому количеству одного или более чем одного соединения из различных описанных в настоящем документе воплощений (например, соединения формулы (I)), которое вызывает биологический или лечебный ответ в тканевой системе, у животного или человека, к которому стремится научный работник, ветеринар, врач-лечебник или другой клиницист, включая облегчение признаков или симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

[0087] Используемый в настоящем документе “антифолат” представляет собой соединение, которое связывается с фолатным рецептором и антагонизирует биологические действия фолиевой кислоты или одной из ее встречающихся в природе форм, таких как дигидрофолат, 5-метилтетрагидрофолат или метилтетрагидрофолаты. Антифолаты включают ингибиторы дигидрофолатредуктазы, тимидилатсинтазы и других ферментов пути фолатного биосинтеза. Антифолаты включают метотрексат, пеметрексед, прогунил, пириметамин, ралитрексед, пралатрексад и триметоприм. Антифолаты дополнительно включают соединения, описанные в Таблице 4 настоящего документа.

[0088] В этом документе формы единственного числа используются для включения одного или более чем одного, если содержание явным образом не требует иного. Термин “или” используется для ссылки на неисключительное “или”, если не указано иное. Кроме того, следует понимать, что фразеология или терминология, используемые здесь и не определенные иначе, предназначены только для целей описания, а не ограничения. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения документа и не должно интерпретироваться как ограничивающее. Кроме того, информация, относящаяся к заголовку раздела, может находиться внутри или за пределами этого конкретного раздела.

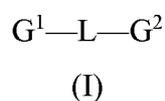
[0089] Используемый в настоящем документе термин “примерно” может позволить степень изменчивости значения или диапазона, например в пределах 10%, в пределах 5% или в пределах 1% от установленного значения или от установленного предела для диапазона.

[0090] Используемые термины и выражения используются в качестве терминов описания, а не ограничения. В связи с этим, если некоторые термины определены в “Определениях” и иным образом определены, описаны или изучены в другом месте в “Подробном описании”, подразумевается, что все такие определения, описания и изучения относятся к таким терминам. При использовании таких терминов и выражений

также не предполагается исключение каких-либо эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей. Кроме того, хотя подзаголовки, например “Определения”, используются в “Подробном описании”, такое использование предназначено исключительно для удобства ссылки и не предназначено для ограничения какого-либо раскрытия, сделанного в одном разделе, только этим разделом; скорее подразумевается, что любое раскрытие информации, сделанное в рамках одного подзаголовка, является раскрытием информации во всех и каждом других подзаголовках.

Соединения

[0091] В одном аспекте, настоящее изобретение имеет отношение к созданию, синтезу и тестированию ряда соединений. Соответственно, предложены соединения формулы (I):



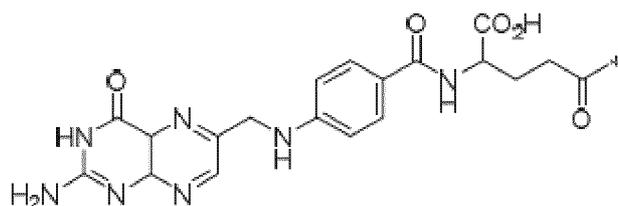
или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты, где:

G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога;

L представляет собой линкер; и

G^2 представляет собой радикал стероида.

[0092] В некоторых воплощениях фолатный радикал представляет собой группу формулы:



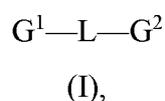
где звездочка (*) означает точку присоединения карбонильного углерода к линкеру L. В альтернативных воплощениях G^1 может представлять собой радикал антифолата (например, фолатного антагониста или антагониста фолиевой кислоты) или радикал фолатного аналога. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал антифолата любой из формул в Таблице 4, описанных в настоящем документе.

[0093] В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал фолатного аналога. В некоторых воплощениях фолатный аналог представляет собой птероильную

группировку или птероил-аминокислотную группировку, или фолатный аналог любой из формул V-X, описанных в настоящем документе. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой птероил-аминокислотный радикал. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой птероил-аминокислотный радикал, где аминокислота выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеина, треонина, серина, гистидина, аргинина и неприродной аминокислоты с дериватизируемой группировкой в боковой цепи.

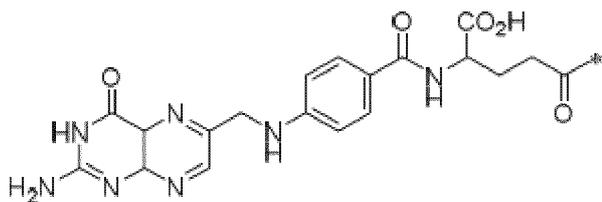
[0094] В некоторых воплощениях G^1 представляет собой антифолатный радикал или радикал фолатного аналога, содержащий аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеина, треонина, серина, гистидина и аргинина. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал фолатного аналога любой из формул V-X, описанных в настоящем документе. В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал антифолата любой из формул в Таблице 4, описанных в настоящем документе.

[0095] В настоящем документе в некоторых воплощениях предложены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты, где:

G^1 представляет собой фолатный радикал формулы:



где звездочка означает точку присоединения карбонильного углерода к линкеру L; или птероил-аминокислотный радикал;

L представляет собой линкер; и

G^2 представляет собой радикал кортикостероида.

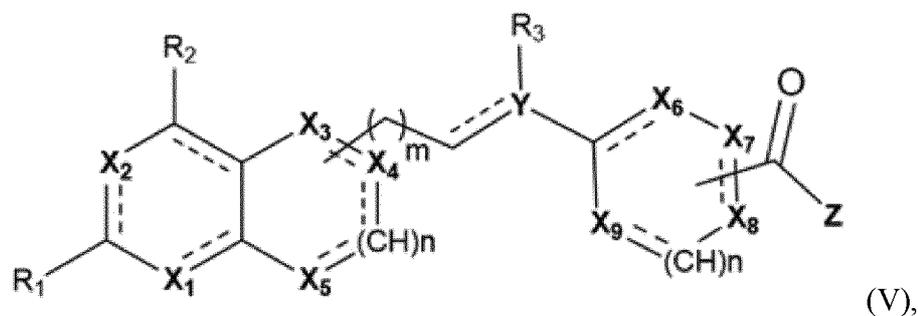
[0096] В некоторых воплощениях G^1 представляет собой радикал фолатного аналога, который представляет собой лиганд пиридо[2,3-d]пиримидинового аналога, его функциональный фрагмент или аналог с аффинностью (например и без ограничения, с высокой специфичностью) к фолатному рецептору. Например, такие фолатные аналоги

могут обладать относительной аффинностью связывания фолатного рецептора, такого как фолатный рецептор бета (FR β), примерно 0,01 или больше по сравнению с фолиевой кислотой при температуре примерно 20°C/25°C/30°C/физиологической температуре.

[0097] Конкретные примеры подходящих нацеливающих группировок (или их радикалов) будут приведены ниже; однако, следует понимать, что G¹-нацеливающая группировка (или ее радикал) по настоящему изобретению может содержать любой лиганд (или его радикал), полезный для нацеливания на фолатные рецепторы и не ограничивается конкретными приведенными в настоящем документе структурами. Лиганд (или его радикал) может связываться с фолатным рецептором.

[0098] При использовании в настоящем документе, например в следующих формулах V-XI, группа (такая как C(O)Z), изображенная со связью, проходящей в кольцо, но не оканчивающейся на кольцевом атоме, понимается как заместитель, который заменяет любой водород, связанный с кольцевым атомом этого кольца. Это включает замену водородов, которые явно показаны или описаны (например, водородов, являющихся частью групп X¹-X⁹ в формулах V-XI), а также водородов, которые не показаны явно, но предполагается, что они присутствуют.

[0099] В некоторых воплощениях G¹ имеет структуру формулы V или ее радикала:



где

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈ и X₉ каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH₂, O или S;

Y представляет собой C, CH, CH₂, N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту или валин;

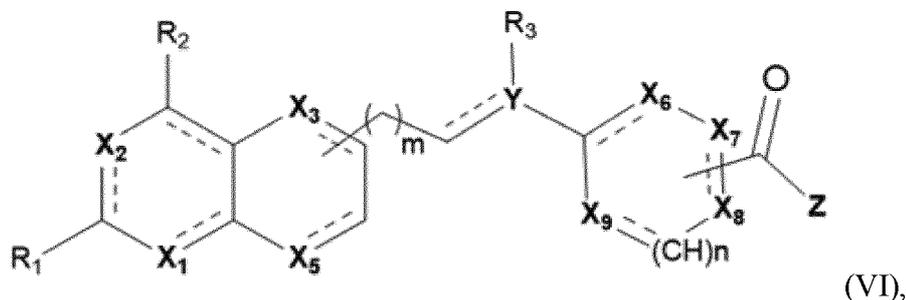
R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой NH₂, OH, SH, CH₃ или H;

R₃ представляет собой H или алкил;

m и n каждый независимо равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

\equiv означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00100] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы VI или ее радикала:



где

X₁, X₂, X₃, X₅, X₆, X₇, X₈ и X₉ каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH₂, O или S;

Y представляет собой C, CH, CH₂, N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту или валин;

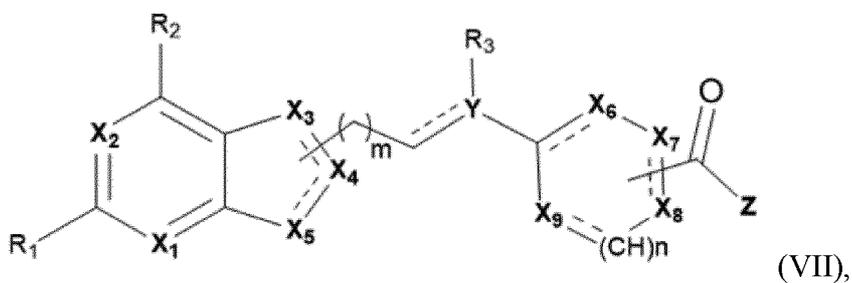
R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой NH₂, OH, SH, CH₃ или H;

R₃ представляет собой H или алкил;

m и n каждый независимо равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

≡ означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00101] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы VII или ее радикала:



где

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈ и X₉ каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH₂, O или S;

Y представляет собой C, CH, CH₂, N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту или валин;

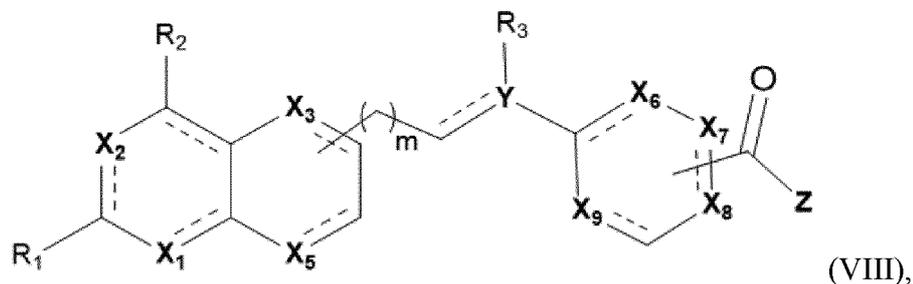
R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой NH₂, OH, SH, CH₃ или H;

R₃ представляет собой H или алкил;

m и n каждый независимо равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

≡ означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00102] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы VIII или ее радикала:



где

$X_1, X_2, X_3, X_5, X_6, X_7, X_8$ и X_9 каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

Y представляет собой C, CH, CH_2 , N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту или валин;

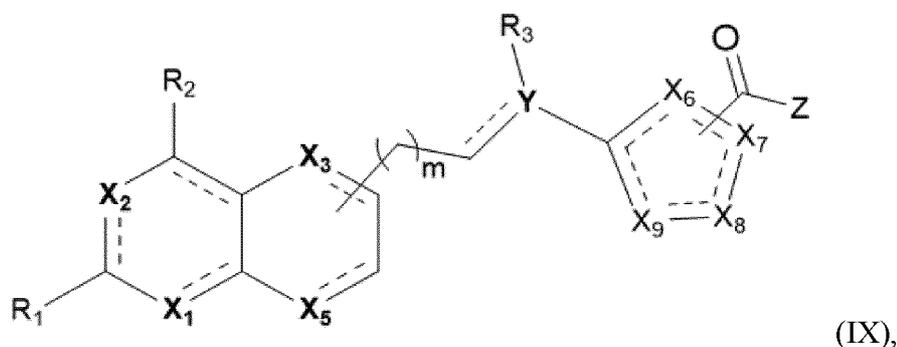
R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой NH_2 , OH, SH, CH_3 или H;

R_3 представляет собой H или алкил;

m равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

\equiv означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00103] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы IX или ее радикала:



где

$X_1, X_2, X_3, X_5, X_6, X_7, X_8$ и X_9 каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

Y представляет собой C, CH, CH_2 , N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту или валин;

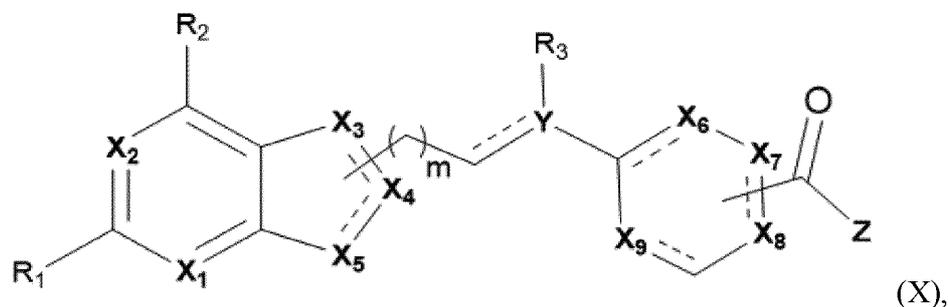
R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой NH_2 , OH, SH, CH_3 или H;

R_3 представляет собой H или алкил;

m равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

\equiv означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00104] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы X или ее радикала:



где

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ и X_9 каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

Y представляет собой C, CH, CH_2 , N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту, валин или субстрат;

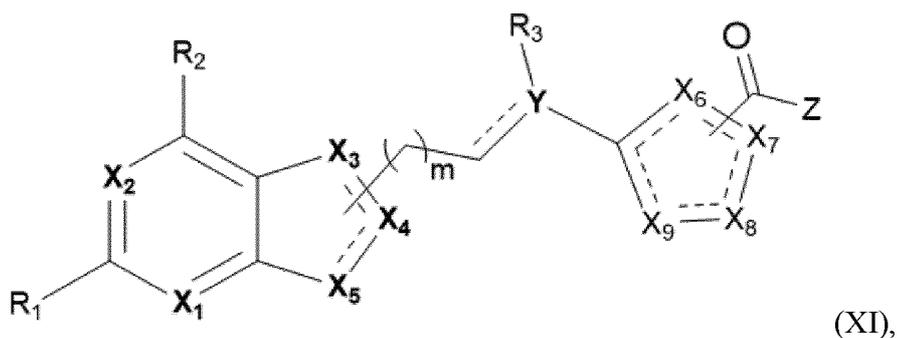
R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой NH_2 , OH, SH, CH_3 или H;

R_3 представляет собой H или алкил;

m равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

\equiv означает или одинарную, или двойную связь C-C.

[00105] В некоторых воплощениях формула V имеет структуру формулы XI или ее радикала:



где

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ и X_9 каждый независимо представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

Y представляет собой C, CH, CH_2 , N, NH, O или S;

Z представляет собой глутаминовую кислоту, валин или субстрат;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой NH_2 , OH, SH, CH_3 или H;

R_3 представляет собой H или алкил;

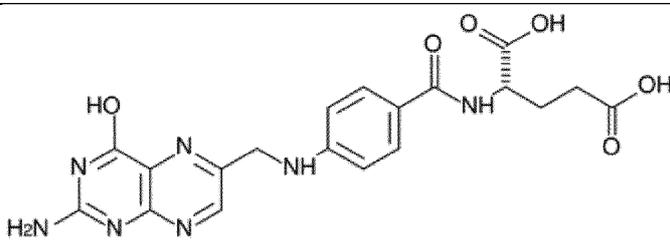
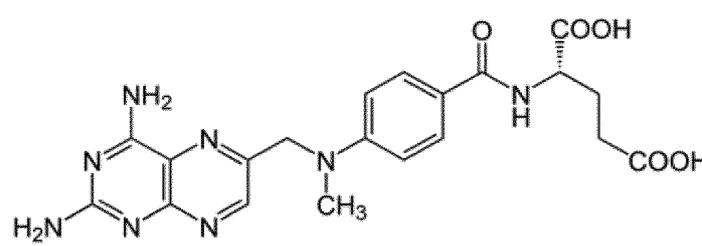
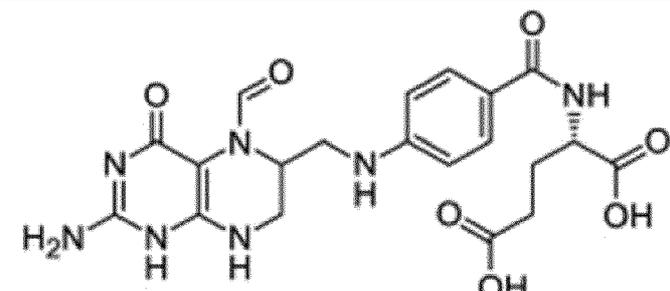
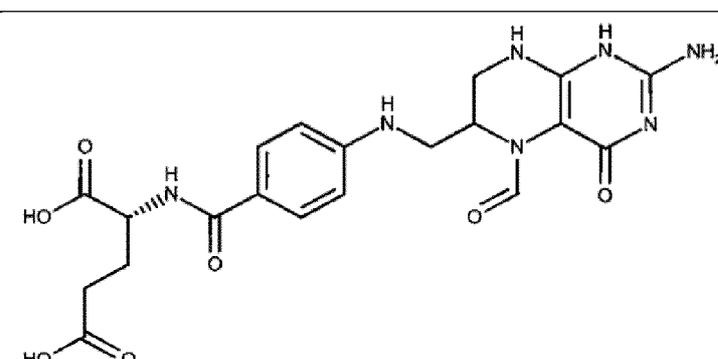
m равен 0, 1 или находится между 0 и 1; и

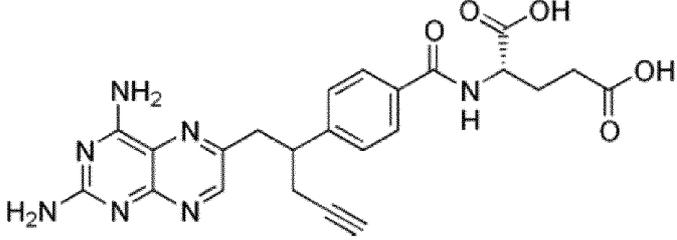
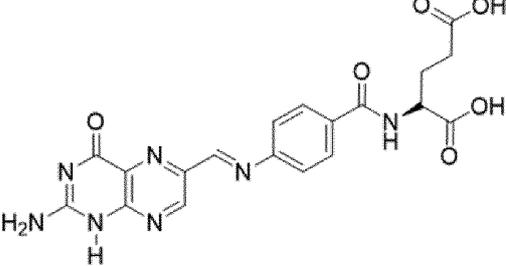
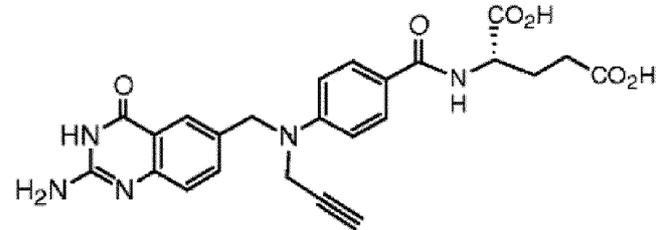
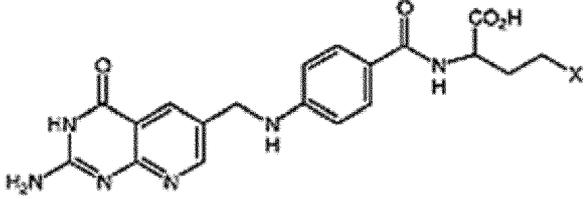
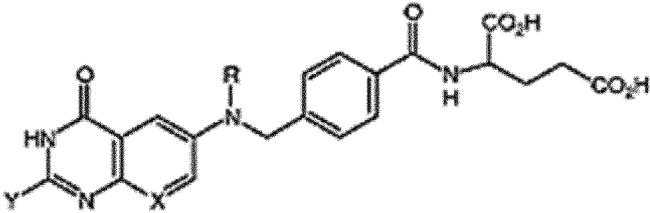
\equiv означает или одинарную, или двойную связь С-С.

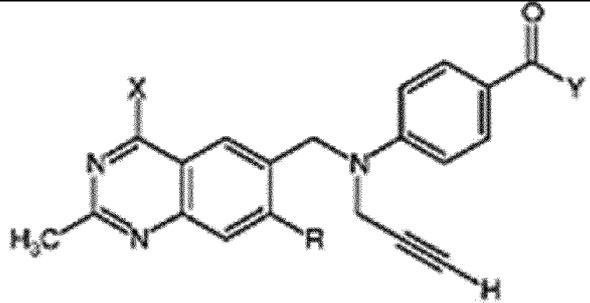
[00106] Химические структуры и спектроскопические данные для некоторых дополнительных воплощений группировки G^1 (например, или ее радикалов) по настоящему изобретению представлены в нижеследующих Таблице 1, Таблице 2, Таблице 3 и Таблице 4.

[00107] В Таблице 1 представлены неограничивающие примеры дополнительных воплощений формулы VIII.

Таблица 1, формула VIII

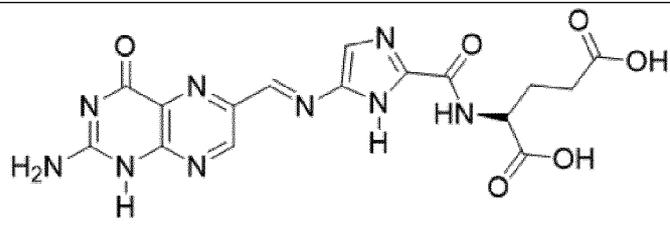
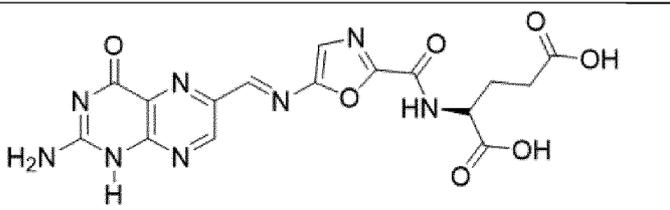
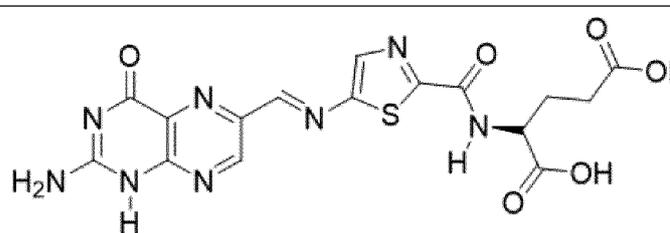
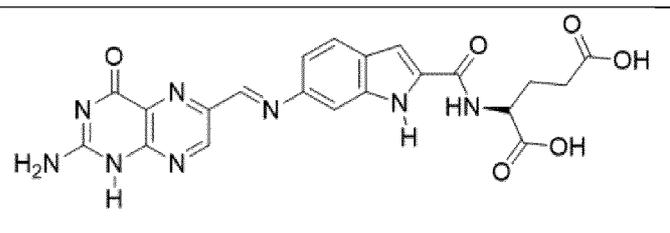
Лиганд	Структура
a	
b	
c	
d	

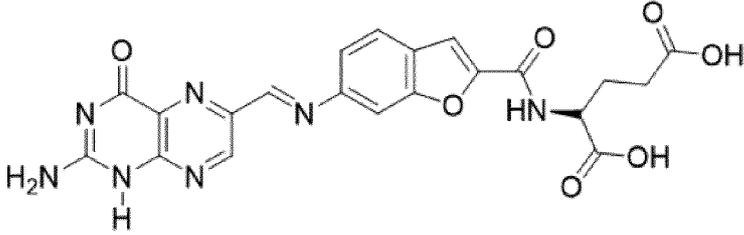
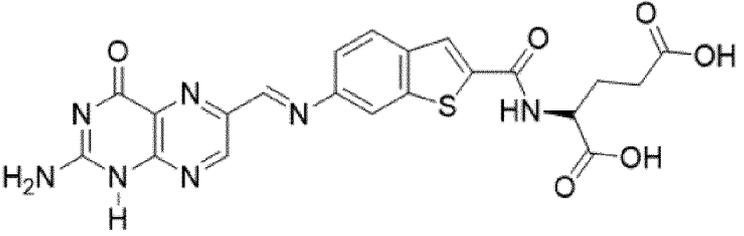
e	
f	
g	
h	 <p>где X представляет собой PO(OH)₂, CH₂NH₂ или SO₂OH</p>
i	 <p>где X представляет собой N или CH; Y представляет собой NH₂, H или CH₂; и R представляет собой H, CH₃ или CHO</p>

j	 <p>где X представляет собой OH или OCH₃; R представляет собой H или CH₃; и Y представляет собой глутаминовую кислоту или валин.</p>
---	--

[00108] В Таблице 2 представлены неограничивающие примеры дополнительных воплощений формулы IX.

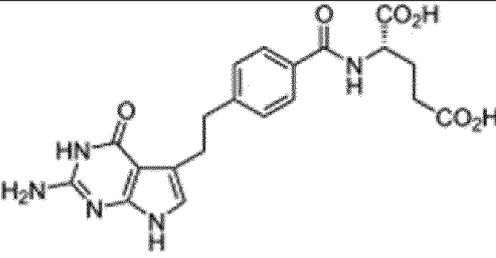
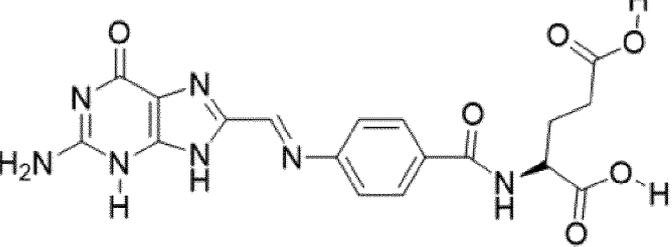
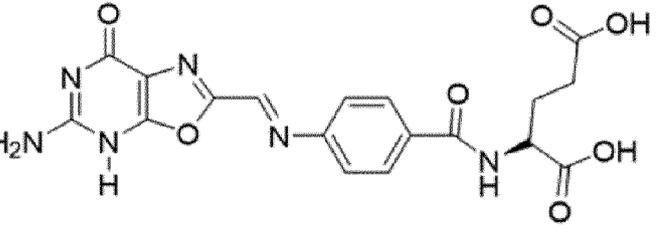
Таблица 2, формула IX

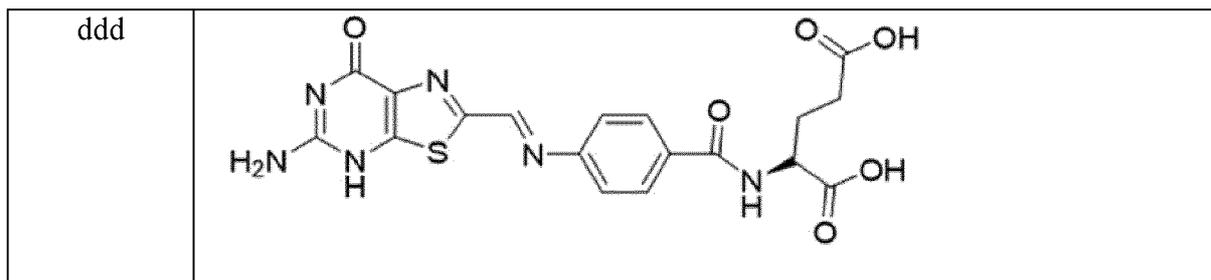
Лиганд	Структура
aa	
bb	
cc	
dd	

ee	
ff	

[00109] В Таблице 3 представлены неограничивающие примеры дополнительных воплощений формулы X.

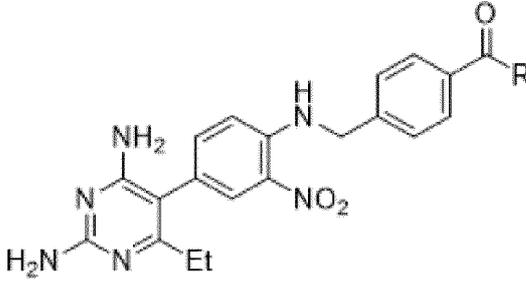
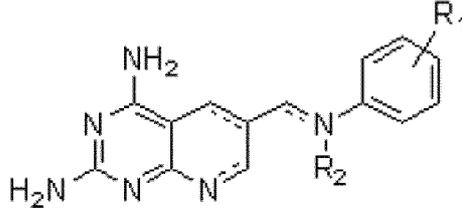
Таблица 3, формула X

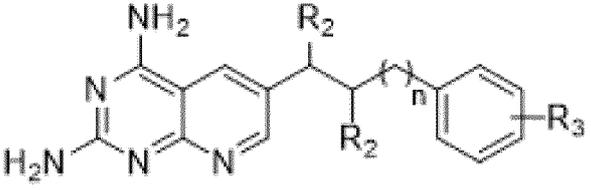
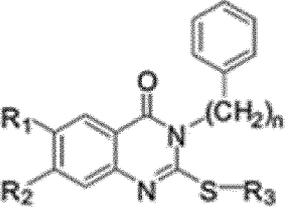
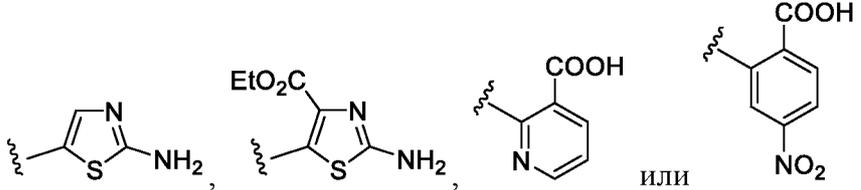
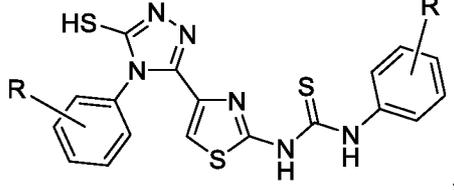
Лиганд	Структура
aaa	
bbb	
ccc	

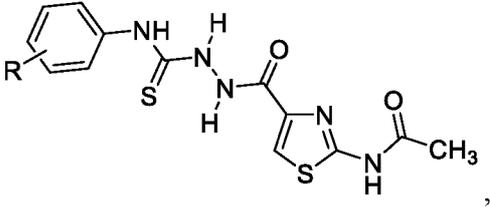
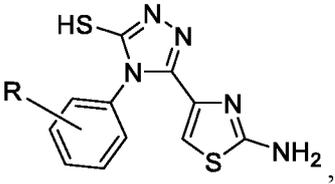
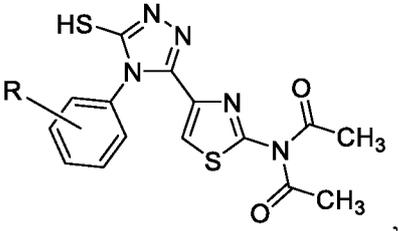
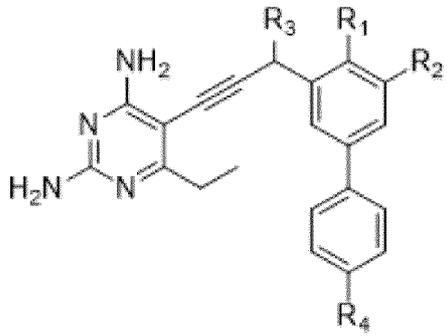


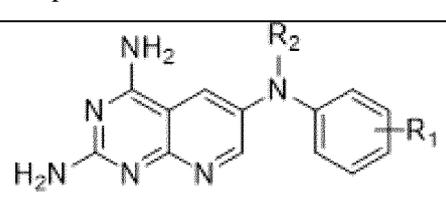
[00110] В некоторых воплощениях группировка G^1 (например, ее радикал) вместо фолата представляет собой неклассический антифолат, такой как, например, пиридо[2,3-d]пиримидин или похожие аналоги (или их радикалы), имеющие формулы (например, радикалы формул), которые описаны ниже в Таблице 4 (или его аналог или функциональный фрагмент). Следует отметить, что в Таблице 4 заместитель $2',3'-(C_4H_4)$ указывает на арильное кольцо, конденсированное в положениях $2'$ и $3'$ замещенного арильного кольца с образованием бициклической арильной системы.

Таблица 4. Неклассические антифолатные аналоги

Лиганд	формула
aaaa	 <p>где</p> <p>R представляет собой NH_2, $NHMe$, $NHCH(CO_2Et)(CH_2)_2CO_2Et$, $NHCH(CO_2Et)(CH_2)_2CO_2H$ или</p> 
bbbb	 <p>где</p>

	<p>R_1 представляет собой 3,4,5-(OCH₃)₃, 3,4-(OCH₃)₂ или 4-OCH₃;</p> <p>R_2 представляет собой H, алкильную цепь или CHO; и</p> <p>\equiv означает или одинарную, или двойную связь C=C.</p>
cccc	 <p>где</p> <p>n равен 0 или 1;</p> <p>R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H или алкил; и</p> <p>R_3 представляет собой H, 3',4',5'-OMe, 2',3',4'-OMe, 2',4',5'-OMe, 2',4',6'-OMe, 3',4'-OMe, 3',5'-OMe, 2',5'-OMe, 2',3'-C₄H₄, 4'-OMe, 2',3'-C₄H₄, 6'-OMe, 2',3'-C₄H₄, 4'-O-C₆H₅ или 4'-CONH-L-глутаминовую кислоту.</p>
dddd	 <p>где</p> <p>n равен 0 или 1;</p> <p>R_1 представляет собой CH₃, Cl или OCH₃;</p> <p>R_2 представляет собой H или OCH₃; и</p> <p>R_3 представляет собой</p> 
eeee	

	<p>где</p> <p>R представляет собой H, 4-Cl, 2-CH₃O, 4-CH₃O, 2,4-(CH₃O)₂, 4-CH₃ или 4-C₆H₅O.</p>
ffff	 <p>где</p> <p>R представляет собой H, 4-Cl, 2-CH₃O, 4-CH₃O, 2,4-(CH₃O)₂, 4-CH₃ или 4-C₆H₅O.</p>
gggg	 <p>где</p> <p>R представляет собой H, 4-Cl, 2-CH₃O, 4-CH₃O, 2,4-(CH₃O)₂, 4-CH₃ или 4-C₆H₅O.</p>
hhhh	 <p>где</p> <p>R представляет собой H, 4-Cl, 2-CH₃O, 4-CH₃O, 2,4-(CH₃O)₂, 4-CH₃ или 4-C₆H₅O.</p>
iiii	 <p>где</p>

	<p>R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой Н или ОМе; R_3 представляет собой Н или алкил; и R_4 представляет собой <i>o</i>-COOH или <i>m</i>-COOH, или <i>n</i>-COOH.</p>
jjj	 <p>где R_1 представляет собой Н, 2'-ОМе, 4'-ОМе, 2',5'-диОМе, 3',4',5'-триОМе, 4'-Ме, 4'-изо-Pr, 3',4'-(C₄H₄), 2',3'-(C₄H₄), 4'-NO₂, 2',5'-диF или 3',4',5'-триF; и R_2 представляет собой Н или алкил.</p>

[00111] Присутствующий в описанных в настоящем документе соединениях стероид может быть любым подходящим стероидом, которым поляризует макрофаги от провоспалительных (M1) до противовоспалительных (M2). В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал кортикостероида. Примеры таких кортикостероидов включают бетаметазон, кортизон, кортивазол, дифлупреднат, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, дексаметазон, гидрокортизона-17-валерат, фторкортизон, флудрокортизон, параметазон, эплеренон, амцинонид, алклометазон, беклометазон, циклезонид, клобетазол, клокортолон, дезонид, дефлазакорт, дезоксиметазон, дифлоразон, флуоцинолон, флуоцинонид, флупредниден, флунизолид, флутиказон, флухлоролон, флудроксикортид, фторметолон, флуклоролон, хальцинонид, галометазон, 21-гидроксипрегненолон, галобетакол, лотепреднол, мепреднизон, мометазон, предникарбат, пребедиолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон или сложный эфир любого из вышеупомянутых.

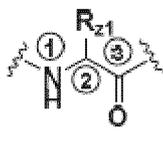
[00112] В некоторых воплощениях G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из бетаметазона, кортизона, кортивазола, дифлупредната, гидрокортизона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, дексаметазона, гидрокортизона-17-валерата, будесонида, флуметазона, флутиказона пропионата, фторкортизона, флудрокортизона, параметазона, эплеренона и сложного эфира любого из вышеупомянутых. В некоторых воплощениях стероид представляет собой бетаметазон. В некоторых воплощениях стероид представляет собой кортизон. В

представляет собой лотепреднол. В некоторых воплощениях стероид представляет собой мепреднизон. В некоторых воплощениях стероид представляет собой мометазон. В некоторых воплощениях стероид представляет собой предникарбат. В некоторых воплощениях стероид представляет собой пребедиолон. В некоторых воплощениях стероид представляет собой римексолон. В некоторых воплощениях стероид представляет собой тиксокортол. В некоторых воплощениях стероид представляет собой триамцинолон.

[00113] Присутствующий в описанных в настоящем документе соединениях линкер может быть любым подходящим линкером. Например, линкер может быть гидрофильным линкером, таким как линкер, который содержит одно или более чем одно из аминокислоты (которые могут быть одинаковыми или разными), алкильной цепи, полиэтиленгликолевого (PEG) мономера, PEG олигомера, PEG полимера или комбинации любого из вышеупомянутых. Линкер может содержать олигомер пептидогликанов, гликанов или анионов. В некоторых воплощениях, когда линкер содержит химическую группу, эта группа содержит один или более ее атомов в каркасе линкера. В некоторых воплощениях для указанной химической группы не требуется, чтобы она содержала атомы в каркасе L, когда эта группа предназначена для целей связывания (например, альбумин-связывающая группа), представляет собой глюкуронид или группу "W", как описано в настоящем документе. Для линкера, который содержит одно или более PEG звеньев, все атомы углерода и кислорода PEG звеньев являются частью каркаса, если не указано иное. Расщепляемая связь для высвобождаемого линкера является частью каркаса. "Каркас" линкера L представляет собой кратчайшую цепь смежных атомов, образующих ковалентно связанное соединение G^1 и G^2 . В некоторых воплощениях поливалентный линкер имеет разветвленный каркас, при этом каждая ветвь служит частью каркаса линкера до достижения конца.

[00114] Описанные в настоящем документе группы L могут иметь любую подходящую длину и химический состав. Например, L может иметь длину цепи по меньшей мере около 7 атомов в длину. В некоторых воплощениях длина L составляет по меньшей мере около 10 атомов. В некоторых воплощениях длина L составляет по меньшей мере около 14 атомов. В некоторых воплощениях L составляет от примерно 7 до примерно 31 (например, от примерно 7 до 31, от 7 до примерно 31 или от 7 до 31), от примерно 7 до примерно 24 (например, от примерно 7 до 24, от 7 до примерно 24 или от

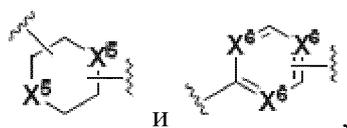
7 до 24) или от примерно 7 до примерно 20 (например, от примерно 7 до 20, от 7 до примерно 20 или от 7 до 20) атомов в длину. В некоторых воплощениях L составляет от примерно 14 до примерно 31 (например, от примерно 14 до 31, от 14 до примерно 31 или от 14 до 31), от примерно 14 до примерно 24 (например, от примерно 14 до 24, от 14 до примерно 24 или от 14 до 24) или от примерно 14 до примерно 20 (например, от примерно 14 до 20, от 14 до примерно 20 или от 14 до 20) атомов в длину. В некоторых воплощениях L имеет длину цепи по меньшей мере 7 атомов, по меньшей мере 14 атомов, по меньшей мере 20 атомов, по меньшей мере 25 атомов, по меньшей мере 30 атомов, по меньшей мере 40 атомов; или от 1 до 15 атомов, от 1 до 5 атомов, от 5 до 10 атомов, от 5 до 20 атомов, от 10 до 40 атомов или от 25 до 100 атомов. Примером линкерной группы L, имеющей длину цепи от 1 до 5 атомов, является группа формулы:



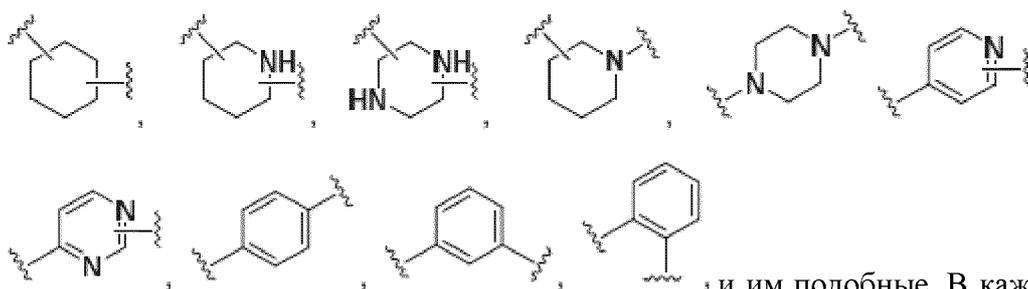
где R_{z1} представляет собой H, алкил, арилалкил или -алкил-S-алкил, или боковую цепь любой природной или не природной аминокислоты и тому подобное; а числа представляют собой атомы, которые считаются частью цепи, которая в данном случае составляет 3 атома. Примеры R_{z1} включают H (то есть боковую цепь глицина), алкил (например, боковую цепь аланина, валина, изолейцина и лейцина), -алкил-S-алкил (например, боковую цепь метионина), арилалкил (например, боковую цепь фенилаланина, тирозина и триптофана) и тому подобное. В некоторых воплощениях атом, к которому присоединен R_{z1} , является хиральным и может иметь любую подходящую относительную конфигурацию, такую как D- или L-конфигурация.

[00115] Используемые в образовании L атомы могут быть объединены во все химически значимые виды, такие как цепочки атомов углерода, образующие алкиленовые группы, цепочки атомов углерода и кислорода, образующие полиоксиалкиленовые группы, цепочки атомов углерода и азота, образующие полиамины, и другие. Кроме того, следует понимать, что связи, соединяющие атомы в цепи, могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными, так что, например, алканы, алкены, алкины, циклоалканы, арилены, имиды и тому подобные могут представлять собой бивалентные радикалы, включенные в L. Кроме того, следует понимать, что образующие линкер атомы также могут циклизоваться друг с другом с образованием насыщенных или ненасыщенных бивалентных циклических радикалов в линкере, таких

как радикалы формул:

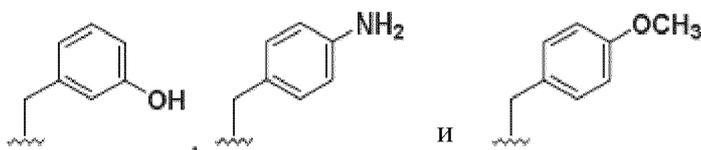


где каждый X^5 независимо представляет собой CH_2 , N (когда есть связь, присоединенная к X^5), NH или O, и каждый X^6 независимо представляет собой N, C (когда есть связь, присоединенная к X^6) или CH. Таким образом, вышеупомянутые группы, например, могут иметь формулы:



и им подобные. В каждой из вышеупомянутых и других описанных в настоящем документе групп L образующий цепь линкер может быть замещенным или незамещенным.

[00116] Альтернативно или в дополнение к длине цепи, в некоторых воплощениях L имеет подходящие заместители, которые могут влиять на гидрофобность или гидрофильность L. Таким образом, например, L может иметь гидрофобную группу боковой цепи, такую как алкильная, циклоалкильная, арильная, арилалкильная или подобная группа, при этом каждая из которых является возможно замещенной. В случаях, когда L должны включать одну или более аминокислот, L могут содержать гидрофобные аминокислотные боковые цепи, такие как одна или несколько боковых аминокислотных цепей из фенилаланина (Phe) и тирозина (Tyr), включая их замещенные варианты и аналоги и производные таких боковых цепей. Варианты, аналоги и производные этих боковых цепей включают, например, такие группы, как:

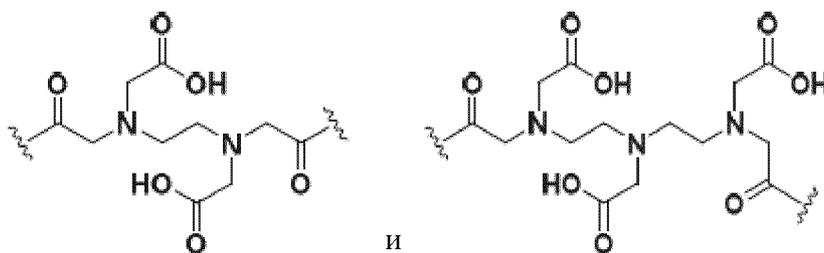


которые представляют собой, соответственно, вариант тирозина, аминный аналог тирозина и метоксипроизводное тирозина. Предполагаются другие варианты, аналоги и производные.

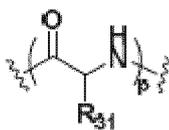
[00117] В некоторых воплощениях L содержит части, которые являются нейтральными в физиологических условиях. В некоторых воплощениях L содержит

части, которые могут быть протонированы или депротонированы, чтобы нести один или несколько положительных или один или несколько отрицательных зарядов, соответственно. В некоторых воплощениях L содержит нейтральные части и части, которые могут быть протонированы, чтобы нести один или несколько положительных зарядов. Примеры нейтральных частей включают полигидроксильные группы, такие как сахара, углеводы, сахариды, инозиты и тому подобные, и/или полиэфирные группы, такие как полиоксиалкиленовые группы, включая полиоксиэтиленовые, полиоксипропиленовые и тому подобные. Примеры частей, которые могут быть протонированы, чтобы нести один или нескольких положительных зарядов, включают аминогруппы, такие как полиаминоалкилены, включая этилендиамины, пропилендиамины, бутилендиамины и тому подобные, и/или гетероциклы, включая пирролидины, пиперидины, пиперазины и другие аминогруппы, каждая из которых может быть возможно замещенной. Примеры частей, которые могут быть депротонированы, чтобы нести один или нескольких отрицательных зарядов, включают карбоновые кислоты, такие как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и группы карбоновых кислот с более длинной цепью, и эфиры серной кислоты, такие как алкиловые эфиры серной кислоты.

[00118] Иллюстративные полиоксиалкиленовые группы включают группы определенной длины в диапазоне от примерно 4 до примерно 20 полиоксиалкиленовых (например, полиэтиленгликолевых) групп, например, от примерно 4 до 20, от 4 до примерно 20 или от 4 до 20 полиоксиалкиленовых групп. Иллюстративные алкиловые эфиры серной кислоты также могут быть непосредственно включены в каркас с помощью клик-химии. Иллюстративные группы L, содержащие полиамины, включают группы L, содержащие радикалы EDTA и DTPA:



(поли)пептиды:



β -аминокислоты и тому подобные:



и их комбинации, где каждый R_{31} независимо представляет собой H, алкил, арилалкил, гетероциклилалкил, уреидо, аминоалкил, алкилтио или амидоалкил, например, в боковых цепях встречающихся в природе аминокислот, таких как аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, серин, треонин, аспарагин, метионин, лизин, аргинин и гистидин. В настоящем документе также предполагаются неприродные аминокислоты.

[00119] Как обсуждалось в настоящем документе, в некоторых воплощениях L содержит по меньшей мере одну высвобождаемую часть. В некоторых воплощениях L содержит по меньшей мере два высвобождаемых линкера (например, расщепляемые линкеры). Выбор высвобождаемого линкера или невысвобождаемого линкера может быть сделан независимо для каждого применения или конфигурации описанных в настоящем документе соединений. Описанные в настоящем документе высвобождаемые линкеры содержат различные атомы, цепочки атомов, функциональные группы и комбинации функциональных групп. Например, в некоторых воплощениях высвобождаемый линкер содержит от примерно 1 до примерно 30 атомов (например, от примерно 1 до 30, от 1 до примерно 30 и от 1 до 30 атомов) или от примерно 2 до примерно 20 атомов (например, от примерно 2 до 20 атомов, от 2 до примерно 20 и от 2 до 20 атомов). Также описаны линкеры с более низкой молекулярной массой (например, имеющие приблизительную молекулярную массу от примерно 30 г/моль до примерно 1000 г/моль, например, от примерно 30 г/моль до примерно 300 г/моль, от примерно 100 г/моль до примерно 500 г/моль или от примерно 150 г/моль до примерно 600 г/моль). Предшественники таких линкеров могут быть выбраны таким образом, чтобы иметь либо нуклеофильные, либо электрофильные функциональные группы, либо и те, и другие, возможно в защищенной форме с легко отщепляемой защитной группой для облегчения их использования в синтезе промежуточных соединений.

[00120] В некоторых воплощениях линкер представляет собой бивалентный линкер (например, соединяющий один G^1 с одним G^2). В некоторых воплощениях линкер представляет собой поливалентный линкер (например, соединяющий два или более G^1 с одним G^2). В некоторых воплощениях линкер является

поливалентным и имеет множественные точки присоединения для одной или более дополнительных химических групп (например, дополнительные химические группы содержат одну или более дополнительные группы G^1 ; или дополнительные химические группы содержат один или более связывающих лиганда, которые не являются группами G^1). В некоторых воплощениях линкер представляет собой высвобождаемый линкер. В некоторых воплощениях линкер представляет собой невысвобождаемый линкер.

[00121] В некоторых воплощениях L представляет собой $(L^1)_o-Y-(L^2)_p$, где:

каждый L^1 представляет собой первый линкер;

каждый L^2 представляет собой второй линкер;

Y представляет собой матрицу, которая соединяет множественные ветви соединения;

o является целым числом от 1 до 5; и

p является целым числом от 1 до 5.

[00122] В некоторых воплощениях L^1 и L^2 являются одинаковыми. В некоторых воплощениях L^1 и L^2 являются разными. В некоторых воплощениях каждый L^1 соединен с группой G^1 (и группой Y). В некоторых воплощениях каждый L^2 соединен с группой G^2 (и группой Y). В некоторых воплощениях o и m являются одинаковыми, такими как 1-6, 1-3 или 1. В некоторых воплощениях p равен 1. В некоторых воплощениях o равен 1. В некоторых воплощениях каждый из p и o равен 1.

[00123] В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит олигоэтиленгликоль (цепь), полиэтиленгликоль (цепь), алкил (цепь), олигопептид (цепь) или полипептид (цепь). В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит олигоэтиленгликоль (цепь) или полиэтиленгликоль (цепь).

[00124] В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит триазол или амид.

[00125] В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит олигопептид (цепь) или полипептид (цепь). В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит пептидогликан (цепь).

[00126] В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо содержит олигопролин или олигопиперидин.

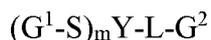
[00127] В некоторых воплощениях каждый из L^1 и L^2 независимо имеет длину от 15 до 200 ангстрем (Å).

[00128] В некоторых воплощениях o является целым числом от 1 до 5. В

некоторых воплощениях o является целым числом от 1 до 3. В некоторых воплощениях o равен 1. В некоторых воплощениях o равен m .

[00129] В некоторых воплощениях r является целым числом от 1 до 5. В некоторых воплощениях r является целым числом от 1 до 3. В некоторых воплощениях r равен 1.

[00130] В настоящем документе в некоторых воплощениях предложено поливалентное соединение, имеющее следующую формулу:



Формула (II),

где:

G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога;

S представляет собой спейсер (например, имеющий длину ветвей поливалентного нацеливающего лиганда (например, лекарственного средства) для достижения нескольких соседних фолатных рецепторов на клетке-мишени);

Y представляет собой матрицу, которая соединяет множественные ветви соединения;

L представляет собой (например, бифункционализированный) линкер, соединяющий G^1 с G^2 (например, посредством первой ковалентной связи, соединяющей L с G^1 , и второй ковалентной связи, связывающей L с G^2); и

G^2 представляет собой радикал стероида; и

m равен 2-6.

[00131] В некоторых воплощениях спейсер имеет оптимальную длину ветвей поливалентного лекарственного средства для достижения нескольких соседних фолатных рецепторов на клетке-мишени (например, макрофаге).

[00132] В некоторых воплощениях S содержит олигоэтилен, полиэтиленгликоль, алкильную цепь, олигопептид или полипептид. В некоторых воплощениях S представляет собой олигоэтиленгликоль или полиэтиленгликоль.

[00133] В некоторых воплощениях S представляет собой олигопептид или полипептид.

[00134] В воплощениях S представляет собой пептидогликан.

[00135] В некоторых воплощениях спейсер представляет собой жесткий линкер. В некоторых воплощениях S представляет собой жесткий линкер, такой как,

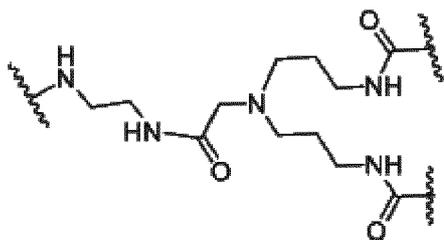
например, олигопролин или олигопиперидин.

[00136] В некоторых воплощениях S имеет длину по меньшей мере 15 ангстрем (\AA). В некоторых воплощениях S имеет длину не более 200 ангстрем (\AA). В некоторых воплощениях S имеет длину от 15 до 200 ангстрем (\AA).

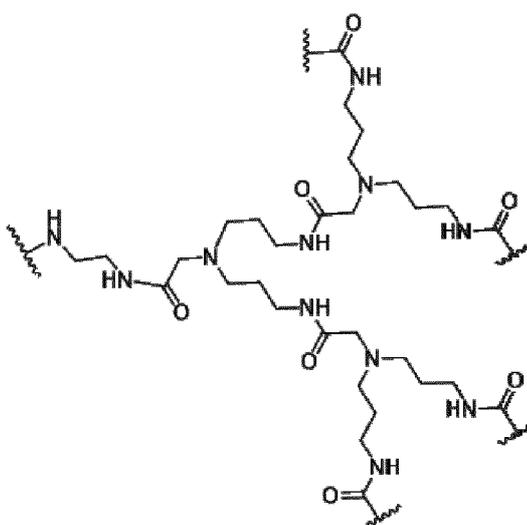
[00137] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу, которая соединяет множественные ветви соединения. В некоторых воплощениях Y имеет повторяющуюся структуру. В некоторых воплощениях Y содержит высвобождаемую связь. В некоторых воплощениях L содержит дисульфидную связь. В некоторых воплощениях Y содержит по меньшей мере одну группу лимонной кислоты (или ее радикал). В некоторых воплощениях Y содержит один или более чем триазол. В некоторых воплощениях Y содержит один или более чем амин. В некоторых воплощениях Y содержит один или более чем амид. В некоторых воплощениях Y имеет ароматическое ядро (например, арильное ядро или гетероарильное ядро). В некоторых воплощениях Y имеет алкильное(алкиленовое) ядро. В некоторых воплощениях Y имеет ядро амина. В некоторых воплощениях Y представляет собой $N(L^1)_3$ (например, где L^1 является таким, как описано в другом месте в настоящем документе). В некоторых воплощениях Y представляет собой фенил, замещенный тремя L^1 (например, где L^1 является таким, как описано в другом месте в настоящем документе). В некоторых воплощениях Y представляет собой $C(L^1)_4$ (например, где L^1 является таким, как описано в другом месте в настоящем документе).

[00138] В некоторых воплощениях Y присоединен к единственному L^1 . В некоторых воплощениях Y присоединен к единственному L^2 . В некоторых воплощениях Y присоединен к единственному L^1 и единственному L^2 . В некоторых воплощениях Y независимо соединен с каждым из L^1 и L^2 с помощью амидной связи. В некоторых воплощениях Y присоединен к L .

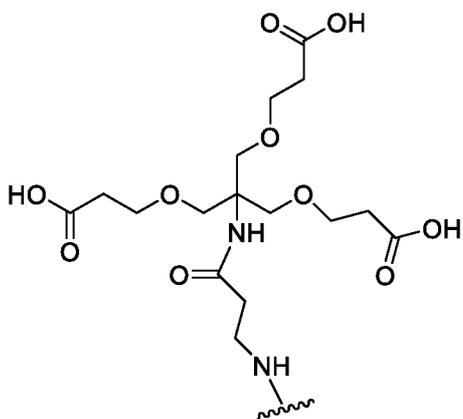
[00139] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу (например, поливалентную матрицу), которая соединяет множественные ветви соединения. В некоторых воплощениях Y имеет повторяющуюся структуру. В некоторых воплощениях Y содержит по меньшей мере одну группу лимонной кислоты (или ее радикал). В некоторых воплощениях матрица имеет следующую структуру:



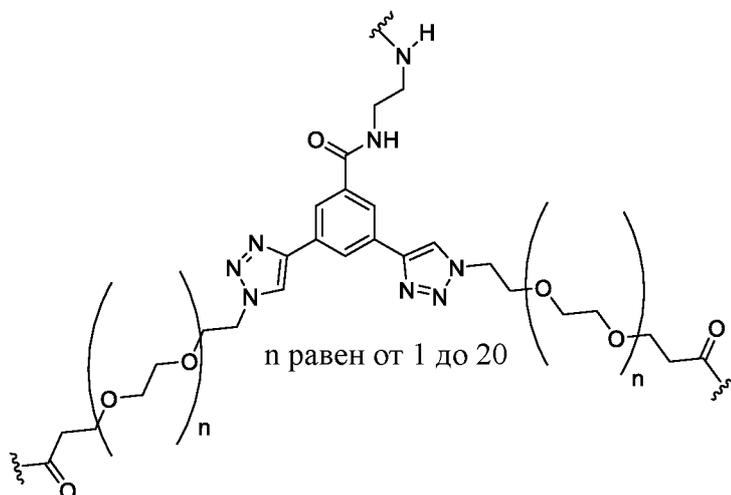
[00140] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу (например, поливалентную матрицу), которая соединяет множественные ветви соединения и содержит матрицу (например, повторяющееся звено) со следующей структурой:



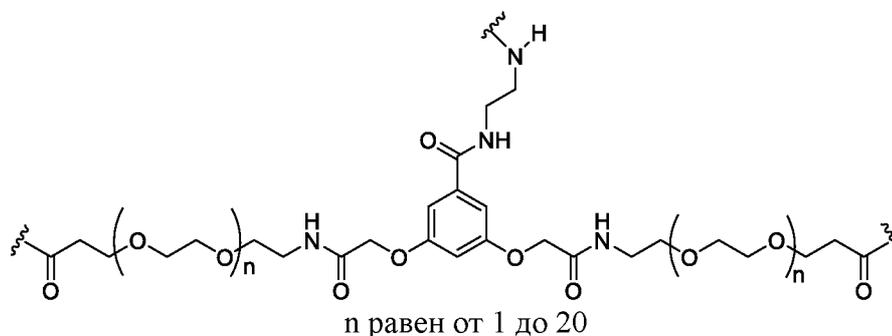
[00141] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу, которая соединяет множественные ветви соединения, которая имеет матрицу на основе лимонной кислоты. В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу (например, поливалентную матрицу), которая соединяет множественные ветви соединения и имеет матрицу (например, на основе лимонной кислоты) со следующей структурой:



[00142] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу (например, поливалентную матрицу), которая соединяет множественные ветви соединения и имеет матрицу (например, на основе лимонной кислоты) со следующей структурой:



[00143] В некоторых воплощениях Y представляет собой матрицу (например, поливалентную матрицу), которая соединяет множественные ветви соединения и имеет матрицу (например, на основе лимонной кислоты) со следующей структурой:



[00144] В некоторых воплощениях L содержит по меньшей мере одну линкерную группу, где каждая линкерная группа выбрана из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (PEG), алкила, сахара и пептида. В некоторых воплощениях линкер представляет собой двойной линкер на основе полиэтиленгликоля (PEG) (например, пегилированный), алкила, сахара и пептида.

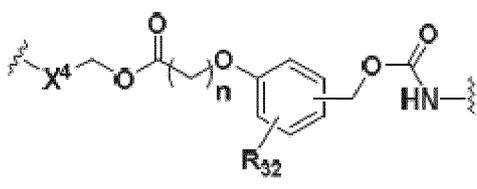
[00145] В некоторых воплощениях линкер содержит PEG олигомер с 2-16 PEG звеньями. В некоторых воплощениях линкер содержит PEG олигомер с 12 PEG звеньями.

[00146] В некоторых воплощениях L представляет собой невысвобождаемый линкер (например, бивалентно (например, ковалентно)

присоединенный к G^2 и G^1). В некоторых воплощениях L представляет собой высвобождаемый линкер (например, бивалентно (например, ковалентно) присоединенный к G^2 и G^1).

[00147] В одном примере L может содержать один или более высвобождаемых линкера, которые расщепляются в описанных здесь условиях по химическому механизму, включающему бета-элиминирование. Такие высвобождаемые линкеры содержат бета-тио-, бета-гидрокси- и бета-амино-замещенные карбоновые кислоты и их производные, такие как сложные эфиры, амиды, карбонаты, карбаматы и мочевины. Такие линкеры также содержат 2- и 4-тиоарильные сложные эфиры, карбаматы и карбонаты.

[00148] Пример высвобождаемого линкера включает линкер формулы:

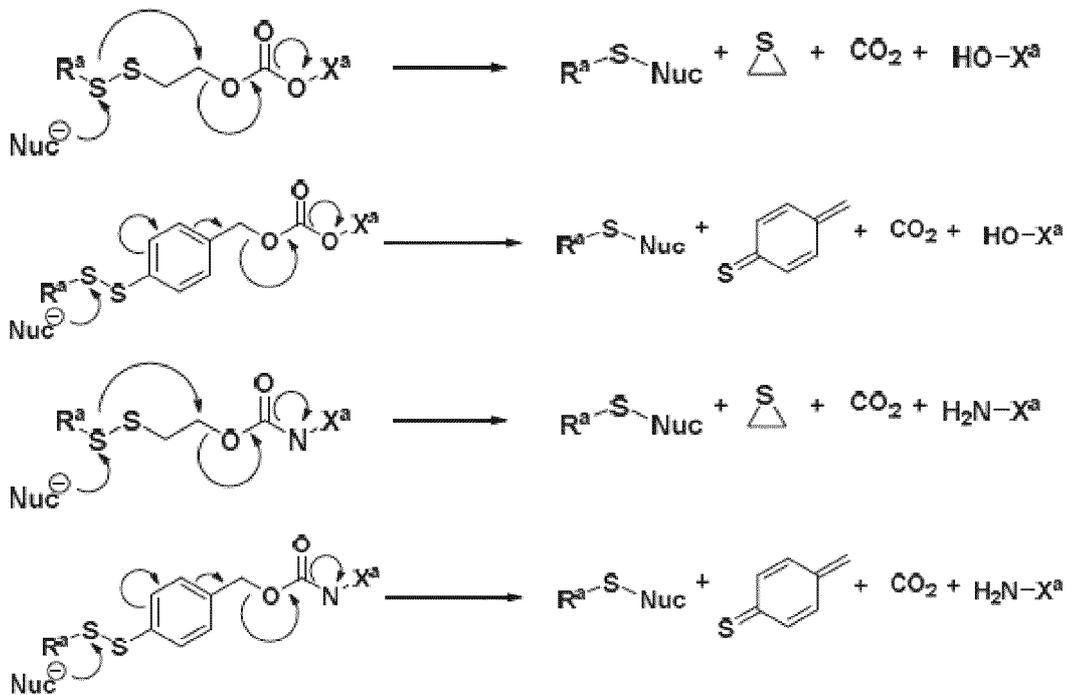


где X^4 представляет собой NR, n является целым числом, выбранным из 0, 1, 2 и 3, R_{32} представляет собой водород или заместитель, в том числе заместитель, способный стабилизировать положительный заряд индуктивно или за счет резонанса на арильном кольце, такой как алкокси и тому подобный. Высвобождаемый линкер может быть дополнительно замещен.

[00149] Помогающее расщепление высвобождаемых частей L может включать механизмы, в которые вовлечены промежуточные бензилиевые соединения, промежуточные бензиновые соединения, циклизация лактона, промежуточные оксониевые соединения, бета-элиминирование и тому подобное. В дополнение к фрагментации, следующей за расщеплением высвобождаемой части L, начальное расщепление высвобождаемого линкера можно облегчить с помощью анхимерного механизма. Таким образом, в примере высвобождаемой части L, приведенном выше, гидроксильная кислота, которая может циклизоваться, облегчает расщепление метиленового мостика, например, ионом оксония, и облегчает расщепление связи или последующую фрагментацию после разрыва связи высвобождаемого линкера. Альтернативно, катализируемое кислотой расщепление метиленового мостика с помощью ионов оксония может начать каскад фрагментации этого иллюстративного бивалентного линкера или его фрагмента. Альтернативно, катализируемый кислотой

гидролиз карбамата может способствовать бета-элиминированию гидроксиалкановой кислоты, которая может циклизоваться, и способствовать расщеплению метиленового мостика, например, ионом оксония. Понятно, что другие химические механизмы расщепления связи в описанных здесь метаболических, физиологических или клеточных условиях могут инициировать такой каскад фрагментации. Понятно, что другие химические механизмы расщепления связи в описанных здесь метаболических, физиологических или клеточных условиях могут инициировать такой каскад фрагментации.

[00150] Иллюстративные механизмы расщепления описанных в настоящем документе бивалентных линкеров включают следующие 1,4- и 1,6- механизмы фрагментации для карбонатов и карбаматов:



где Nuc^- представляет собой экзогенный или эндогенный нуклеофил, глутатион или биовосстановитель, и тому подобные, и R^a и X^a соединены посредством других частей бивалентного линкера. Расположение R^a и X^a может быть изменено, так что, например, полученные продукты представляют собой $\text{X}^a\text{-S-Nuc}$ и $\text{HO-R}^a\text{H}_2\text{N-R}^a$.

[00151] Хотя вышеуказанные механизмы фрагментации изображены как согласованные механизмы, может иметь место любое количество дискретных стадий, чтобы осуществить окончательную фрагментацию бивалентного линкера до показанных конечных продуктов. Например, расщепление связи также может происходить в результате катализируемого кислотой отщепления карбаматной группировки, чему

может анхимерно содействовать стабилизация, обеспечиваемая либо арильной группой бета-серы, либо дисульфидом, показанная в приведенных выше примерах. В этих вариантах этого воплощения высвобождаемый линкер представляет собой карбаматную группировку. В качестве альтернативы фрагментацию можно инициировать нуклеофильной атакой дисульфидной группы, вызывающей расщепление с образованием тиолата. Тиолат может межмолекулярно заменять группировку угольной кислоты или карбаминовой кислоты и образовывать соответствующий тиацклопропан. В случае бензилсодержащих бивалентных линкеров после иллюстративного расщепления дисульфидной связи полученный фенилтиолат может дополнительно фрагментироваться с высвобождением группировки угольной кислоты или карбаминовой кислоты путем образования промежуточного соединения, стабилизированного резонансом. В любом из этих случаев характер высвобождения иллюстративных описанных в настоящем документе бивалентных линкеров может быть реализован любым механизмом, который может быть релевантным к имеющим место химическим, метаболическим, физиологическим или биологическим условиям.

[00152] Таким образом, как описано выше, высвобождаемые линкеры могут содержать дисульфидную группу. Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают бивалентные радикалы, включающие алкиленазиридин-1-ильную, алкиленкарбонилазиридин-1-ильную, карбонилалкилазиридин-1-ильную, алкиленсульфооксилазиридин-1-ильную, сульфооксилалкилазиридин-1-ильную, сульфонилалкилазиридин-1-ильную или алкиленсульфооксилазиридин-1-ильную группы, где каждый из высвобождаемых линкеров является возможно замещенным. Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают бивалентные радикалы, включающие метиленовую, 1-алкоксиалкиленовую, 1-алкоксициклоалкиленовую, 1-алкоксиалкиленкарбонильную, 1-алкоксициклоалкиленкарбонильную, карбониларилкарбонильную, карбонил(карбоксиарил)карбонильную, карбонил(бискарбоксиарил)карбонильную, галогеналкиленкарбонильную, алкилен(диалкилсилильную), алкилен(алкиларилсилильную), алкилен(диарилсилильную), (диалкилсил)арильную, (алкиларилсил)арильную, (диарилсил)арильную, оксикарбонилокси, оксикарбонилоксиалкильную, сульфонокси, оксисульфонилалкильную, иминоалкилиденильную, карбонилалкилиденильную, иминоциклоалкилиденильную,

карбонилциклоалкилидениминильную, алкилентио, алкиленарилтио или карбонилалкилтио группы, где каждый из высвобождаемых линкеров является возможно замещенным.

[00153] Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают атом кислорода и метиленовую, 1-алкоксиалкиленовую, 1-алкоксициклоалкиленовую, 1-алкоксиалкиленкарбонильную или 1-алкоксициклоалкиленкарбонильную группы, где каждый из высвобождаемых линкеров является возможно замещенным. Альтернативно, в некоторых воплощениях высвобождаемый линкер включает атом кислорода и метиленовую группу, где метиленовая группа замещена возможно замещенным арилом, и высвобождаемый линкер связан с кислородом с образованием ацеталя или кеталя. Кроме того, в некоторых воплощениях высвобождаемый линкер включает атом кислорода и сульфониалкильную группу, и высвобождаемый линкер связан с кислородом с образованием алкилсульфоната.

[00154] Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают азот и иминоалкилиденильную, карбонилалкилидениминильную, иминоциклоалкилиденильную и карбонилциклоалкилидениминильную группы, где каждый из высвобождаемых линкеров является возможно замещенным, и высвобождаемый линкер связан с азотом с образованием гидразона. В некоторых воплощениях гидразон ацилируется карбоновокислотным производным, ортоформатным производным или карбамоильным производным с образованием различных ацилгидразоновых высвобождаемых линкеров.

[00155] Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают атом кислорода и алкилен(диалкилсилильную), алкилен(алкиларилсилильную), алкилен(диарилсилильную), (диалкилсиллил)арильную, (алкиларилсиллил)арильную или (диарилсиллил)арильную группы, где каждый из высвобождаемых линкеров является возможно замещенным, и высвобождаемый линкер связан с кислородом с образованием силанола.

[00156] Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают два независимых атома азота и карбониларилкарбонил, карбонил(карбоксиирил)карбонил или карбонил(бискарбоксиирил)карбонил. В некоторых воплощениях высвобождаемый линкер связан с гетероатомом азота с образованием амида и также связан с X^a или R^a посредством амидной связи.

[00157] Дополнительные примеры высвобождаемых линкеров, содержащихся в L, включают атом кислорода, азот и карбониларилкарбонил, карбонил(карбоксиарил)карбонил или карбонил(бискарбоксиарил)карбонил. В некоторых воплощениях высвобождаемый линкер образует амид, а в некоторых воплощениях связан с X^a или R^a посредством амидной связи.

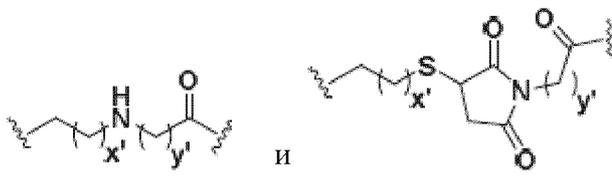
[00158] В некоторых воплощениях L содержит возможно замещенную 1-алкиленсукцинимид-3-ильную группу и высвобождаемую часть, содержащую метиленовую, 1-алкоксиалкиленовую, 1-алкоксициклоалкиленовую, 1-алкоксиалкиленкарбонильную или 1-алкоксициклоалкиленкарбонильную группы, каждая из которых может быть возможно замещена с образованием сукцинимид-1-илалкилацеталя или кеталя.

[00159] В некоторых воплощениях L содержит карбонил, тионокарбонил, алкилен, циклоалкилен, алкиленциклоалкил, алкиленкарбонил, циклоалкиленкарбонил, карбонилалкилкарбонил, 1-алкиленсукцинимид-3-ил, 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ил, алкиленсульфоксил, сульфониалкил, алкиленсульфоксилалкил, алкиленсульфониалкил, карбонилтетрагидро-2Н-пиранил, карбонилтетрагидрофуранил, 1-(карбонилтетрагидро-2Н-пиранил)сукцинимид-3-ил или 1-(карбонилтетрагидрофуранил)сукцинимид-3-ил, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях L дополнительно содержит дополнительный азот, так что L включает алкиленкарбонильную, циклоалкиленкарбонильную, карбонилалкилкарбонильную или 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ильную группу, каждая из которых возможно замещена, связана с азотом с образованием амида. В некоторых воплощениях L дополнительно содержит атом серы и алкиленовую или циклоалкиленовую группы, каждая из которых возможно замещена карбоксильной группой, и связана с серой с образованием тиола. В некоторых воплощениях L содержит атом серы и 1-алкиленсукцинимид-3-ильную и 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ильную группы, связанные с серой с образованием сукцинимид-3-илтиола.

[00160] В некоторых воплощениях L содержит азот и высвобождаемую часть, содержащую алкиленазиридин-1-ил, карбонилалкилазиридин-1-ил, сульфоксилалкилазиридин-1-ил или сульфониалкилазиридин-1-ил, каждый из которых возможно замещен. В некоторых воплощениях L содержит карбонил, тионокарбонил, алкиленкарбонил, циклоалкиленкарбонил, карбонилалкилкарбонил или 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ил, каждый из которых возможно замещен и связан с

высвобождаемой частью с образованием амида азиридина.

[00161] Примеры L включают алкилен-амино-алкиленкарбонил, алкилен-тио-(карбонилалкилсукцинимид-3-ил) и тому подобные, как дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих формул:



где x' и y' каждый независимо представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5.

[00162] L может иметь любой подходящий набор атомов в цепи, включая C (например, $-\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{O})$), N (например, NH , NR^b , где R^b представляет собой, например, H, алкил, алкиларил и тому подобное), O (например, $-\text{O}-$), P (например, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}-$) и S (например, $-\text{S}-$). Например, используемые в образовании L атомы могут быть объединены во все химически значимые виды, такие как цепочки атомов углерода, образующие алкильные группы, цепочки атомов углерода и кислорода, образующие полиоксиалкильные группы, цепочки атомов углерода и азота, образующие полиамины, и другие, включая кольца, такие как те, которые образуют арильные и гетероциклические группы (например, триазолы, оксазолы и тому подобное). Кроме того, связи, соединяющие атомы в цепи в L, могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными, так что, например, алканы, алкены, алкины, циклоалканы, арилены, имиды и тому подобные могут представлять собой бивалентные радикалы, включенные в L. Кроме того, образующий цепь L может быть замещенным или незамещенным.

[00163] Дополнительные примеры групп L включают группы 1-алкилсукцинимид-3-ил, карбонил, тиокарбонил, алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, карбонилалкилкарбонил, 1-алкилсукцинимид-3-ил, 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ил, алкилсульфоксил, сульфонилалкил, алкилсульфоксилалкил, алкилсульфонилалкил, карбонилтетрагидро-2H-пиранил, карбонилтетрагидрофуранил, 1-(карбонилтетрагидро-2H-пиранил)сукцинимид-3-ил и 1-(карбонилтетрагидрофуранил)сукцинимид-3-ил, где каждая группа может быть замещенной или незамещенной. Любая из вышеупомянутых групп может представлять собой L или может быть включена как часть L. В некоторых случаях любую из вышеупомянутых групп можно использовать в комбинации (или более одного раза) (например, $-\text{алкил}-\text{C}(\text{O})-\text{алкил}$) и она может дополнительно

содержать азот (например, алкил-C(O)-NH-, -NH-алкил-C(O)- или -NH-алкил-), кислород (например, -алкил-O-алкил-) или серу (например, -алкил-S-алкил-). Примерами таких групп L являются алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, карбонилалкилкарбонил, 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ил и сукцинимид-3-илтиол, где каждая группа может быть замещенной или незамещенной.

[00164] В некоторых воплощениях L образуется с помощью клик-химии/хмии, полученной из клик-химии. Специалистам в данной области техники понятно, что термины “клик-химия” и “хмия, полученная из клик-химии” обычно относятся к классу реакций малых молекул, обычно используемых при конъюгации, позволяющих соединять выбранные субстраты с конкретными молекулами. Клик-химия не является одной конкретной реакцией, а описывает путь образования продуктов, который следует примерам из природы, в которой также образуются вещества путем соединения небольших модульных единиц. Во многих случаях использования клик-реакции соединяют биомолекулу и репортерную молекулу. Клик-химия не ограничивается биологическими условиями: концепцию “клик”-реакции применяли для фармакологических и различных биомиметических использований. Однако они оказались особенно полезными при обнаружении, локализации и оценке биомолекул.

[00165] Клик-реакции могут происходить в одном сосуде, им обычно не мешает вода, они могут порождать минимальное количество побочных продуктов и являются “подпружиненными”, то есть характеризуются высокой термодинамической движущей силой, которая быстро и необратимо приводит к высокому выходу одного продукта реакции с высокой специфичностью реакции (в некоторых случаях как с регио-, так и со стереоспецифичностью). Эти качества делают клик-реакции подходящими для решения проблемы выделения и нацеливания молекул в сложных биологических условиях. Соответственно, в таких условиях продукты должны быть физиологически стабильными, а любые побочные продукты должны быть нетоксичными (для систем *in vivo*).

[00166] Примеры клик-химии включают примеры, где L может быть получен в результате катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC), промотируемого штаммом азид-алкинового циклоприсоединения (SPAAC), обратной реакции Дильса-Альдера с потреблением электронов (IEDDA) и лигирования Штаудингера (SL). Например, X^a и R^a могут быть связаны друг с другом, как показано на схемах 1-5:

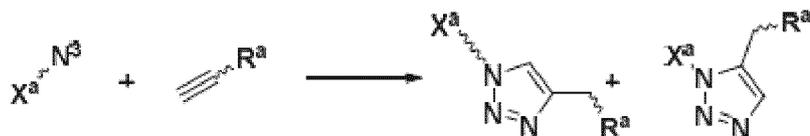


Схема 1

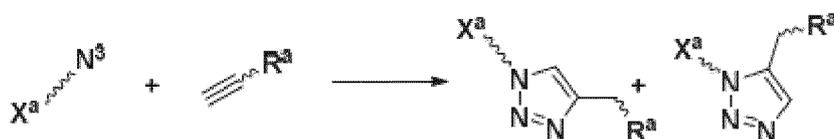


Схема 2

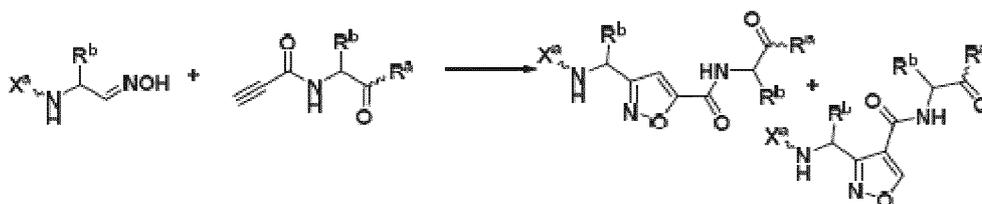


Схема 3

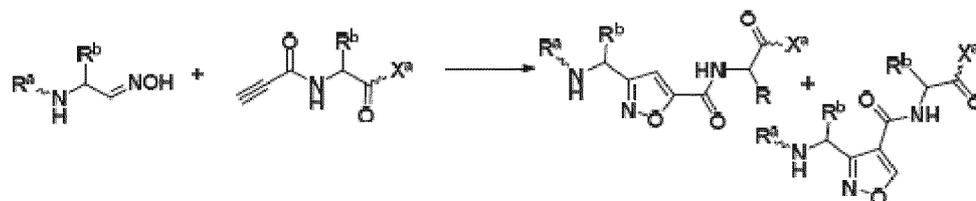


Схема 4

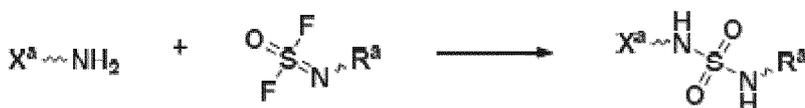
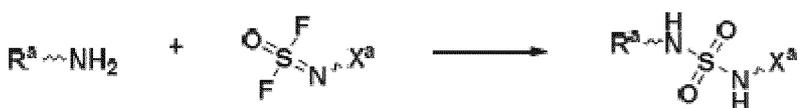


Схема 5

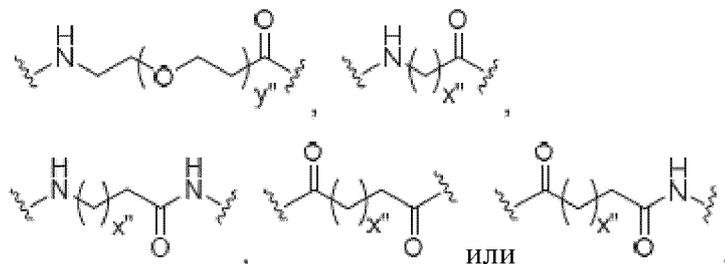


где каждый R^b независимо представляет собой H, алкил, арилалкил, -алкил-S-алкил или арилалкил, или боковую цепь любой природной или неприродной аминокислоты и тому подобное. На схемах 1-5 волнистая линия, соединенная с X^a и R^a , представляет собой связь между X^a и R^a и группами, к которым они присоединены. Следует понимать, что на схемах 1-5 триазол, оксазол и группа $-NH-SO_2-NH-$ считаются частью L.

[00167] В некоторых воплощениях L представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из двойного пегилированного линкера, двойного линкера на основе алкила, сахара и пептида; L представляет собой или высвобождаемый линкер, или высвобождаемый линкер, бивалентно ковалентно

присоединенный к фолатному лиганду (или, в других воплощениях, к фолатному аналогу или антифолату) и стероиду.

[00168] В некоторых воплощениях L представляет собой:



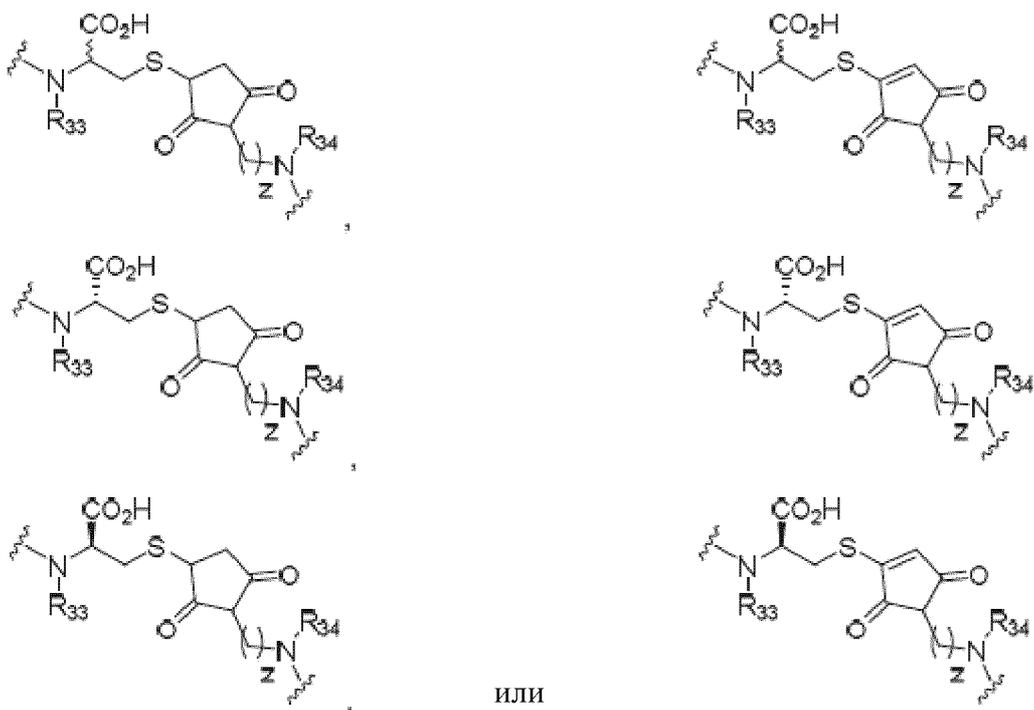
где

x'' является целым числом от 0 до 10, и

y'' является целым числом от 3 до 100.

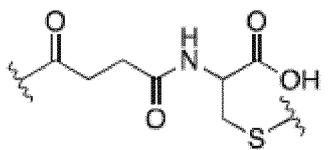
[00169] В некоторых аспектах x'' является целым числом от 3 до 10.

[00170] В некоторых воплощениях L представляет собой:

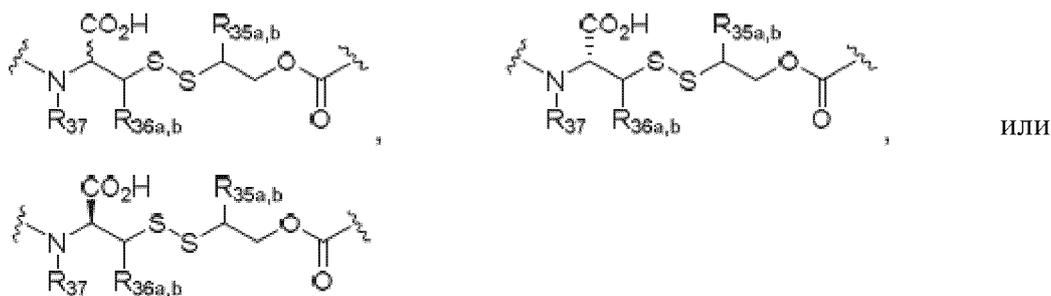


где каждый из R_{33} и R_{34} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и z является целым числом от 1 до 8.

[00171] В некоторых воплощениях L представляет собой:



[00172] В некоторых воплощениях L представляет собой:

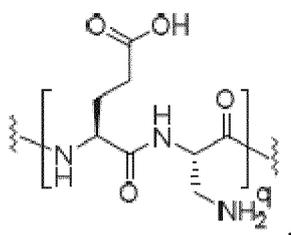


где R_{37} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R_{35a} , R_{35b} , R_{36a} и R_{36b} каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

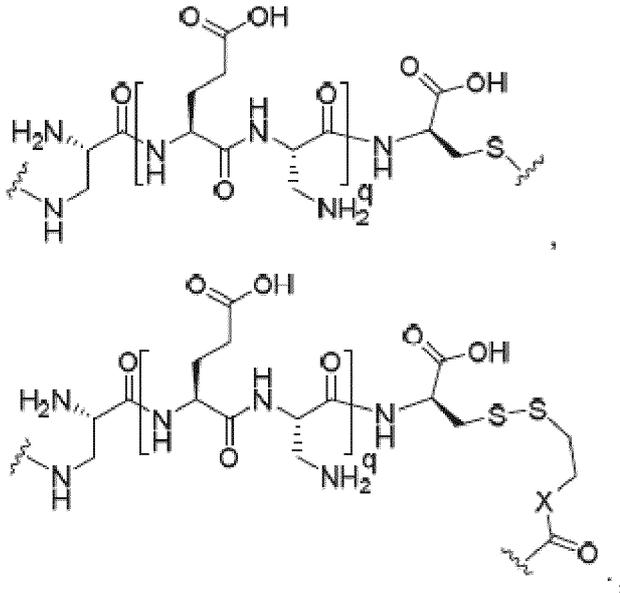
[00173] В некоторых воплощениях L содержит аминокислоту. В некоторых воплощениях L содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из Lys, Asn, Thr, Ser, Ile, Met, Pro, His, Gln, Arg, Gly, Asp, Glu, Ala, Val, Phe, Leu, Tyr, Cys, и Trp. В некоторых воплощениях L содержит по меньшей мере две аминокислоты, независимо выбранные из группы, состоящей из Glu и Cys. В некоторых воплощениях L содержит Glu-Glu, где глутаминовые кислоты ковалентно связаны друг с другом посредством карбоновокислотных боковых цепей.

[00174] В некоторых воплощениях L содержит один или более гидрофильных спейсерных линкера, содержащих множество гидроксильных функциональных групп.

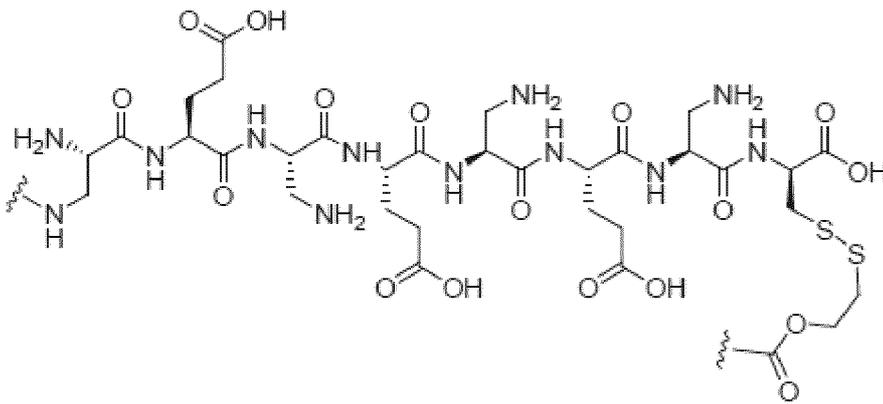
[00175] В некоторых воплощениях L содержит по меньшей мере одну группу 2,3-диаминопропионовой кислоты, по меньшей мере одну группу глутаминовой кислоты (например, неприродной аминокислоты D-глутаминовая кислота) и по меньшей мере одну цистеиновую группу. Одним примером такого линкера является линкер, имеющий неприродную аминокислоту, такой как линкер, имеющий повторяющееся звено формулы:



где q является целым числом от 1 до 10 (например, от 1 до 3 и от 2 до 5). В некоторых воплощениях L содержит общую формулу:

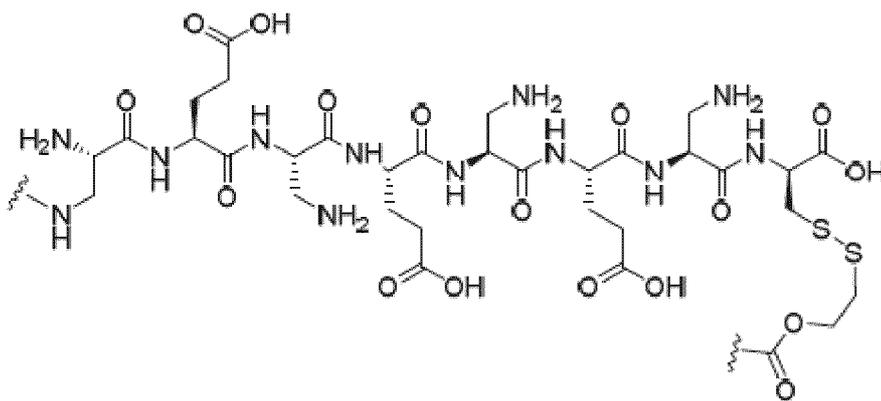


где X может представлять собой O, NH, NR или S, и q является целым числом от 1 до 10. В некоторых воплощениях L содержит формулу:

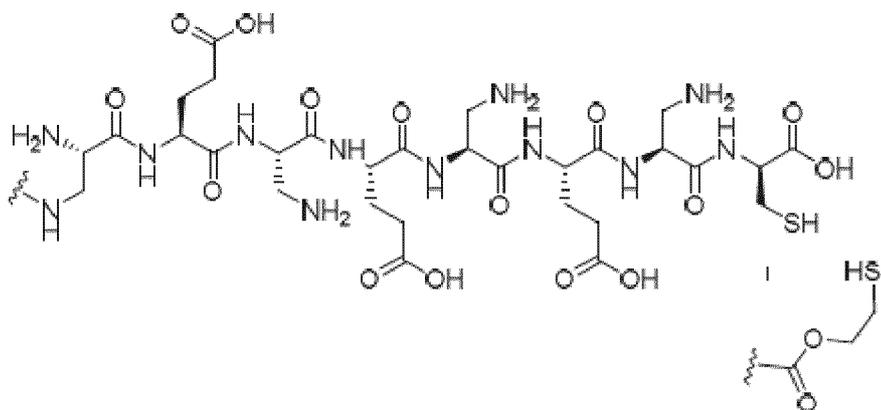


где дисульфидная группа является частью саморазрушающейся группы, которая в общем виде может быть описана как группа формулы $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$.

[00176] В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе соединения содержат связи, которые вызывают высвобождение описанных в настоящем документе стероидов любым подходящим механизмом, включая механизм высвобождения, в который вовлечено восстановление, окисление или гидролиз. Пример механизма восстановления включает восстановление дисульфидной группы до двух отдельных сульфгидрильных групп. Так, например, группа формулы $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ могла бы быть восстановлена до двух отдельных групп формулы $-\text{CH}_2-\text{SH}$, так что если бы линкер имел формулу:



то продукт восстановления имел бы формулу:



В этом примере стероид присоединен к линкеру через саморазрушающуюся группировку (например, дисульфидную группу).

[00177] Пример саморазрушающегося дисульфида также включает пространственно защищенную дисульфидную связь. Стероид может быть присоединен к линкеру через любую другую подходящую саморазрушающуюся связь, в том числе через саморазрушающуюся расщепляемую катепсином аминокислотную последовательность; через саморазрушающуюся расщепляемую фурином аминокислотную последовательность; через саморазрушающуюся расщепляемую β-глюкуронидазой группировку; через саморазрушающуюся расщепляемую фосфатазой группировку или через саморазрушающуюся расщепляемую сульфатазой группировку. В настоящем документе также предполагаются саморазрушающиеся связи со сложной структурой.

[00178] В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающиеся дисульфид и или пространственно защищенную дисульфидную связь. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую катепсином аминокислотную последовательность. В некоторых воплощениях линкер содержит

саморазрушающуюся расщепляемую фурином аминокислотную последовательность. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую β -глюкуронидазой группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую фосфатазой группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую сульфатазой группировку.

[00179] В некоторых воплощениях линкер содержит фосфатную или пиррофосфатную группу. В некоторых воплощениях линкер содержит расщепляемую катепсином В группу. В некоторых воплощениях расщепляемая катепсином В группа представляет собой валин-цитруллин. В некоторых воплощениях линкер содержит карбаматную группировку. В некоторых воплощениях линкер содержит β -глюкуронид.

[00180] В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе соединения содержат связи, при которых стероид присоединен к линкеру через сложный эфир, фосфат, оксим, ацеталь, пиррофосфат, полифосфат, дисульфид, сульфат, гидразид, имин, карбонат, карбамат или расщепляемую ферментом аминокислотную последовательность.

[00181] В некоторых воплощениях линкер содержит сложный эфир, фосфат, оксим, ацеталь, пиррофосфат, полифосфат, дисульфид, сульфат, гидразид, имин, карбонат, карбамат или расщепляемую ферментом аминокислотную последовательность.

[00182] В некоторых воплощениях L содержит один или более спейсерных линкера. Спейсерные линкеры могут быть гидрофильными спейсерными линкерами, содержащими множество гидроксильных функциональных групп. Спейсер "L" может содержать любое стабильное расположение атомов. Спейсер содержит один или более L'. Каждый L' независимо выбран из группы, состоящей из амида, сложного эфира, мочевины, карбоната, карбамата, дисульфида, аминокислоты, амина, простого эфира, алкила, алкена, алкина, гетероалкила (например, полиэтиленгликоля), циклоалкила, арила, гетероциклоалкила, гетероарила, углевода, гликана, пептидогликана, полипептида или любой их комбинации. В некоторых воплощениях спейсер содержит любое одно или более из следующих звеньев: амид, сложный эфир, мочевина, карбонат, карбамат, дисульфид, аминокислота, амин, простой эфир, алкил, алкен, алкин, гетероалкил (например, PEG), циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероарил, углевод, гликан, пептидогликан, полипептид или любая их комбинация. В некоторых

воплощениях спейсер L или L' содержит усилитель растворимости или модулятор РК/PD (фармакокинетики/фармакодинамики) W. В некоторых воплощениях спейсер содержит гликозилированную аминокислоту. В некоторых воплощениях спейсер содержит один или более чем один моносахарид, дисахарид, полисахарид, гликан или пептидогликан. В некоторых воплощениях спейсер содержит высвобождаемую группировку (например, дисульфидную связь, сложный эфир или другие группировки, которые могут расщепляться *in vivo*). В некоторых воплощениях спейсер содержит одно или более чем одно звено, такое как этилен (например, полиэтилен), этиленгликоль (например, PEG), этаноламин, этилендиамин и тому подобное (например, пропиленгликоль, пропаноламин, пропилендиамин). В некоторых воплощениях спейсер содержит олигоэтилен, PEG, алкильную цепь, олигопептид, полипептид, жесткую функциональную группу, пептидогликан, олигопролин, олигопиперидин или любую их комбинацию. В некоторых воплощениях спейсер содержит олигоэтиленгликоль или PEG. Спейсер может содержать олигоэтиленгликоль. В некоторых воплощениях спейсер содержит PEG. В некоторых воплощениях спейсер содержит олигопептид или полипептид. В некоторых воплощениях спейсер содержит олигопептид. В некоторых воплощениях спейсер содержит полипептид. В некоторых воплощениях спейсер содержит пептидогликан. В некоторых воплощениях спейсер не содержит гликан. В некоторых воплощениях спейсер не содержит сахар. В некоторых воплощениях жесткая функциональная группа представляет собой олигопролин или олигопиперидин. В некоторых воплощениях жесткая функциональная группа представляет собой олигопролин. В некоторых воплощениях жесткая функциональная группа представляет собой олигопиперидин. В некоторых воплощениях жесткая функциональная группа представляет собой олигофенил. В некоторых воплощениях жесткая функциональная группа представляет собой олигоалкин. В некоторых воплощениях олигопролин или олигопиперидин имеет от примерно двух до примерно пятидесяти включительно, от примерно двух до примерно сорока, от примерно двух до примерно тридцати, от примерно двух до примерно двадцати, от примерно двух до примерно пятнадцати, от примерно двух до примерно десяти или примерно от двух до примерно шести повторяющихся звеньев (например, пролинов или пиперидинов).

[00183] В некоторых воплощениях соединение содержит группы W для улучшения свойств соединения. В некоторых воплощениях один или более G¹ заменены на W, при условии, что один или более G¹ не являются W. В некоторых воплощениях

один или более G^1 заменены на W, при условии, что один или более G^1 являются лигандами фолатного рецептора. В некоторых воплощениях линкер L содержит одну или более групп W. В некоторых воплощениях W содержит усилитель растворимости или модулятор PK/PD. В некоторых воплощениях W содержит полиэтиленгликоль (PEG), сахар, пептид или пептидогликан. В некоторых воплощениях W содержит PEG, сахар, пептид или пептидогликан для достижения лучшей растворимости и PK/PD свойств. В некоторых воплощениях W содержит один или более чем один моносахарид, дисахарид, пептид, пептидогликан и/или сывороточный альбумин. В некоторых воплощениях W содержит один или более чем один PEG, пептид, пептидогликан или сывороточный альбумин. В некоторых воплощениях W не содержит сахар. В некоторых воплощениях W не содержит моносахарид, дисахарид или полисахарид. В некоторых воплощениях W не содержит гликан. В некоторых воплощениях W содержит гликозилированную аминокислоту. В некоторых воплощениях W содержит гликозилатный цистеин. В некоторых воплощениях W содержит свободную карбоновую кислоту. В некоторых воплощениях W содержит PEG.

[00184] В некоторых воплощениях W содержит один или более чем один моносахарид, дисахарид, олигосахарид, полисахарид, пептид, пептидогликан, сывороточный альбумин, усилителя растворимости, модулятор PK/PD или их комбинацию. В некоторых воплощениях W модулирует фармакологические, фармакокинетические, фармакодинамические или физико-химические свойства. В некоторых воплощениях W способствует интернализации. В некоторых воплощениях W улучшает растворимость в воде. В некоторых воплощениях W увеличивает связывание с белками плазмы. В некоторых воплощениях W модулирует (например, снижает) экскрецию, элиминацию, метаболизм, стабильность (например, ферментативную стабильность, стабильность в плазме), распределение, токсичность или их комбинацию.

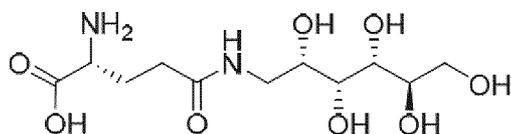
[00185] В некоторых воплощениях моносахарид, такой как найденный в W, существует в равновесии между его линейной и циклической формой. В некоторых воплощениях моносахарид является линейным. В некоторых воплощениях моносахарид является циклическим. В некоторых воплощениях моносахарид существует в виде D-изомера. В некоторых воплощениях моносахарид существует в виде L-изомера. В качестве неограничивающих примеров в некоторых воплощениях W содержит один или более моносахаридов, выбранных из следующих: рибоза, галактоза, манноза, глюкозофруктоза, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилмурамовая кислота или их

производные (например, циклические или линейные формы, метилированные производные, ацетилированные производные, фосфорилированные производные, аминированные производные, окисленные или восстановленные производные, D- или L-изомеры, изотопы, стереоизомеры, региоизомеры, таутомеры или их комбинации).

[00186] В некоторых воплощениях дисахарид, олигосахарид или полисахарид, которые могут быть расположены внутри W, содержат O-связь, N-связь, C-связь или их комбинацию. В некоторых воплощениях дисахарид, олигосахарид или полисахарид содержит гликозидную связь либо в альфа-, либо в бета-ориентации. В некоторых воплощениях W содержит олигосахарид, полисахарид или гликан (например, гликопротеин, гликопептид, гликолипид, гликоген, протеогликан, пептидогликан и тому подобное).

[00187] В некоторых воплощениях W содержит аминокислоту, пептид, полипептид или белок. В некоторых воплощениях аминокислота представляет собой природную аминокислоту (например, аланин (Ala), аргинин (Arg), аспарагин (Asn), аспарагиновую кислоту (Asp), цистеин (Cys), глутаминовую кислоту (Glu), глутамин (Gln), глицин (Gly), гистидин (His), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), серин (Ser), треонин (Thr), триптофан (Trp), тирозин (Tyr) и валин (Val)). Альтернативно, в некоторых воплощениях аминокислота представляет собой неприродную или модифицированную аминокислоту. W может содержать сахар или сахарное производное, ковалентно присоединенное к боковой цепи аминокислоты (например, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты).

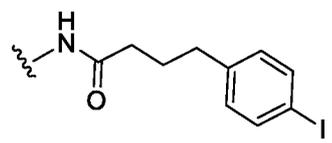
[00188] В некоторых воплощениях W содержит гликозилированную аминокислоту, такую как:



[00189] В некоторых воплощениях пептид или полипептид содержит множество аминокислот, природных и/или неприродных. В некоторых воплощениях пептид (или пептидогликан) содержит от примерно двух до примерно двадцати аминокислот. В некоторых воплощениях аминокислота, пептид, полипептид или белок (например, такой, как расположенный внутри или входящий в состав W) оказывает фармакологический или физико-химический эффект, который усиливает одно или более свойств соединения (например, модулирование растворимости, растворимость, размер,

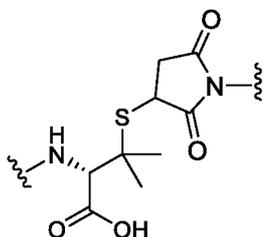
проницаемость, связывание с белком, связывание с мишенью, экскрецию, метаболизм, токсичность, распределение, период полувыведения и/или продолжительность действия). В некоторых воплощениях W представляет собой фармакокинетический модулятор. В некоторых воплощениях фармакокинетический модулятор представляет собой пептид или белок, который может модулировать (например, усиливать) связывание с белком. В некоторых воплощениях фармакокинетический модулятор усиливает связывание с белками плазмы. В некоторых воплощениях фармакокинетический модулятор снижает скорость элиминации, экскреции или метаболизма. В некоторых воплощениях фармакокинетический модулятор увеличивает продолжительность действия соединения.

[00190] В некоторых воплощениях линкер содержит альбуминовый лиганд.

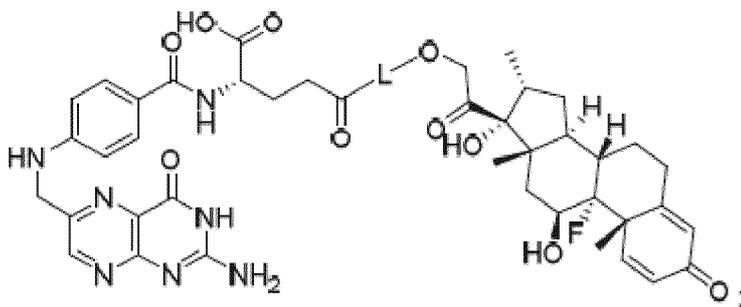


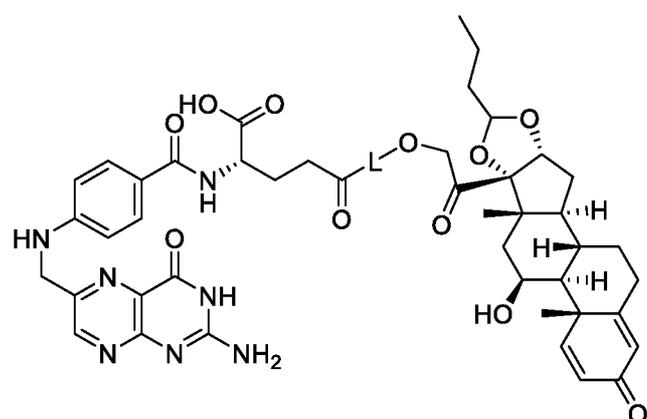
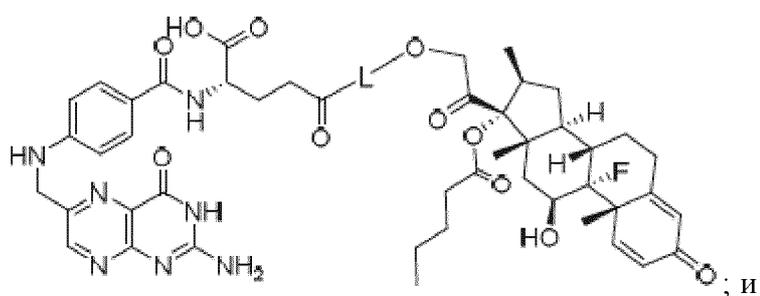
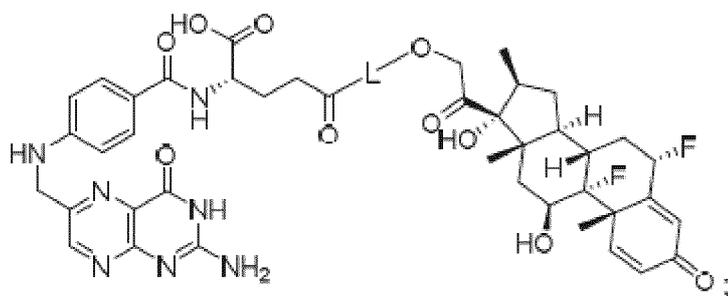
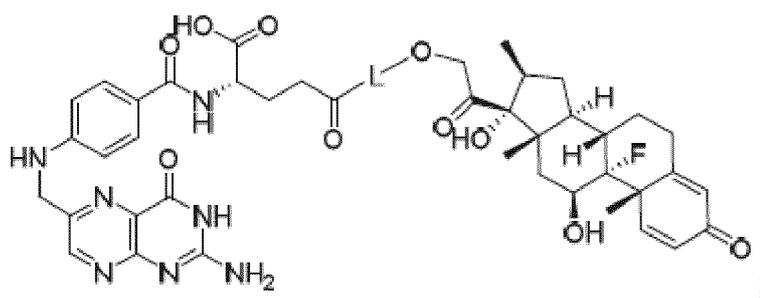
В некоторых воплощениях альбуминовый лиганд comprises

[00191] В некоторых воплощениях линкер содержит диметилцистеиновую группу. В некоторых воплощениях диметилцистеиновая группа связана с сукцинимидом с образованием:



[00192] Соединения формулы (I) включают соединения формул:





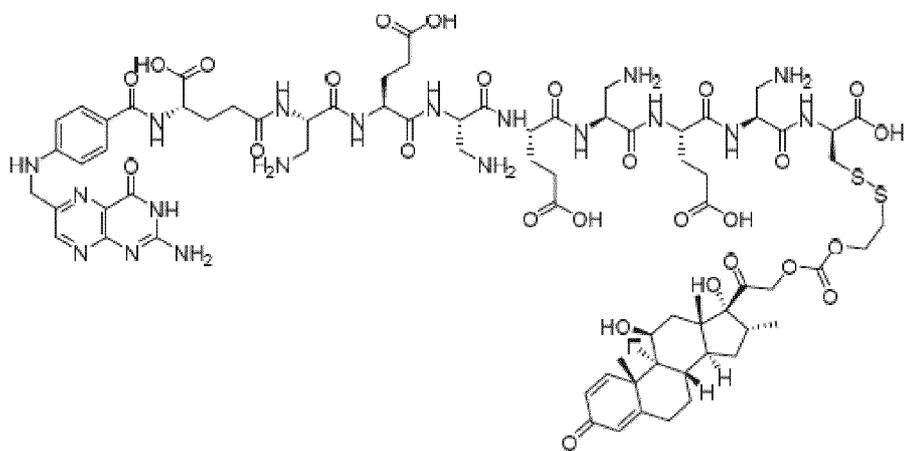
или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты, где стероид представляет собой дексаметазон, флуметазон, бетаметазон, бетаметазона-17-валерат и будесонид, соответственно. Хотя показано, что стероиды присоединены к L через гидроксильную группу α к карбонилу D-кольца, описанное и рассматриваемое здесь соединение стероидов может происходить из любой подходящей части стероида. Кроме того, специалистам в данной области техники будет понятно, что нацеленный на фолат лиганд и стероидные части соединений формулы (I) содержат хиральные центры. Предполагаются все диастереомеры описанных в настоящем

документе соединений, а также рацематы.

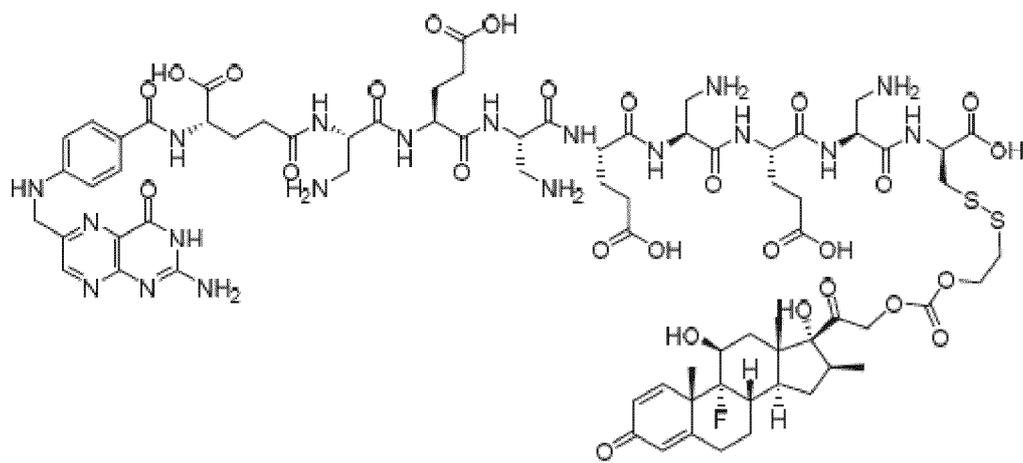
Репрезентативные Соединения

[00193] Соединения формулы (I) включают соединения формул:

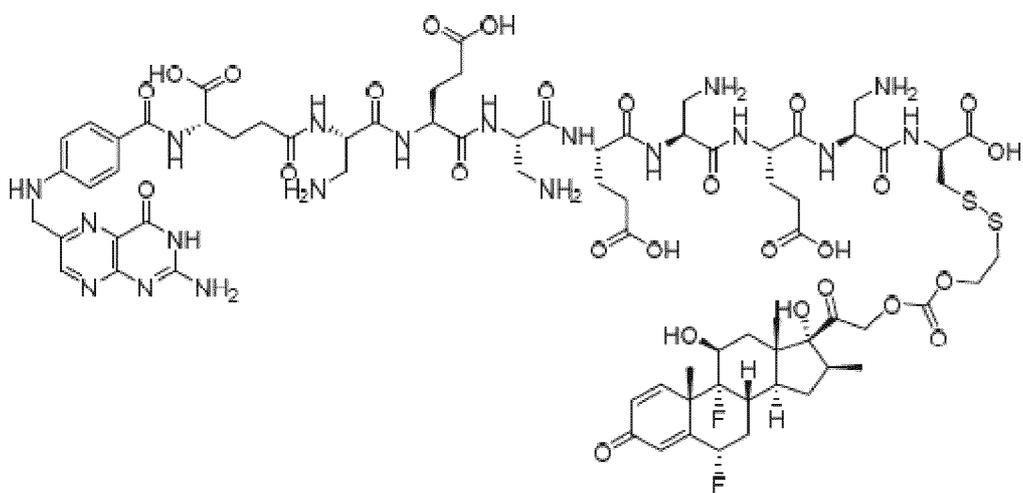
Соединение 101:



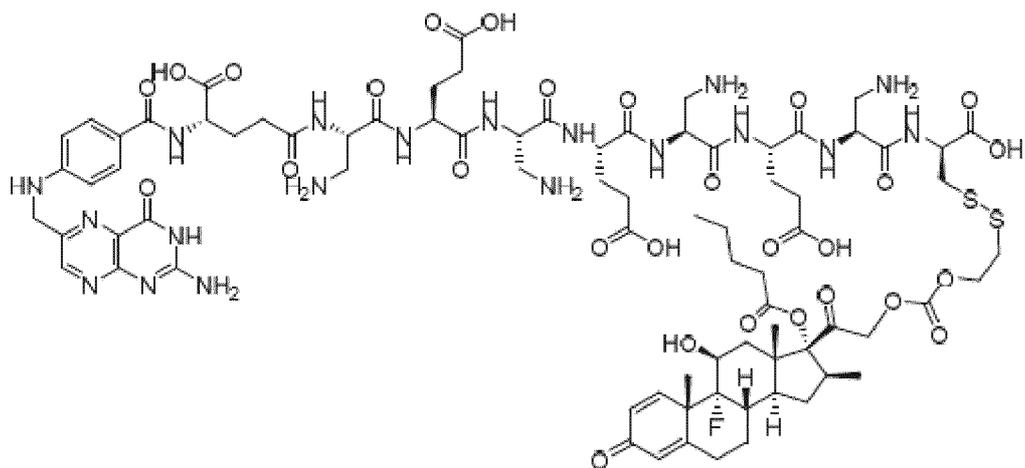
Соединение 102:



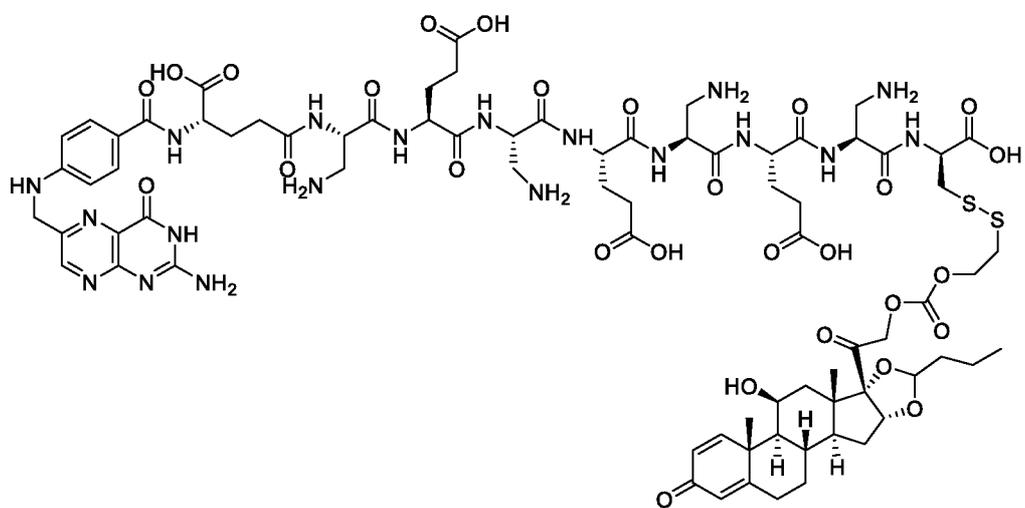
Соединение 103:



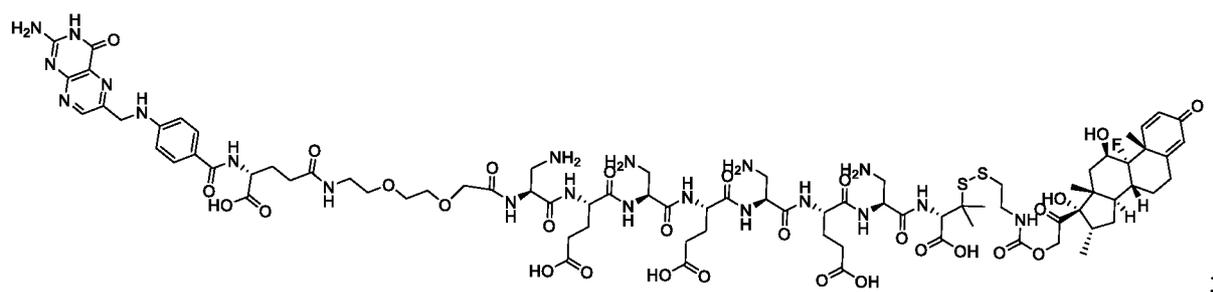
Соединение 104:



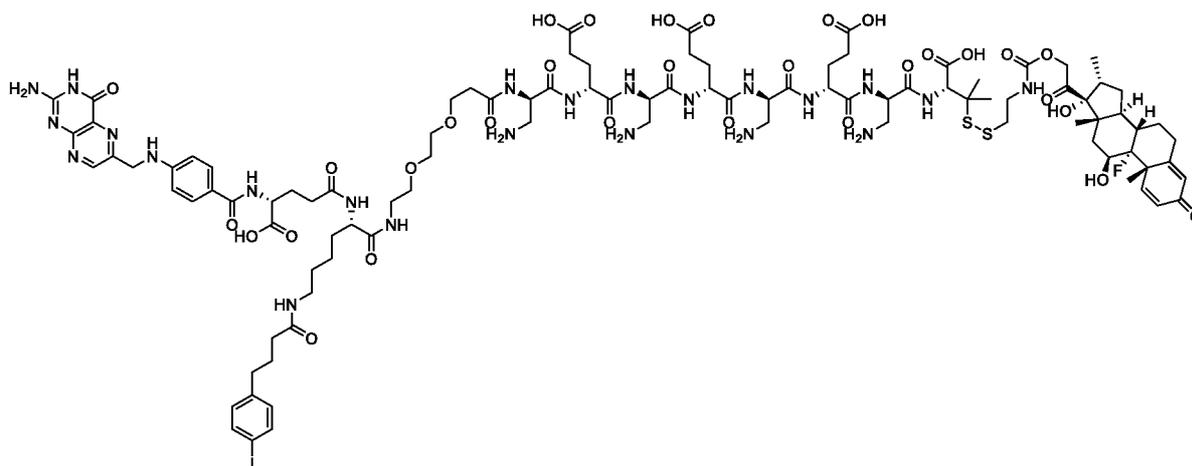
Соединение 105:



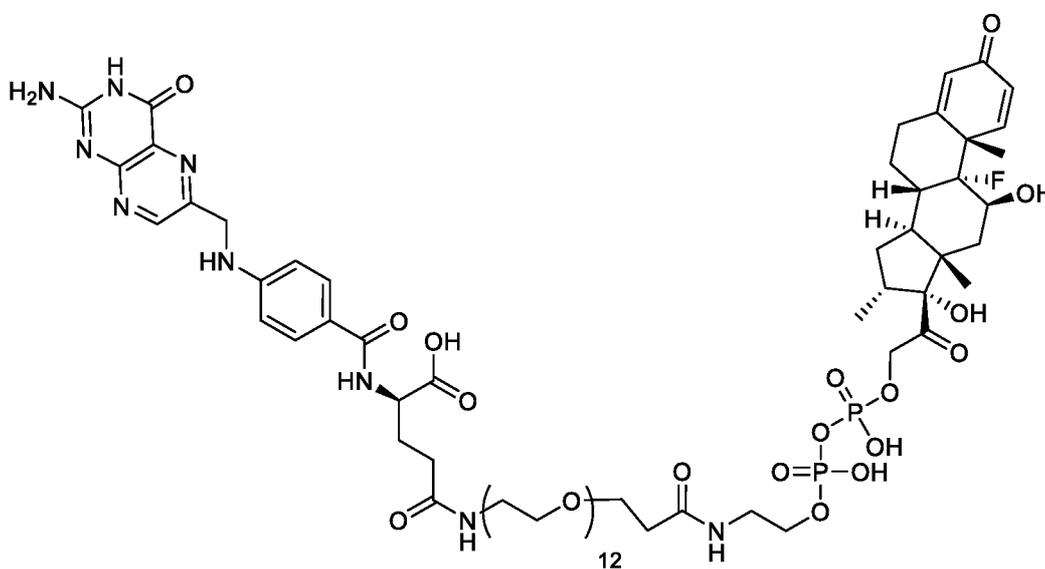
Соединение 106 (фолат-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):



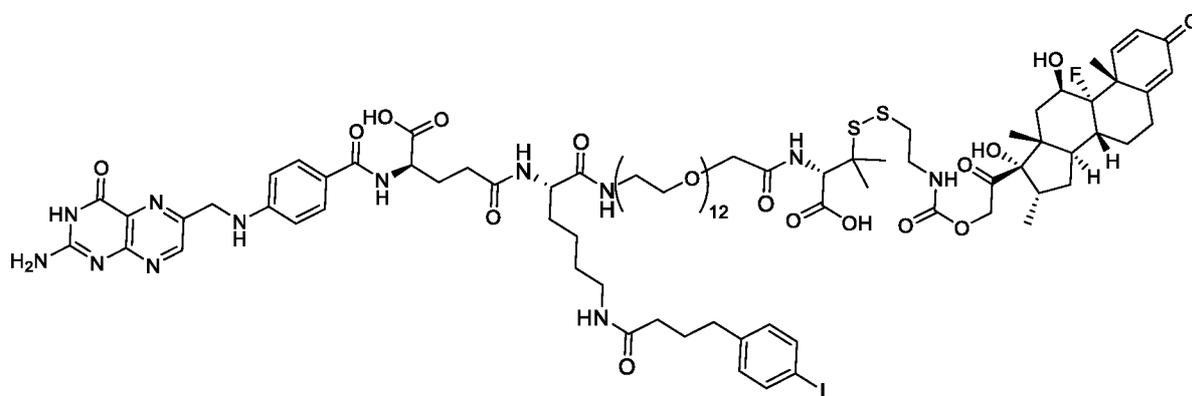
Соединение 107 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):



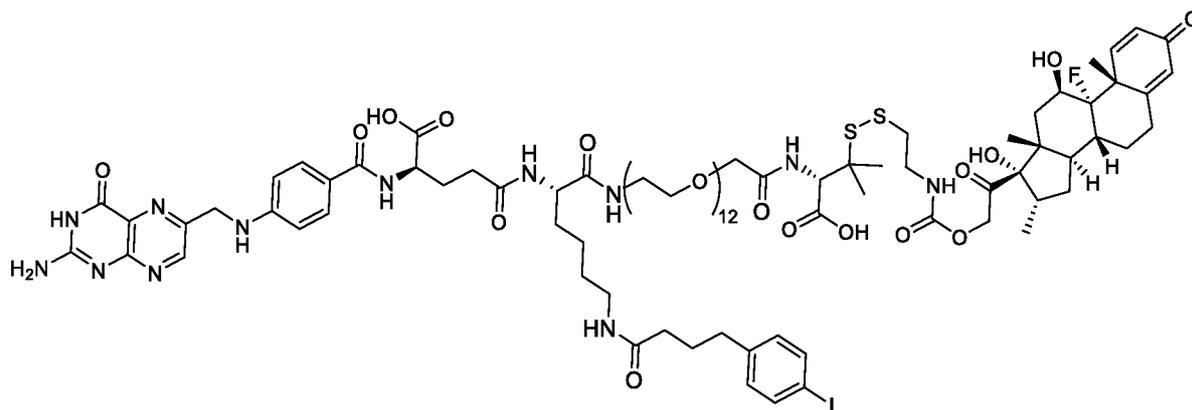
Соединение 108 (фолат-PEG12(CH₂)-пирофосфат-дексаметазон):



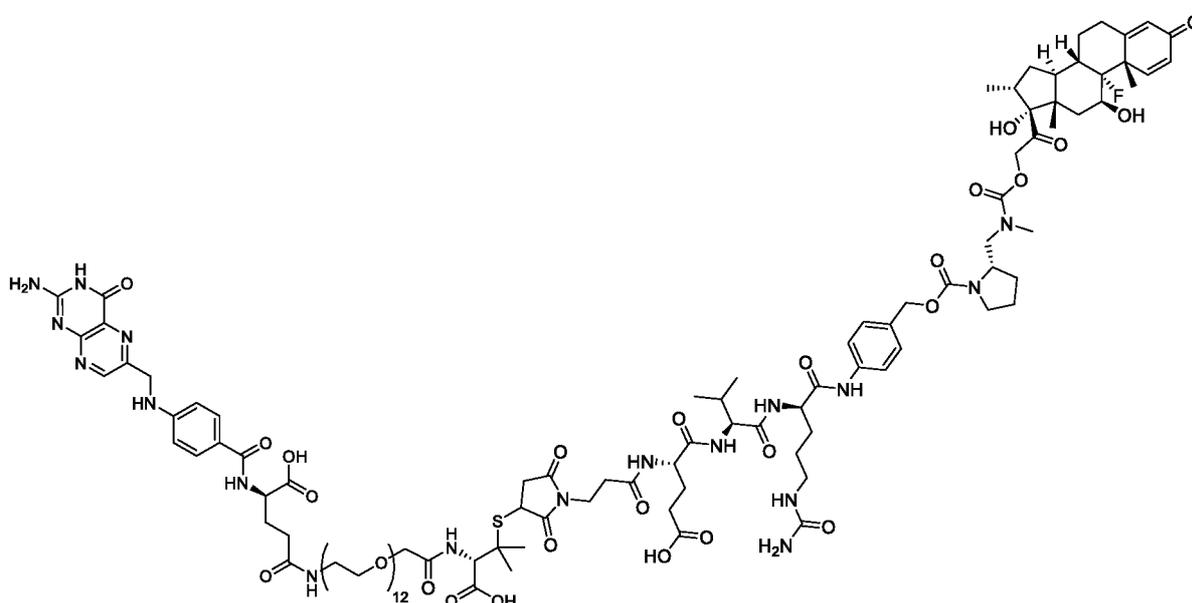
Соединение 109 (фолат-альбуминовая связь-PEG12(CH₂)-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):



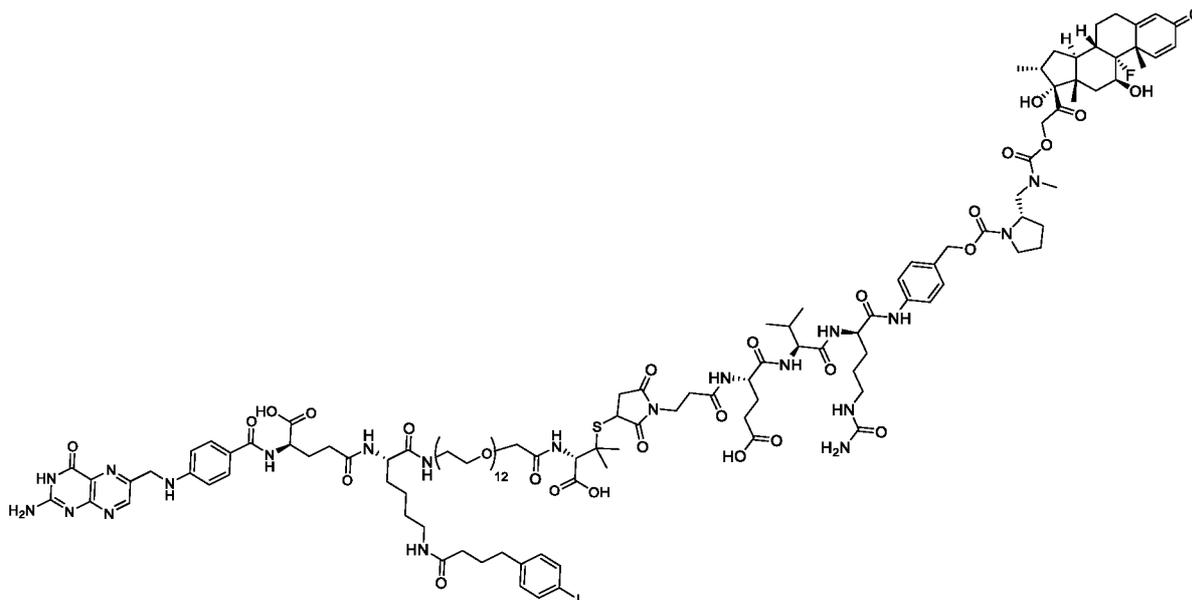
Соединение 110 (фолат-альбуминовая связь-PEG12(CH₂)-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):



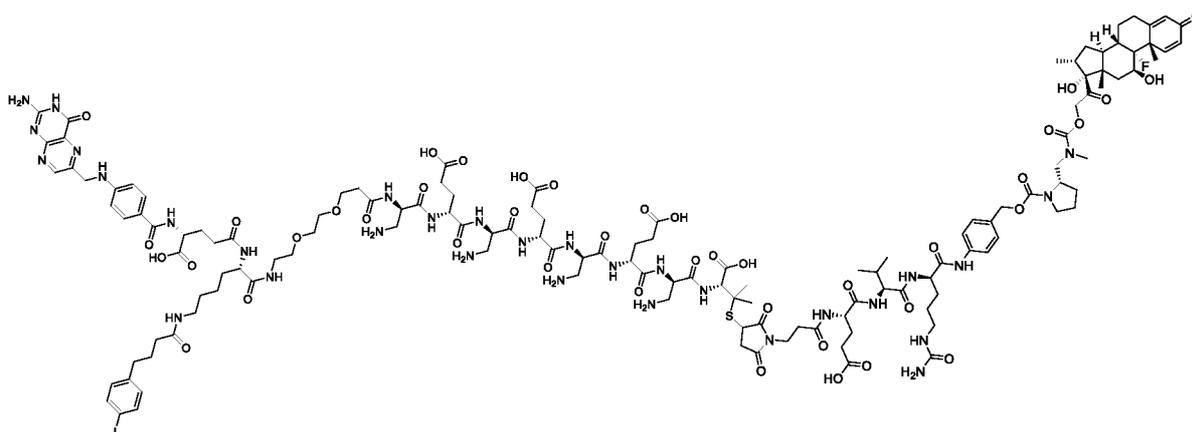
Соединение 111 (фолат-PEG12(CH₂)-диметилцистеин-малеимид-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):



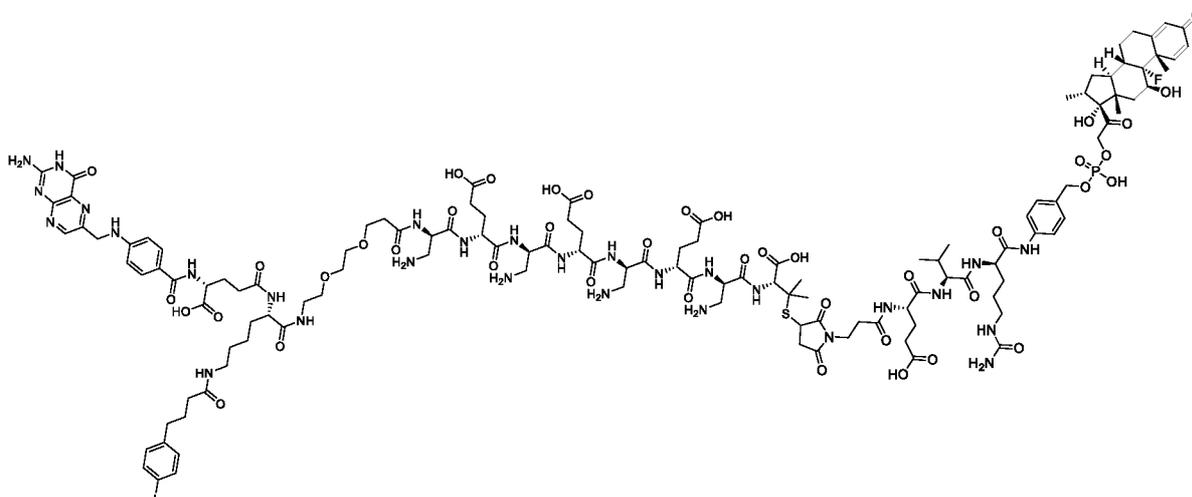
Соединение 112 (фолат-альбуминовая связь-PEG12(CH₂)-диметилцистеин-малеимид-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):



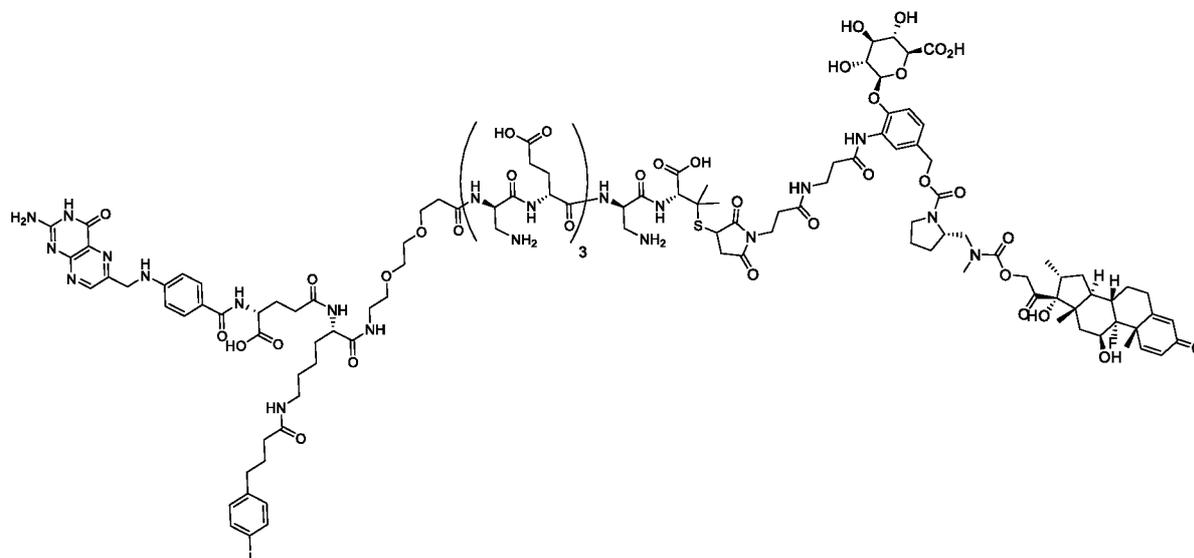
Соединение 113 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-малеимид-катепсин В-расщепляемый-(CH₂CH₂)-дикарбамат-дексаметазон):



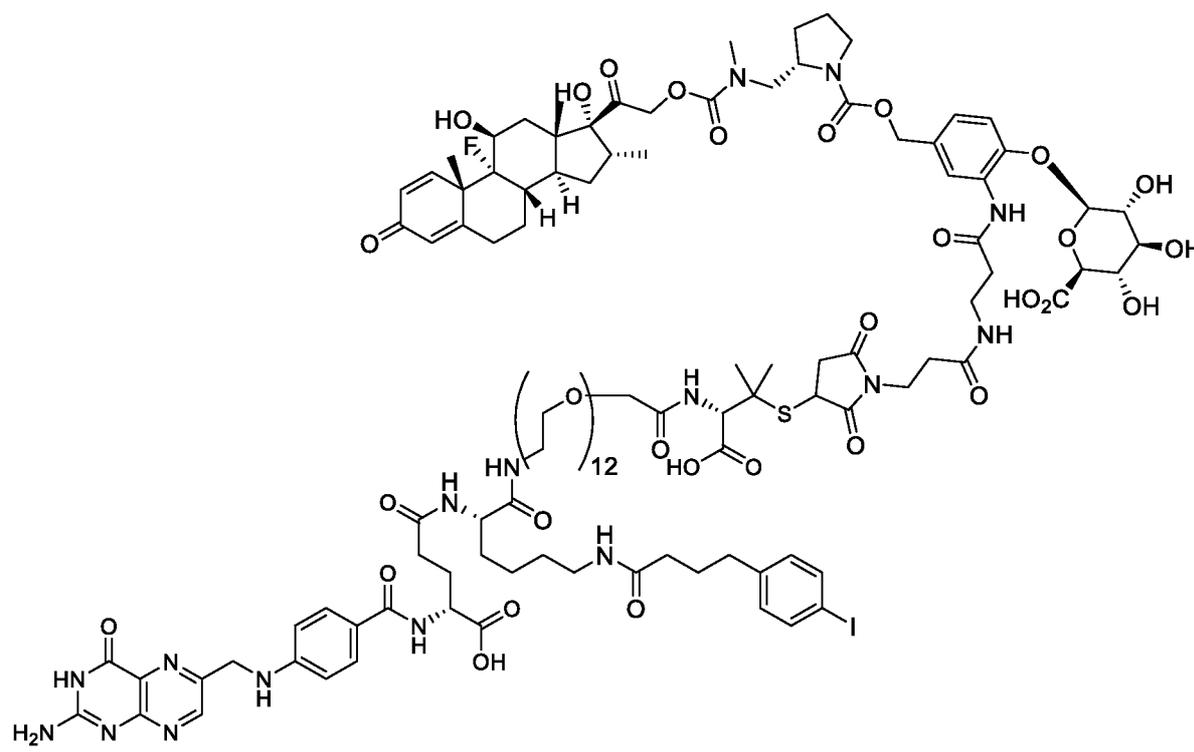
Соединение 114 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-малеимид-катепсин В-расщепляемый-фосфат-дексаметазон):



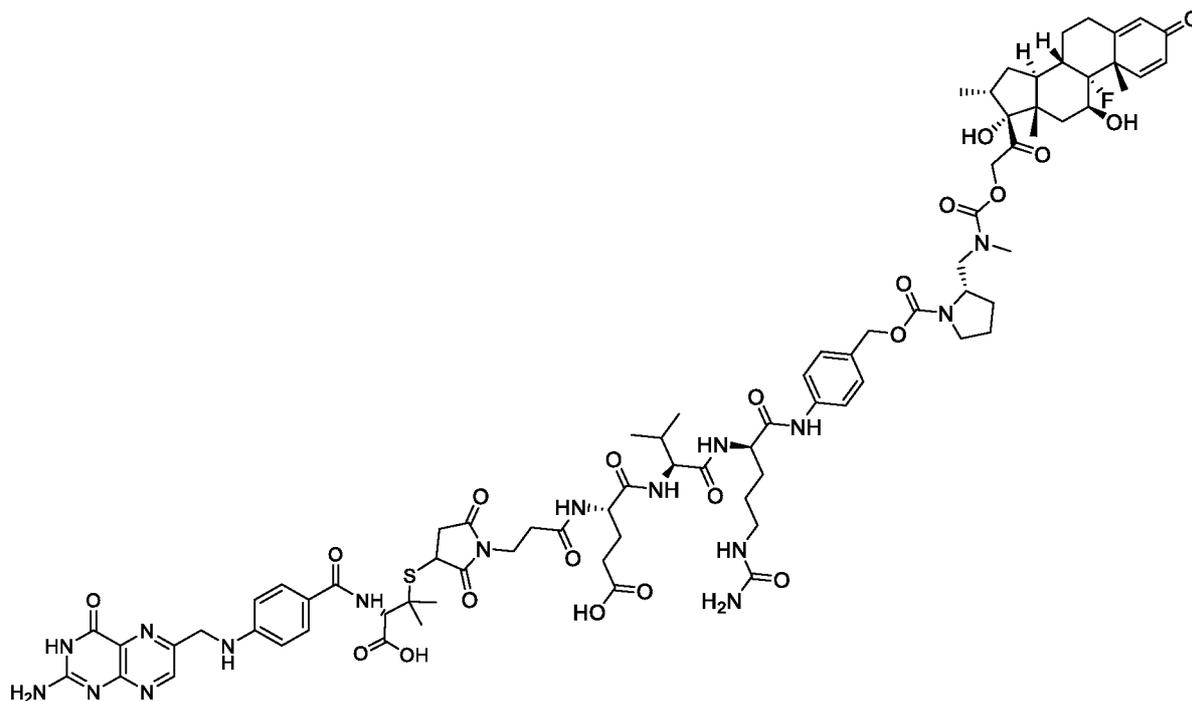
Соединение 115 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-малеимид-бета-глюкуронидаза-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):



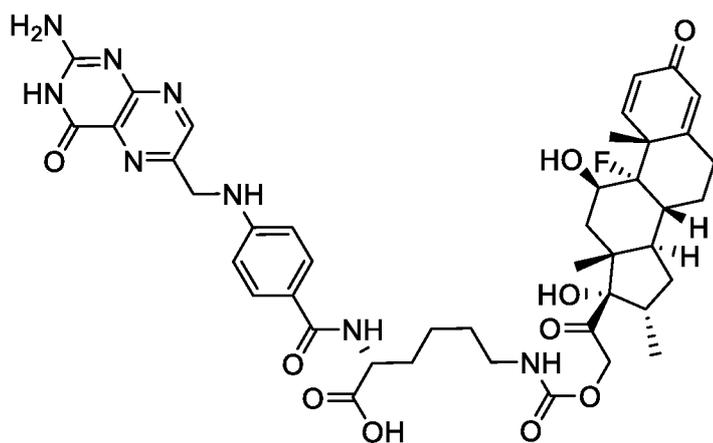
Соединение 116 (фолат-альбуминовая связь-PEG12(CH₂)-диметилцистеин-малеимид-бета-глюкуронидаза-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):



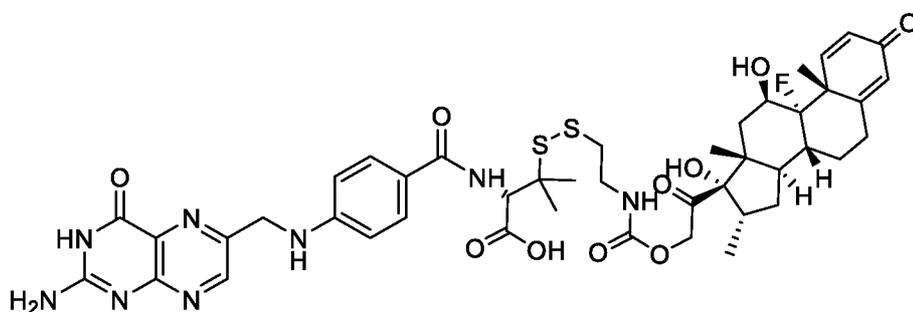
Соединение 117 (птероил-диметилцистеин-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):



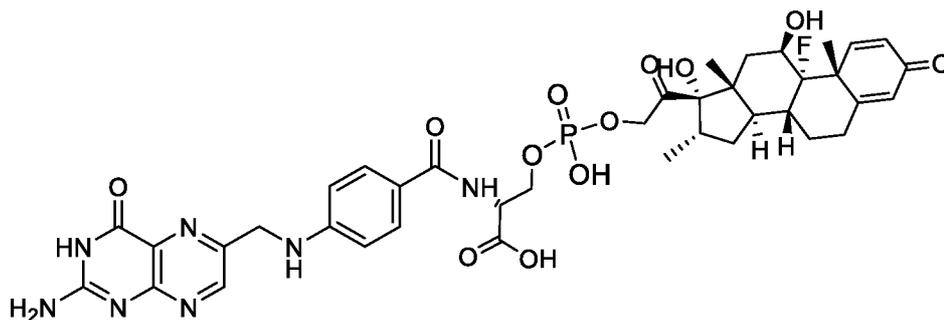
Соединение 118 (птероил-лизин-карбамат-дексаметазон):



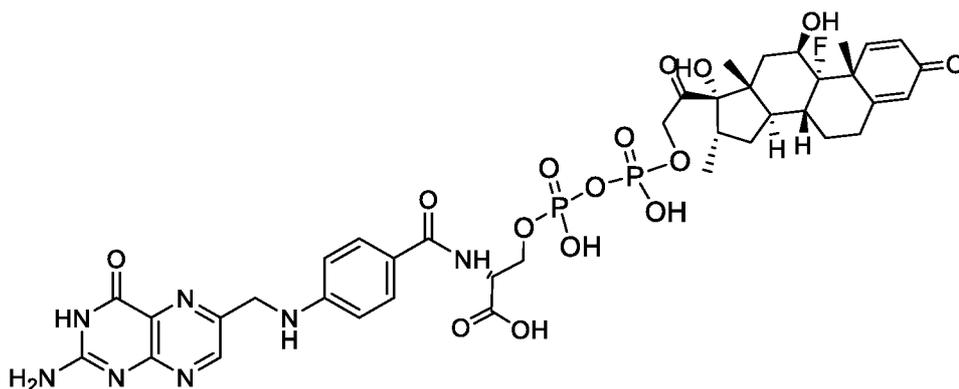
Соединение 119 (птероил-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):



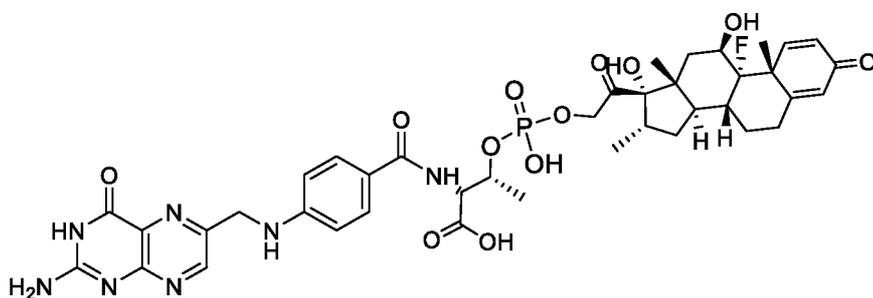
Соединение 120 (птероил-серин-фосфат-дексаметазон):



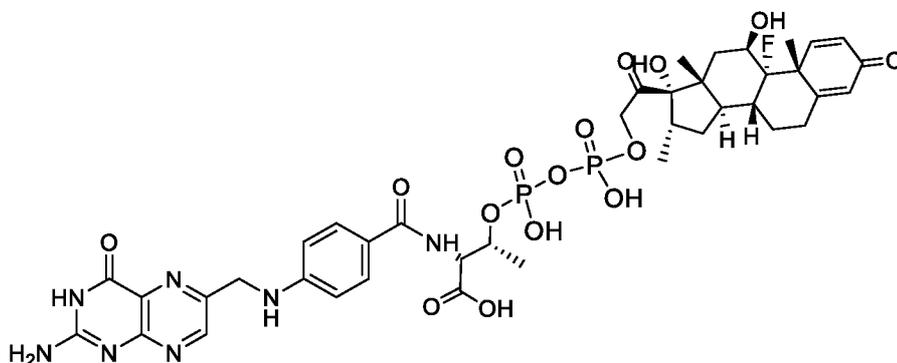
Соединение 121 (птероил-серин-пирофосфат-дексаметазон):



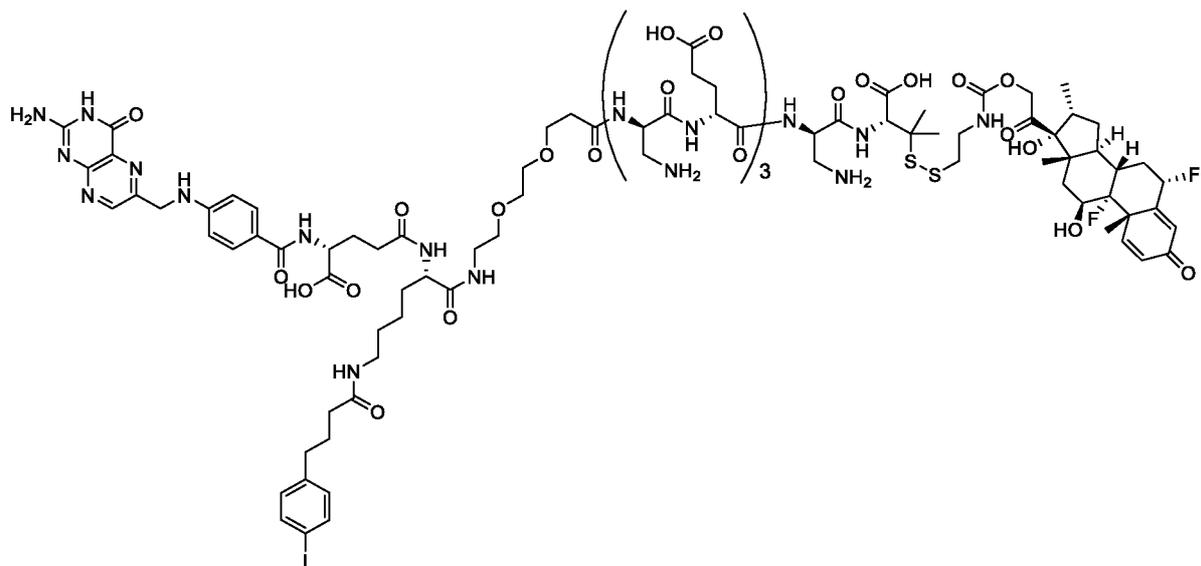
Соединение 122 (птероил-треонин-фосфат-дексаметазон):



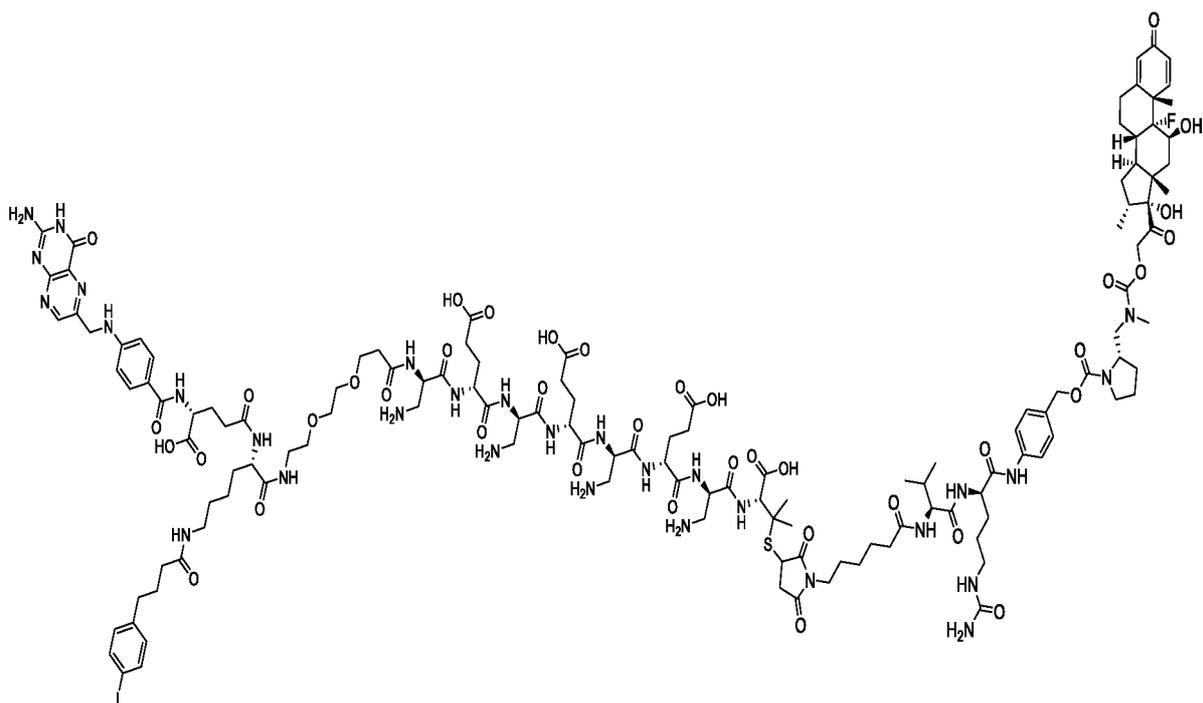
Соединение 123 (птероил-треонин-пирофосфат-дексаметазон):



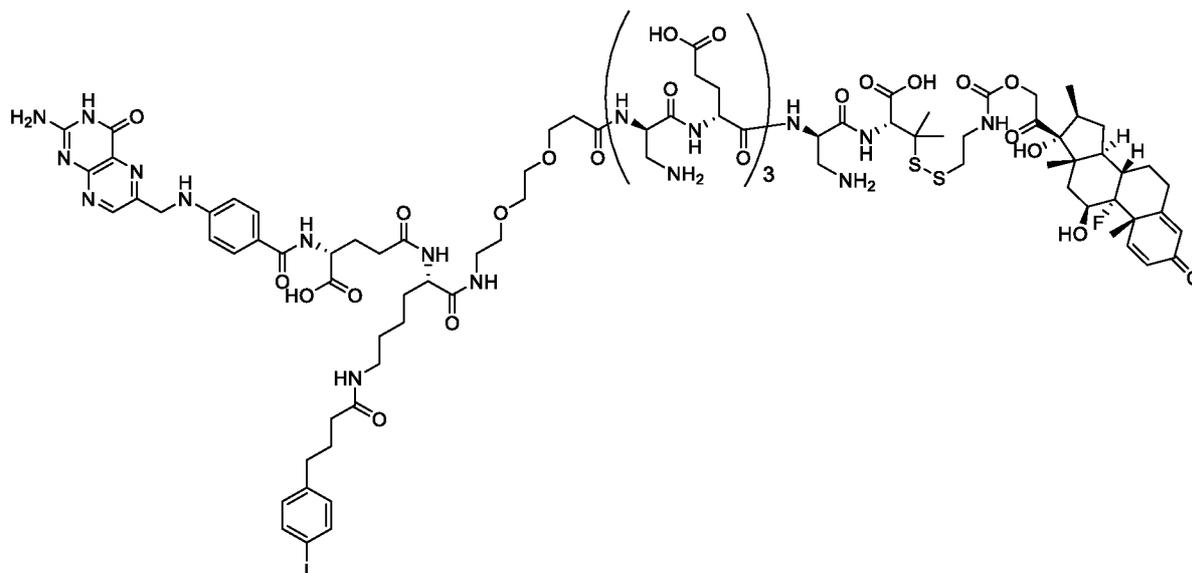
Соединение 124 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-флуметазон):



Соединение 125 (фол-алб-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-малеимид-(CH₂)₅-катеписин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазон):

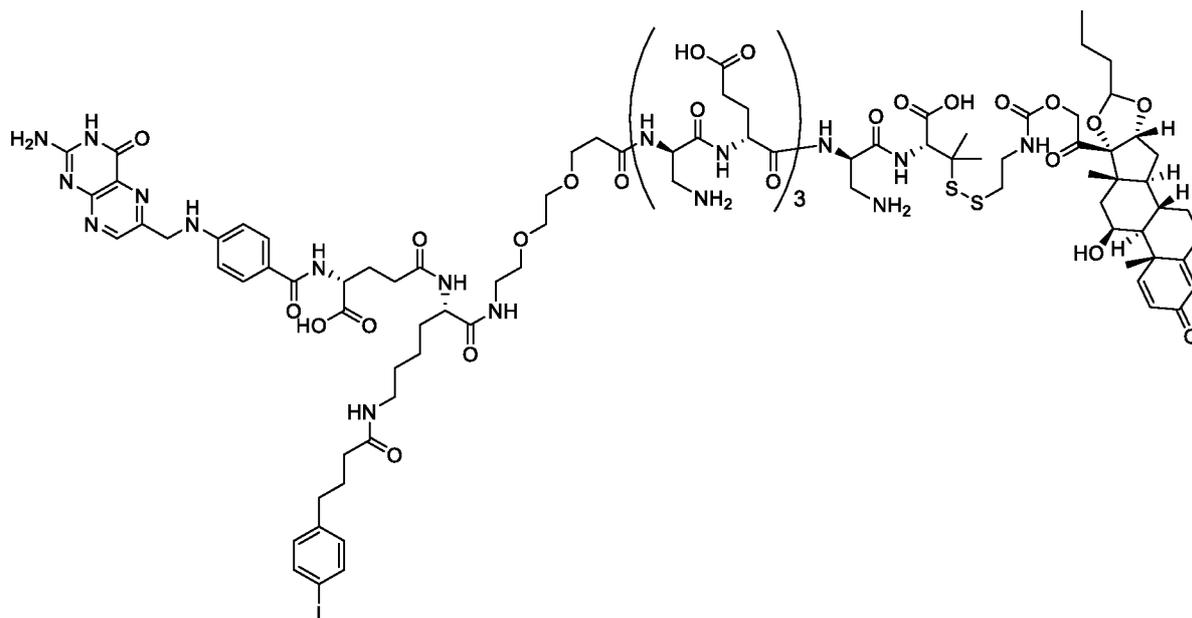


Соединение 126 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-бетаметазон):



и

Соединение 127 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-будесонид):



или их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы, пролекарства, сольваты или клатраты.

Фармацевтические композиции

[00194] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, как они описаны в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), и один или более фармацевтически приемлемых эксципиента. Эксципиенты представляют собой добавляемые к фармацевтическому составу вещества, которые не являются активными

ингредиентами. Класс эксципиентов включает разбавители (например, наполнители, используемые, среди прочего, для увеличения массы и улучшения однородности содержимого в таблетках, включая крахмалы, гидролизованные крахмалы, частично прежелатинизированные крахмалы); другие примеры разбавителей включают безводную лактозу, моногидрат лактозы и сахарные спирты, такие как сорбит, ксилит и маннит). Такие композиции могут быть специально приготовлены для введения одним или более путями, включая, но не ограничиваясь ими, трансбуккальный, кожный, наочный, эпидуральный, инфузионный, ингаляционный, внутриартериальный, внутрисердечный, интрацеребровентрикулярный, внутриможный, внутримышечный, интраназальный, внутриглазной, внутрибрюшинный, интраспинальный, интратекальный, внутривенный, пероральный, парентеральный, легочный, ректальный через клизму или суппозиторий, подкожный, субдермальный, подъязычный, чрескожный и через слизистую оболочку. Кроме того, введение можно осуществлять с помощью капсулы, капель, пен, геля, жевательной резинки, инъекции, жидкости, пластыря, пилюли, пористого мешочка, порошка, таблетки или других подходящих средств введения.

[00195] Также в настоящем документе предполагаются фармацевтические композиции, содержащие любое описанное в настоящем документе соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, который является частью наночастицы, липосомального или экзосомального препарата.

[00196] Фармацевтические эксципиенты обычно не придают составу никакой фармакологической активности, хотя они обеспечивают химическую и/или биологическую стабильность и характеристики высвобождения. Примеры подходящих составов можно найти, например, в документе Remington, The Science And Practice of Pharmacy, 20th Edition (Gennaro, A.R., главный редактор), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, который полностью включен путем ссылки.

[00197] В раскрытых в настоящем документе композициях можно использовать любой подходящий фармацевтически приемлемый эксципиент. Подходящие эксципиенты включают любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты, которые являются физиологически совместимыми.

[00198] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция пригодна для парентерального введения. Альтернативно, фармацевтическая композиция

пригодна для внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, подъязычного или перорального введения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой стерильный водный раствор или дисперсию, или стерильный порошок для приготовления стерильных растворов или дисперсий для немедленных инъекций. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или агенты несовместимы с активным соединением, предполагается их использование в раскрытых в настоящем документе фармацевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

[00199] Фармацевтические композиции могут быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть приготовлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[00200] В некоторых случаях в фармацевтические композиции могут быть включены изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия в композиции. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций можно обеспечить путем включения в композицию замедляющего всасывание агента, например моностеаратных солей и желатина. Кроме того, описанные в настоящем документе соединения могут быть приготовлены в составе с высвобождением в течение времени, например в композиции, которая включает полимер с медленным высвобождением. Активные соединения могут быть приготовлены с носителями, которые защитят соединение от быстрого высвобождения, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир, полимолочная кислота и сополимеры полимолочной и полигликолевой кислот (PLG). Многие способы

приготовления таких составов известны специалистам в данной области техники.

[00201] Также в настоящем документе рассматриваются пероральные формы введения. Фармацевтические композиции можно вводить перорально в виде капсулы (твердой или мягкой), таблетки (с пленочным покрытием, энтеросолюбильным покрытием или без покрытия), порошка или гранул (с покрытием или без покрытия) или жидкости (раствора или суспензии). Композиции могут быть легко приготовлены любым из способов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтические композиции могут включать одно или более чем одно из подходящих вспомогательных средств или эксципиентов, включая наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, разбавители, агенты, повышающие текучесть, буферные вещества, увлажняющие вещества, консерванты, красители, подсластители, корригенты и фармацевтически совместимые носители.

[00202] Для каждого из перечисленных воплощений соединения можно вводить посредством множества лекарственных форм, известных в данной области техники. Рассматриваются любые биологически приемлемые лекарственные формы, известные специалистам в данной области техники, и их комбинации. Примеры таких лекарственных форм включают, без ограничения, жевательные таблетки, быстрорастворимые таблетки, шипучие таблетки, восстанавливаемые порошки, эликсиры, жидкости, растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, многослойные таблетки, двухслойные таблетки, капсулы, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, каплеты, пастилки, жевательные пастилки, шарики, порошки, жевательную резинку, гранулы, частицы, микрочастицы, диспергируемые гранулы, облатки, спринцевания, суппозитории, кремы, средства для местного применения, ингаляторы, аэрозольные ингаляторы, пластыри, ингаляторы с частицами, имплантаты, депо имплантаты, препараты для приема внутрь, инъекции (включая подкожные, внутримышечные, внутривенные и внутрикожные), инфузии и их комбинации.

[00203] Другие соединения, которые могут быть включены в виде примеси, представляют собой, например, инертные с медицинской точки зрения ингредиенты (например, твердый и жидкий разбавитель), такие как лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, крахмал или фосфат кальция для таблеток или капсул, оливковое масло или этилолеат для мягких капсул и вода или растительное масло для суспензий или эмульсий; смазывающие вещества, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; гелеобразователи, такие

как коллоидные глины; загустители, такие как трагакантовая камедь или альгинат натрия; связующие вещества, такие как крахмалы, арабийские камеди, желатин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или крахмалгликолят натрия; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие вещества, такие как лецитин, полисорбаты или лаурилсульфаты; и другие терапевтически приемлемые вспомогательные ингредиенты, такие как увлажнители, консерванты, буферы и антиоксиданты, которые являются известными добавками для таких составов.

[00204] Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии, растворы или суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом. Суспензии и эмульсии могут содержать носитель, например натуральную смолу, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

[00205] Количество активного соединения в композиции в соответствии с различными воплощениями может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол, масса тела, история болезни, факторы риска, предрасположенность к заболеванию, путь введения и предшествующий режим лечения (например, возможные взаимодействия с другими лекарствами). Режимы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени или дозу можно пропорциональным образом уменьшить или увеличить в зависимости от острой необходимости в данной ситуации. Желательно обеспечить терапевтически эффективное количество, и это количество является достаточным для обеспечения терапевтического эффекта у субъекта, имеющего воспаление, такое как воспаление, связанное с заболеванием или расстройством, или профилактического эффекта у субъекта с риском развития воспаления, связанного с заболеванием или расстройством.

[00206] Используемая в настоящем документе “единичная лекарственная форма” относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для подвергаемых лечению субъектов, являющихся млекопитающими; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Требования к единичным лекарственным

формам для использования с раскрытыми здесь способами диктуются и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, а также ограничений, присущих в области приготовления смесей такого активного соединения для лечения чувствительных к этому индивидуумов. При терапевтическом применении для лечения состояний у млекопитающих (например, людей), для которых эффективны соединения в соответствии с различными описанными в настоящем документе воплощениями или соответствующая им фармацевтическая композиция, соединения в соответствии с различными описанными в настоящем документе воплощениями можно вводить в эффективном количестве.

[00207] Дозу можно вводить один, два или три раза в сутки, хотя возможны более частые интервалы дозирования. Дозу можно вводить каждые сутки, каждые 2 суток, каждые 3 суток, каждые 4 суток, каждые 5 суток, каждые 6 суток и/или каждые 7 суток (один раз в неделю). В одном воплощении дозу можно вводить ежедневно в течение 30 дней включительно, предпочтительно в течение 7-10 дней. В другом воплощении дозу можно вводить два раза в сутки в течение 10 дней. Если пациенту требуется лечение хронического заболевания или состояния, то дозу можно вводить до тех пор, пока сохраняются признаки и/или симптомы. Пациенту может потребоваться “поддерживающее лечение”, когда пациент получает дозы каждые сутки в течение месяцев, лет или пожизненно. Кроме того, раскрытые в настоящем документе композиции могут оказывать профилактический эффект в отношении повторяющихся симптомов. Например, дозу можно вводить один или два раза в сутки для предотвращения появления симптомов у пациентов из группы риска, особенно у бессимптомных пациентов.

[00208] Описанные в настоящем документе композиции можно вводить любым из следующих путей: трансбуккальный, накожный, эпидуральный, инфузионный, ингаляционный, внутриартериальный, внутрисердечный, интрацеребровентрикулярный, внутрикожный, внутримышечный, интраназальный, внутриглазной, внутрибрюшинный, интраспинальный, интратекальный, внутривенный, пероральный, парентеральный, легочный, ректальный через клизму или суппозиторий, подкожный, субдермальный, подъязычный, чрескожный и через слизистую оболочку. Предпочтительными путями введения являются трансбуккальный и пероральный. Введение может быть локальным, когда композицию вводят непосредственно, рядом, в

области, недалеко от, в месте, около или поблизости от места(ов) заболевания, например воспаления, или системным, когда композицию дают пациенту и она проходит через организм в широком смысле, тем самым достигая мест(а) заболевания. Локальное введение может представлять собой введение в клетку, ткань, орган и/или систему органов, которые охвачены и/или поражены заболеванием, и/или где признаки и/или симптомы заболевания активны или вероятно появятся. Введение может быть местным с местным эффектом; композицию наносят непосредственно там, где требуется ее действие. Введение может быть энтеральным, при этом желаемый эффект является системным (нелокальным), композицию дают через желудочно-кишечный тракт. Введение может быть парентеральным, когда желаемый эффект является системным, композицию вводят другими путями, отличными от желудочно-кишечного тракта.

[00209] Также предполагаются композиции, содержащие терапевтически эффективное количество одного или более соединений в соответствии с различными описанными в настоящем документе воплощениями (например, соединения формулы (I)). Композиции полезны в способе лечения воспаления у субъекта, включающем введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения. Терапевтически эффективное количество может обеспечить профилактический или терапевтический эффект. Воспаление можно лечить с уменьшением или устранением неблагоприятных эффектов по сравнению с тем, когда стероид вводят без связи с нацеленным на фолат лигандом. Неблагоприятные эффекты стероидов, таких как те, которые вводят системно, включают задержку натрия (соли) и жидкости, увеличение веса, отек, высокое кровяное давление, мышечную слабость, медленное заживление ран и тому подобное.

Способы лечения

[00210] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления у нуждающегося в этом индивидуума, включающие введение индивидууму терапевтически эффективного количества одного или более чем одного раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00211] В некоторых воплощениях воспаление связано с болезнью Крона, волчанкой, воспалительным заболеванием кишечника (IBS), болезнью Аддисона, болезнью Грейвса, синдромом Шегрена, глютеновой болезнью, тиреоидитом Хашимото, тяжелой псевдопаралитической миастенией, аутоиммунным васкулитом, реактивным

артритом, псориазическим артритом, злокачественной анемией, неспецифическим язвенным колитом, ревматоидным артритом, диабетом 1 типа, рассеянным склерозом или фиброзным заболеванием, болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировой болезнью печени, астмой, остеопорозом, саркоидозом, ишемически-реперфузионным повреждением, протезным остеолитом, гломерулонефритом, склеродермией, псориазом, аутоиммунным миокардитом, повреждением спинного мозга, центральной нервной системой, вирусной инфекцией, гриппом, коронавирусной инфекцией, синдромом цитокинового шторма, повреждением кости, воспалительным заболеванием головного мозга, атеросклерозом, раком или опухолью.

[00212] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы смещения макрофагов от M1 к M2 у нуждающегося в этом индивидуума, включающие введение индивидууму терапевтически эффективного количества одного или более чем одного раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00213] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечена поляризация макрофагов от M1 до M2, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. Профили макрофагов M1 и M2 можно использовать для определения дозировки, контроля эффективности лечения (в том числе терапевтического и профилактического) и корректировки планов лечения. Для определения уровней макрофагов M1 можно оценивать CD86, тогда как для определения уровней макрофагов M2 можно оценивать CD206.

[00214] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечена поляризация ткане-резидентных макрофагов (TRM), известных под другими названиями от M1 до M2, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. Специалистам в данной области техники понятно, что в зависимости от того, в каких органах они находятся, некоторые TRM имеют определенные названия, такие как альвеолярные макрофаги (AM) (легкие), микроглия (головной мозг), клетки Купффера (печень), почечные макрофаги (почки) и

остеокласты (скелетная система).

[00215] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспалительного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях воспалительное расстройство представляет собой болезнь Крона, волчанку, воспалительное заболевание кишечника (IBS), болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, глютенную болезнь, тиреоидит Хашимото, тяжелую псевдопаралитическую миастению, аутоиммунный васкулит, реактивный артрит, псориаз, злокачественную анемию, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, рассеянный склероз или фиброзное заболевание, болезнь “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировую болезнь печени, астму, остеопороз, саркоидоз, ишемически-реперфузионное повреждение, протезный остеолиз, гломерулонефрит, склеродермию, псориаз, аутоиммунный миокардит, повреждение спинного мозга, воспалительное расстройство центральной нервной системы, вирусную инфекцию, грипп, коронавирусную инфекцию, синдром цитокинового шторма, повреждение кости, воспалительное заболевание головного мозга, атеросклероз, рак или опухоль.

[00216] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным заболеванием, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или фармацевтической композиции, содержащей одно или более чем одно раскрытое в настоящем описании соединение.

[00217] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным заболеванием, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из будесонида, флуорокортизона, беклометазона, флутиказона, мометазона, циклезонида, кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидрокси-прегненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В

некоторых воплощениях аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Крона, волчанку, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, глютеновую болезнь, тиреоидит Хашимото, тяжелую псевдопаралитическую миастению, аутоиммунный васкулит, реактивный артрит, псориазный артрит, злокачественную анемию, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, рассеянный склероз, астму, остеопороз, саркоидоз, гломерулонефрит, склеродермию, псориаз или аутоиммунный миокардит.

[00218] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Крона, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00219] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Крона, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, будесонида, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00220] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с волчанкой, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00221] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с волчанкой, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00222] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, у

нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00223] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, гидрокортизона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00224] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Аддисона, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00225] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Аддисона, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, гидрокортизона, флудрокортизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00226] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Грейвса, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00227] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью Грейвса, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида,

преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00228] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с синдромом Шегрена, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00229] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с синдромом Шегрена, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00230] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с глютеновой болезнью, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00231] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с глютеновой болезнью, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00232] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с тиреоидитом Хашимото, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00233] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с тиреоидитом Хашимото, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного

количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00234] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с тяжелой псевдопаралитической миастенией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00235] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с тяжелой псевдопаралитической миастенией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00236] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным васкулитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00237] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным васкулитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00238] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с реактивным артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00239] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с реактивным артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00240] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с псориатическим артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00241] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с псориатическим артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00242] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с злокачественной анемией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00243] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с злокачественной анемией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00244] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с неспецифическим язвенным колитом, у

нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00245] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с неспецифическим язвенным колитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00246] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с ревматоидным артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00247] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с ревматоидным артритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00248] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с диабетом 1 типа, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00249] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с диабетом 1 типа, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании

фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00250] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с рассеянным склерозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00251] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с рассеянным склерозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00252] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с астмой, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00253] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с астмой, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из триамцинолона, флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00254] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с остеопорозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00255] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с остеопорозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00256] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с саркоидозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00257] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с саркоидозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00258] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с гломерулонефритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00259] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с гломерулонефритом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, будесонида, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00260] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным миокардитом, у

нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00261] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с аутоиммунным миокардитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00262] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с фиброзным заболеванием (например, фиброзным заболеванием, которое является результатом воспаления), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00263] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с фиброзным заболеванием (например, фиброзным заболеванием, которое является результатом воспаления), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или фармацевтической композиции, содержащей одно или более чем одно раскрытое в настоящем описании соединение, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, и преднизона.

[00264] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00265] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании

соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00266] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с жировой болезнью печени, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00267] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с жировой болезнью печени, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00268] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с ишемически-реперфузионным повреждением, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00269] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с ишемически-реперфузионным повреждением, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00270] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с протезным остеолитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем

описании фармацевтической композиции.

[00271] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с протезным остеолитом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00272] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с склеродермией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или фармацевтической композиции, содержащей одно или более чем одно раскрытое в настоящем описании соединение.

[00273] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с склеродермией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00274] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с псориазом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00275] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с псориазом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, гидрокортизона-17-валерата, дифлоразона, мепреднизона, галобетакола, тиксокортола,

амцинонида, дезонида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида, хальцинонида, беклометазона и галометазона.

[00276] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с повреждением спинного мозга, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00277] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с повреждением спинного мозга, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00278] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления центральной нервной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00279] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления центральной нервной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00280] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с вирусной инфекцией, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00281] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с вирусной инфекцией, у нуждающегося в этом

субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00282] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с гриппом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00283] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с гриппом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00284] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00285] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, и преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00286] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с синдромом цитокинового шторма, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой

в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00287] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с синдромом цитокинового шторма, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00288] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с повреждением кости, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00289] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с повреждением кости, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидроксипрегненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00290] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием головного мозга, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00291] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с воспалительным заболеванием головного мозга, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00292] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с атеросклерозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00293] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с атеросклерозом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из флутиказона, будесонида, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00294] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с опухолью, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00295] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с опухолью, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00296] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с раком, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции.

[00297] В настоящем описании в некоторых воплощениях раскрыты способы лечения воспаления, связанного с раком, у нуждающегося в этом субъекта,

включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества раскрытого в настоящем описании соединения или раскрытой в настоящем описании фармацевтической композиции, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

[00298] В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое может лечить или облегчать заболевание, признаки или симптомы заболевания при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению. Однако следует понимать, что общее суточное использование описанных в настоящем документе соединений и композиций может быть определено лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая состояние, подлежащее лечению, и тяжесть состояния; активность конкретного используемого соединения; конкретная используемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные научному работнику, ветеринару, врачу-лечебнику или другому клиницисту. Также понятно, что терапевтически эффективное количество может быть выбрано с учетом какой-либо токсичности или других нежелательных неблагоприятных эффектов, которые могут возникнуть при введении одного или более описанных в настоящем документе соединений.

[00299] Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации описанных в настоящем документе композиций и способов очевидны из содержащегося в настоящем документе описания раскрытия с учетом информации, известной среднему специалисту в данной области техники, и могут быть сделаны без отклонения от объема настоящего раскрытия. Теперь, после подробного описания настоящего раскрытия, оно будет более понятно путем ссылки на нижеследующие примеры, которые включены сюда только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения раскрытия.

ПРИМЕРЫ

[00300] Настоящее изобретение можно лучше понять путем ссылки на нижеследующие примеры, которые предлагаются в качестве иллюстрации.

[00301] Все ЖХ-МС данные получены градиентным методом 0-100% с использованием колонки C18 вместе с 20 mM бикарбонатом аммония с рН 7 и ацетонитрилом.

[00302] Выраженные в формате диапазона значения следует интерпретировать гибким образом, чтобы включать не только числовые значения, явно указанные в качестве границ диапазона, но также включать все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые этим диапазоном как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были явно указаны. Например, диапазон “от примерно 0,1% до примерно 5%” или “примерно от 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 “примерно 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.

Пример 1

[00303] В этом примере описан синтез соединения, содержащего фолат в качестве лиганда, линкер и дексаметазон в качестве стероида.

[00304] На Фиг. 1 изображена химическая структура “лекарственного соединения”, иначе известного как соединение 101. Лекарственное соединение слева направо содержит фолат в качестве лиганда. Фолатный лиганд ковалентно связан с гидрофильным линкером, состоящим из альтернативной неприродной аминокислоты D-глутаминовой кислоты, диаминопропионовой кислоты (Dap) и природной аминокислоты цистеина. Затем цистеин связан посредством дисульфидного саморазрушающегося линкера с дексаметазоном. Изображенная структура также имеет название соединение 101 или фолат-HydroLink-цистеин-карбонат-дексаметазон.

[00305] Изображенное на Фиг. 1 соединение можно синтезировать согласно изображенной на Фиг. 4 схеме путем взаимодействия активированного дексаметазона, синтезированного согласно изображенной на Фиг. 2 схеме, с изображенным на Фиг. 3 соединением. Кратко, один эквивалент 6-хлор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил-2-(пиридин-2-илдисульфанил)этил)карбоната подвергли взаимодействию с 1

эквивалентом дексаметазона (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, США) в диметилсульфоксиде (DMSO) в течение ночи при комнатной температуре. Продукт очищали жидкостной хроматографией высокого давления с обращенной фазой (ОФЖХВД) и подтверждали жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией (ЖХ-МС).

Пример 2

[00306] Соединение на Фиг. 3 синтезировали посредством твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) с использованием стандартных ТФПС протоколов наряду с гексафторфосфатом N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уруния (НВТУ) и связывающим реагентом. Продукт очищали посредством ОФЖХВД и подтверждали с помощью ЖХ-МС.

[00307] Изображенный на реакционной схеме на Фиг. 2 продукт затем подвергают взаимодействию с соединением на Фиг. 3 с получением соединения на Фиг. 4. Кратко, один эквивалент соединения на Фиг. 3 растворяли в аммонийацетатном буфере с рН 6,5. Затем активированный дексаметазон (1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (ТНФ). ТНФ добавляли к буферу, содержащему соединение на Фиг. 3 и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД и подтверждали с помощью ЖХ-МС. ЖХ-МС след продукта, представляющего собой соединение 101 на Фиг. 4, показан на Фиг. 16.

Пример 3

Общий твердофазный пептидный синтез соединений фолат-линкер

[00308] Как показано на схеме 6, 2-хлортритилхлоридную смолу подвергали набуханию с помощью безводного дихлорметана, затем загружали раствором, содержащим 2 экв. Fmoc-S-тритил-L-пеницилламина (Fmoc-Pen(trt)-ОН, также известного как Fmoc-диметилCys-ОН) и 10 экв. или N-метилморфолина (NMM) или DIPEA (диизопропилэтиламина). Все оставляли перемешиваться под аргоном в сосуде для твердофазного пептидного синтеза в течение 2 часов при комнатной температуре с последующим добавлением 10% от общего объема метанола в течение 20 минут для покрытия смолы. Затем смолу промывали DCM/DMF/DCM, сушили и загружали в аппарат для автоматизированного твердофазного пептидного синтеза. Остальную часть молекулы синтезировали посредством твердофазного пептидного синтеза (ТФПС) с использованием стандартных ТФПС протоколов наряду с

гексафторфосфатом N,N,N',N' -тетраметил- O -(1H-бензотриазол-1-ил)уруния (НВТУ) / гексафторфосфатом 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния (НАТУ) в качестве связывающих реагентов. N^{10} -трифторацетилованную (N^{10} -ТФА) птероевую кислоту подвергали сочетанию последней с использованием ранее упомянутого стандартного ТФПС протокола с последующим снятием N^{10} -ТФА защиты с использованием 50% гидроксида аммония в DMF. Продукт отщепляли от смолы с использованием TFA/TIPS/ТСЕР-НСl и подвергали осаждению в диэтиловом эфире, центрифугировали и три раза промывали диэтиловым эфиром и подтверждали с помощью ЖХ-МС.

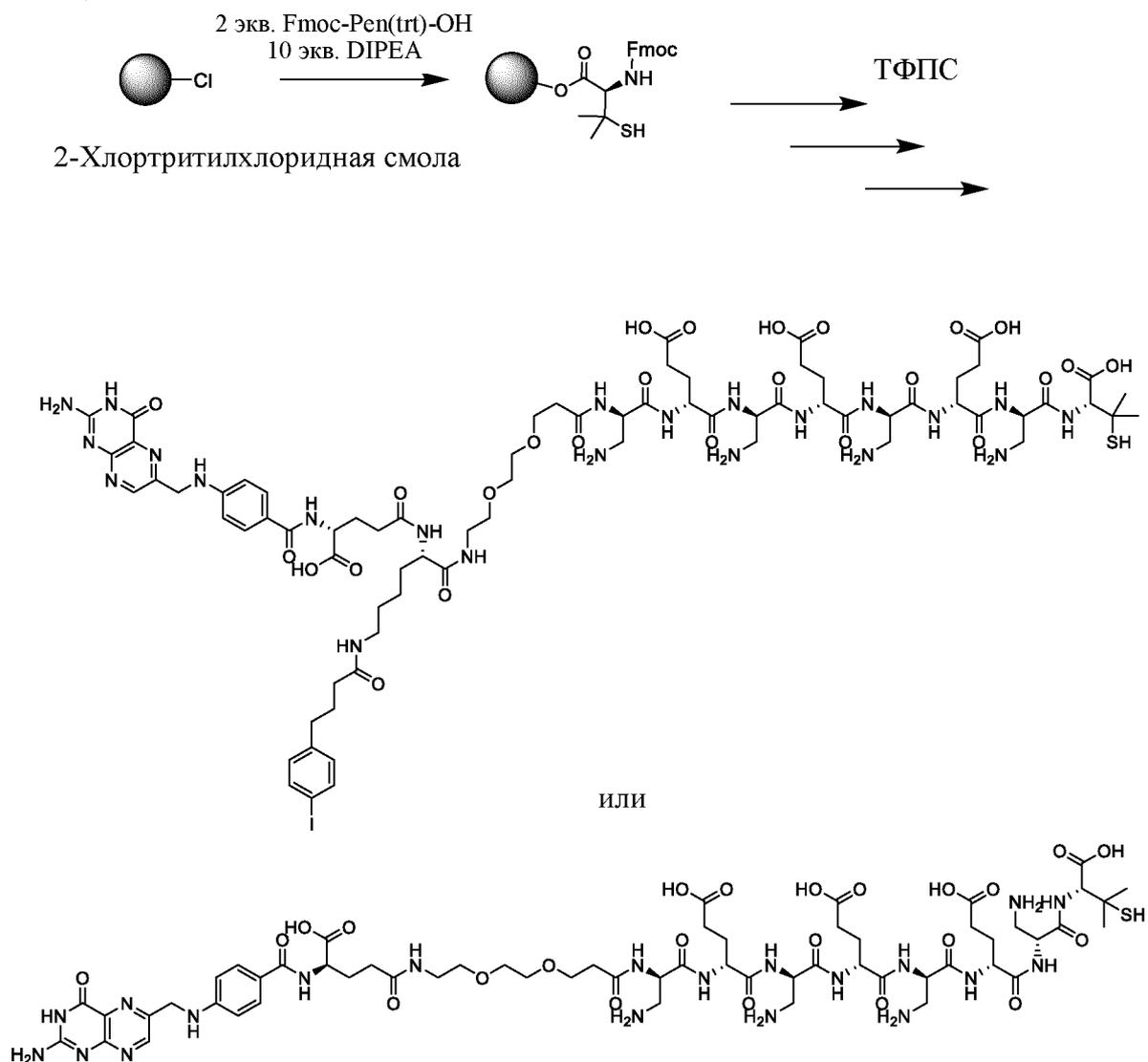


Схема 6 - Схема синтеза стероид-карбамат-пиридил-дисульфидных соединений

Пример 4

Общая методика синтеза стероид-карбамат-пиридил-дисульфидных соединений:

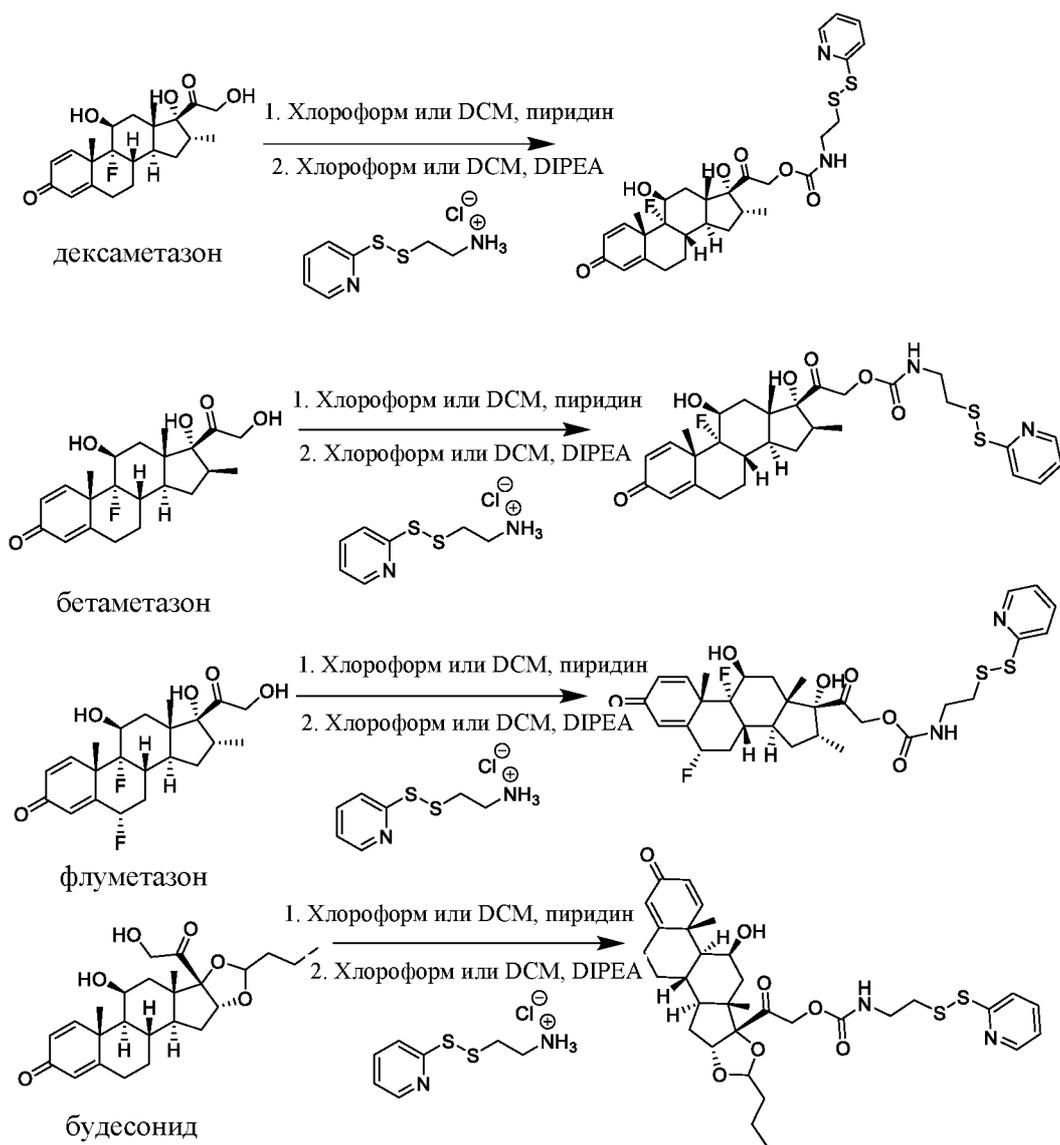


Схема 7 - Схема синтеза стероид-карбамат-пиридил-дисульфидных соединений

[00309] Как показано на Схеме 7. Стероид (1 экв., дексаметазон, бетаметазон, флуметазон или будесонид) и *m*-нитрофенилхлорформиат (1 экв.) загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. Затем добавление или хлороформа, или дихлорметана создавало конечную концентрацию стероида 0,1 М. Наконец, примерно 25 экв. пиридина добавляли к перемешиваемому раствору и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС при комнатной температуре. Затем примерно 1,4 экв. 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли смешивали в отдельном контейнере с хлороформом или дихлорметаном и примерно 4,3 экв. диизопропилэтиламина (DIPEA) и продолжали контролировать реакцию с помощью ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента или 0-100%

гексан/этилацетат, или 0-20% дихлорметан/метанол. Продукты подтверждали с помощью ЖХ-МС.

Синтез 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли

[00310] 25,6 ммоль Метоксикарбонилсульфенилхлорида в 10 мл ацетонитрила охлаждали до 0°C с последующим добавлением 25,6 ммоль гидрохлорида 2-аминоэтанола. Затем добавляли 23 ммоль 2-меркаптопиридина в 15 мл метанола и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем сосуд охлаждали до 0°C в течение одного часа и полученный осадок собирали фильтрованием (выход 2,5660 г).

Синтез декс-карбамат-тиридил-дисульфида

[00311] 392 мг Дексаметазона и 230 мг *n*-нитрофенилхлорформиата загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. Твердые вещества растворяли в 10 мл хлороформа с последующим добавлением 1 мл пиридина, реакцию проводили при комнатной температуре и контролировали с помощью ЖХ-МС. Затем 320 мг 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли смешивали в отдельном контейнере с 2,5 мл хлороформа с 752 мкл диизопропилэтиламина (DIPEA) и продолжали контролировать реакцию с помощью ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-20% дихлорметан/метанол. Продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС (выход 460,0 мг).

Синтез бета-карбамат-тиридил-дисульфида

[00312] 10,0 мг Бетаметазона и 5,4 мг *n*-нитрофенилхлорформиата загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. Затем к перемешиваемому раствору добавляли 200 мкл дихлорметана, а потом 40 мкл пиридина и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС при комнатной температуре. Затем 5,7 мг 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли смешивали в отдельном контейнере с 500 мкл дихлорметана и 13,3 мл диизопропилэтиламина (DIPEA) и продолжали контролировать реакцию с помощью ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-20% дихлорметан/метанол, затем 0-100% гексан/этилацетат. Продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС (выход 6,2 мг).

Синтез флу-карбамат-тиридил-дисульфида

[00313] 10,6 мг Флуметазона и 5,4 мг *n*-нитрофенилхлорформиата

загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. Добавляли 213 мл дихлорметана, а затем 42,7 мкл пиридина и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС при комнатной температуре. Затем 5,75 мг 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли смешивали в отдельном контейнере с 500 мкл дихлорметана и 12,5 мкл диизопропилэтиламина (DIPEA) и продолжали контролировать реакцию с помощью ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-20% дихлорметан/метанол. Продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС (выход 5,8 мг).

Синтез буд-карбамат-пиридил-дисульфида

[00314] 25 мг Будесонида и 12,3 мг *n*-нитрофенилхлорформиата загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. К перемешиваемому раствору добавляли 500 мкл хлороформа и 100 мкл пиридина и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС при комнатной температуре. Затем 12,9 мг 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли смешивали в отдельном контейнере с 500 мкл хлороформа и 30,3 мкл диизопропилэтиламина (DIPEA) и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-20% дихлорметан/метанол. Продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС (выход 30,6 мг).

Пример 5

Общий синтез фолат-альбуминовая связь-PEG2-HydroLink-диметилцистеин-карбамат-стероидных соединений

R представляет собой дексаметазон, бетаметазон, флуметазон, будесонид

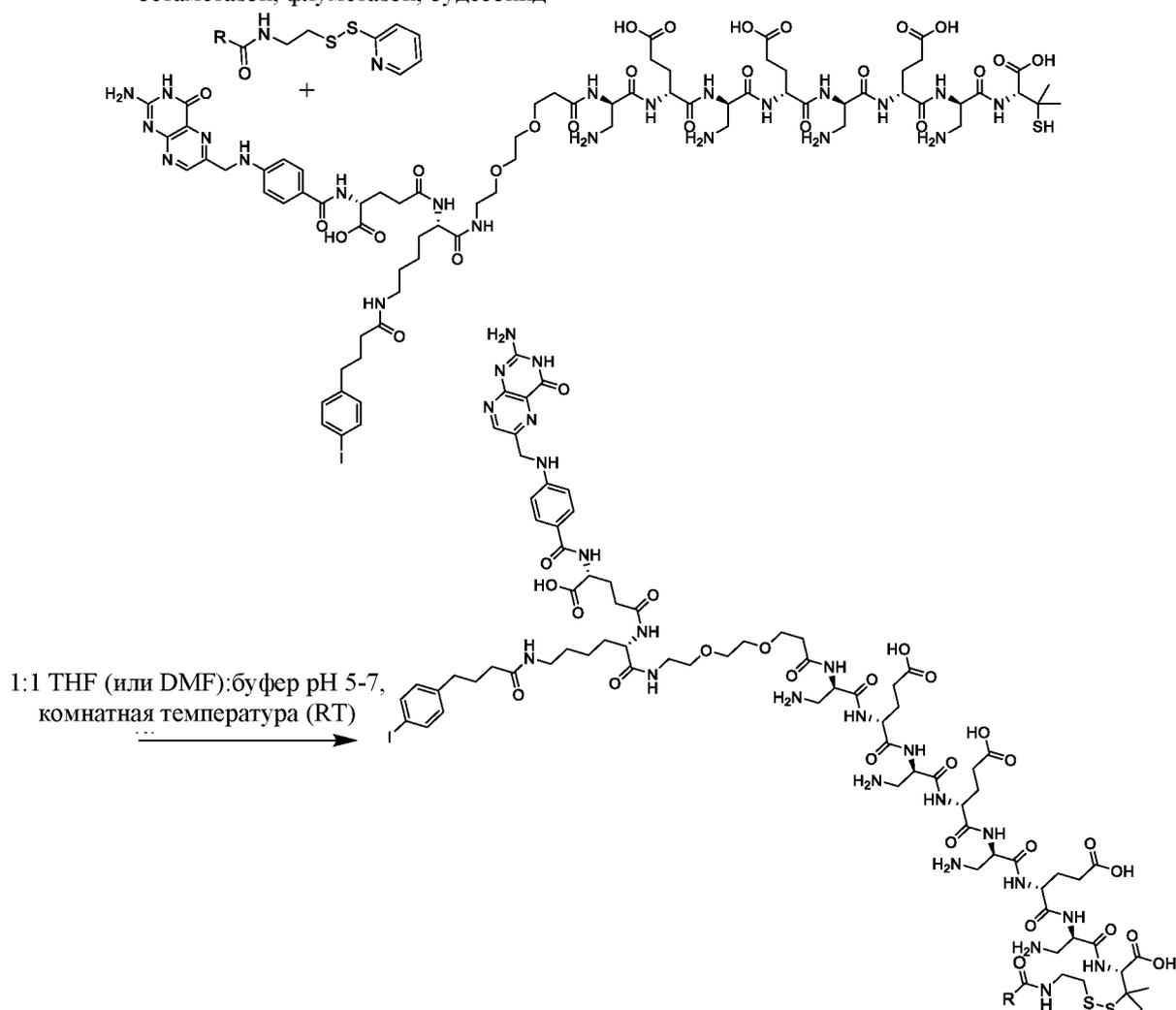


Схема 8 Конечное диметилCys-малеимидное сочетание соединений

Общий синтез фолат-альбуминовая связь-PEG2-HydroLink-диметилцистеин-карбамат-стероидных соединений

[00315] Как показано на схеме 8. 1-2 экв. фол-Alb-PEG2-HydroLink-диметилCys растворяли в 20 мМ аммонийацетатном буфере (pH 5-7) и интенсивно перемешивали. Затем быстро добавляли 1 экв. стероид-карбамат-пиридил-дисульфида, растворенного в THF или DMF (в объеме, равном объему буфера), и осуществляли контроль за завершением реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакцию смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20 мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС.

Соединение 107 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-HydroLink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон).

[00316] 60 мг Фол-Alb-PEG2-HydroLink-диметилCys растворяли в 1 мл 20

мМ аммонийацетатного буфера (рН 6) и интенсивно перемешивали. Затем быстро добавляли 19,2 мг декс-карбамат-пиридил-дисульфида, растворенного в 1 мл ТНФ, и контролировали завершение реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20 мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. (Соединение 107; выход 15,8 мг). ЖХ-МС изображен на Фиг. 18.

Соединение 124 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-флуметазон)

[00317] 26 мг Фол-Alb-PEG2-Hydrolink-диметилCys растворяли в 250 мкл 20 мМ аммонийацетатного буфера (рН 6,19) и интенсивно перемешивали. Затем быстро добавляли 5,8 мг флу-карбамат-пиридил-дисульфида, растворенного в 250 мкл ТНФ, и контролировали завершение реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20 мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. (Соединение 124; выход 1 мг) ЖХ-МС изображен на Фиг. 21.

Фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин -карбамат-бетаметазон (Соединение 126)

[00318] 28,7 мг Фол-Alb-PEG2-Hydrolink-диметилCys растворяли в 0,250 мл 20 мМ аммонийацетатного буфера (рН 6) и интенсивно перемешивали. Затем быстро добавляли 6,2 мг бетаметазон-карбамат-пиридил-дисульфида, растворенного в 0,250 мл ТНФ, и контролировали завершение реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20 мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. (Соединение 126; выход 2,6 мг). ЖХ-МС изображен на Фиг. 22.

Фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилCys-карбамат-будесонид (Соединение 127)

[00319] 21,8 мг Фол-Alb-PEG2-Hydrolink-диметилCys растворяли в 0,250 мл 20 мМ аммонийацетатного буфера (рН 6) и интенсивно перемешивали. Затем быстро добавляли 5 мг бетаметазон-карбамат-пиридил дисульфида, растворенного в 0,250 мл ТНФ, и контролировали завершение реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20 мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. (Соединение 127; выход 3,0 мг). ЖХ-МС изображен на Фиг. 23.

Синтез соединения 106 (фолат-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазона)

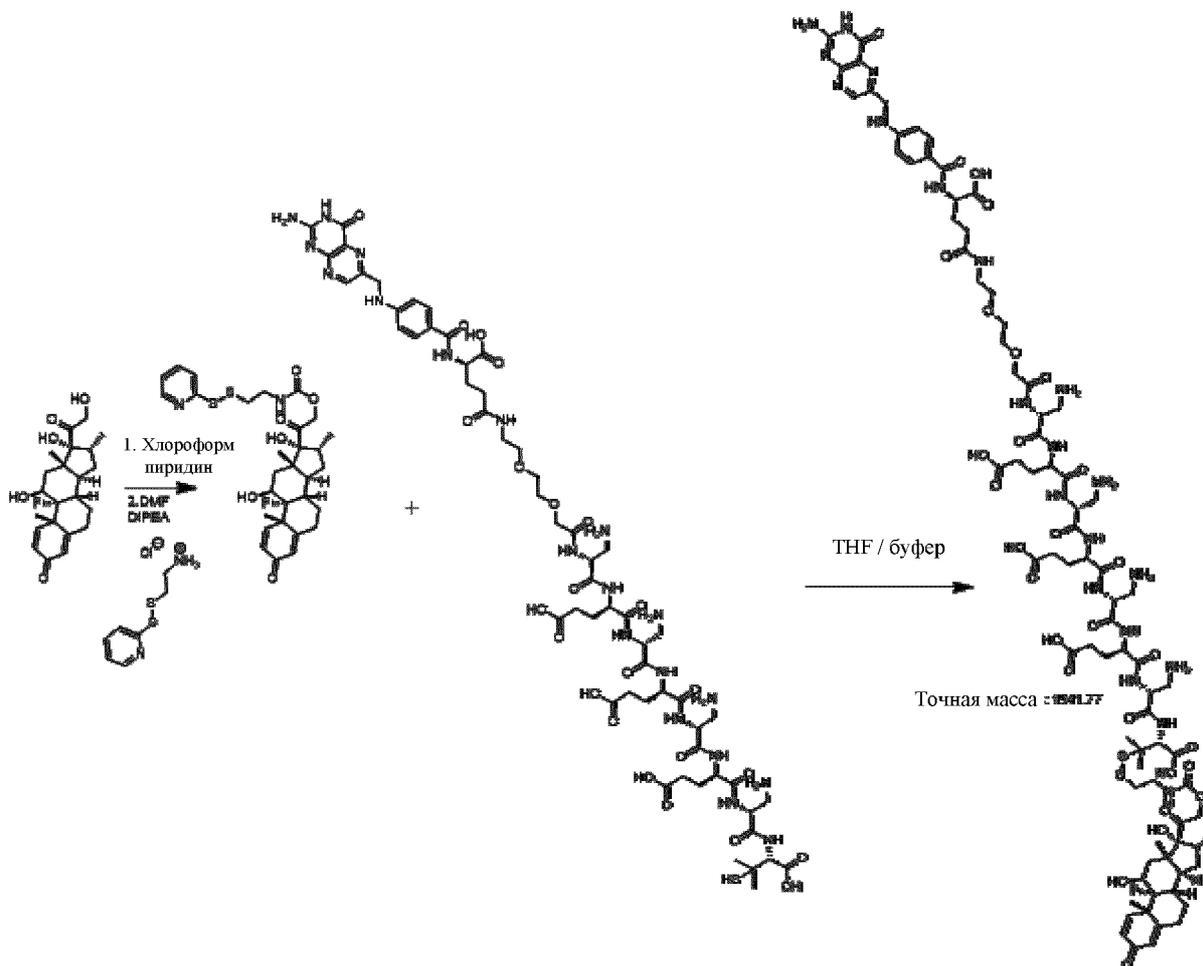


Схема 9 - Схема синтеза фолат-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазона (соединение 106)

[00320] 39,2 мг дексаметазона и 23,0 мг *n*-нитрофенилхлорформиата растворяли в 1 мл хлороформа и 100 мкл пиридина. Реакцию проводили в течение 2 часов, промывали водой, разбавленной HCl, водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали, сушили под вакуумом и растирали с диэтиловым эфиром (выход 10,3 мг) Продукт растворяли в 150 мкл DMF, за которым следовали 7,3 мкл DIPEA и 4,7 мг 2-(пиридин-2-илдисульфанил)этан-1-аминхлорангидридной соли. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и после ее завершения неочищенную реакционную смесь осаждали диэтиловым эфиром, сушили, растворяли в 300 мкл DMF и быстро добавляли 300 мкл 20 мМ аммонийацетатного буфера (pH 6), содержащего 20 мг фолат-PEG2-Hydrolink-диметилCys, и контролировали завершение реакции с помощью ЖХ-МС. Затем реакционную смесь очищали посредством ОФЖХВД с использованием 20

мМ аммонийацетатного буфера/ацетонитрила и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. ЖХ-МС соединения 106 изображен на Фиг. 17.

Пример 6

Синтез соединения 125 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-катепсин В-расщепляемый-дексаметазона)

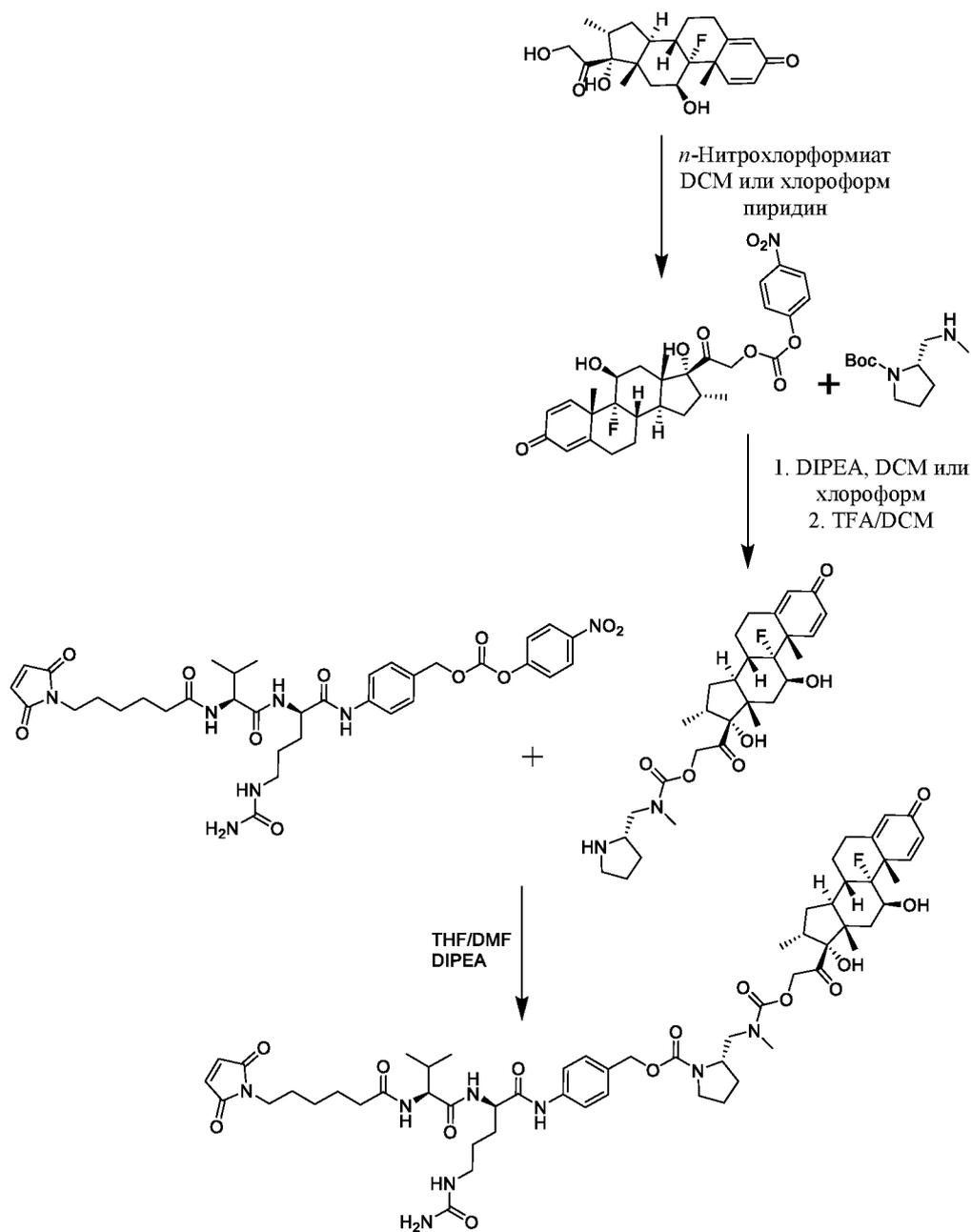


Схема 10 - Схема синтеза малеимид-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-декс

Синтез соединения 125 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-Hydrolink-диметилцистеин-малеимид-(CH₂)₅-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазона)

[00321] Как показано на схеме 10. Дексаметазон (1 экв.) и *n*-нитрофенилхлорформиат (1 экв.) загружали в снабженный крышкой сосуд, содержащий магнитный перемешивающий элемент. Затем добавление или хлороформа, или дихлорметана создавало конечную концентрацию стероида 0,1 М. Наконец, примерно 25 экв. пиридина добавляли к перемешиваемому раствору и реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС при комнатной температуре. Затем, примерно 1 экв. *трет*-бутил-(S)-2-((метиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата смешивали в отдельном контейнере с хлороформом или дихлорметаном и диизопропилэтиламином (DIPEA). После завершения реакции, которую контролировали с помощью ЖХ-МС, продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента 0-20% дихлорметан/метанол с получением *трет*-бутил-(S)-2-(((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-фтор-11,17-дигидрокси-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-2-оксоэтокси)карбонил)(метил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

[00322] Затем 12,9 мг *трет*-бутил-(S)-2-(((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-фтор-11,17-дигидрокси-10,13,16-триметил-3-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-2-оксоэтокси)карбонил)(метил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата обрабатывали 1:1 смесью трифторуксусной кислоты (TFA) и дихлорметана (DCM). Удаление защитной группы Вос контролировали и подтверждали с помощью ЖХ-МС. TFA/DCM смесь сушили под вакуумом и полученное масло растворяли в 200 мкл THF и 600 мкл DMF, а затем в 28,3 мкл DIPEA, к которому добавляли 15 мг 4-((R)-2-((S)-2-(6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексанамидо)-3-метилбутанамидо)-5-уреидопентанамидо)бензил-(4-нитрофенил)карбоната, доставленного коммерческим поставщиком.

[00323] Указанное промежуточное соединение подтверждали с помощью ЖХ-МС, затем реакцию смесь добавляли к 37,9 мг фол-Alb-PEG2-HydroLink-диметилСуs при интенсивном перемешивании в 800 мкл 20 мМ аммонийацетатного буфера с pH 5,18, как показано на схеме 10. Затем продукт очищали посредством ОФЖХВД с 20 мМ аммонийацетатным буфером с pH 7/ацетонитрилом и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС (соединение 125; выход 6,74 мг). ЖХ-МС изображен на Фиг. 19.

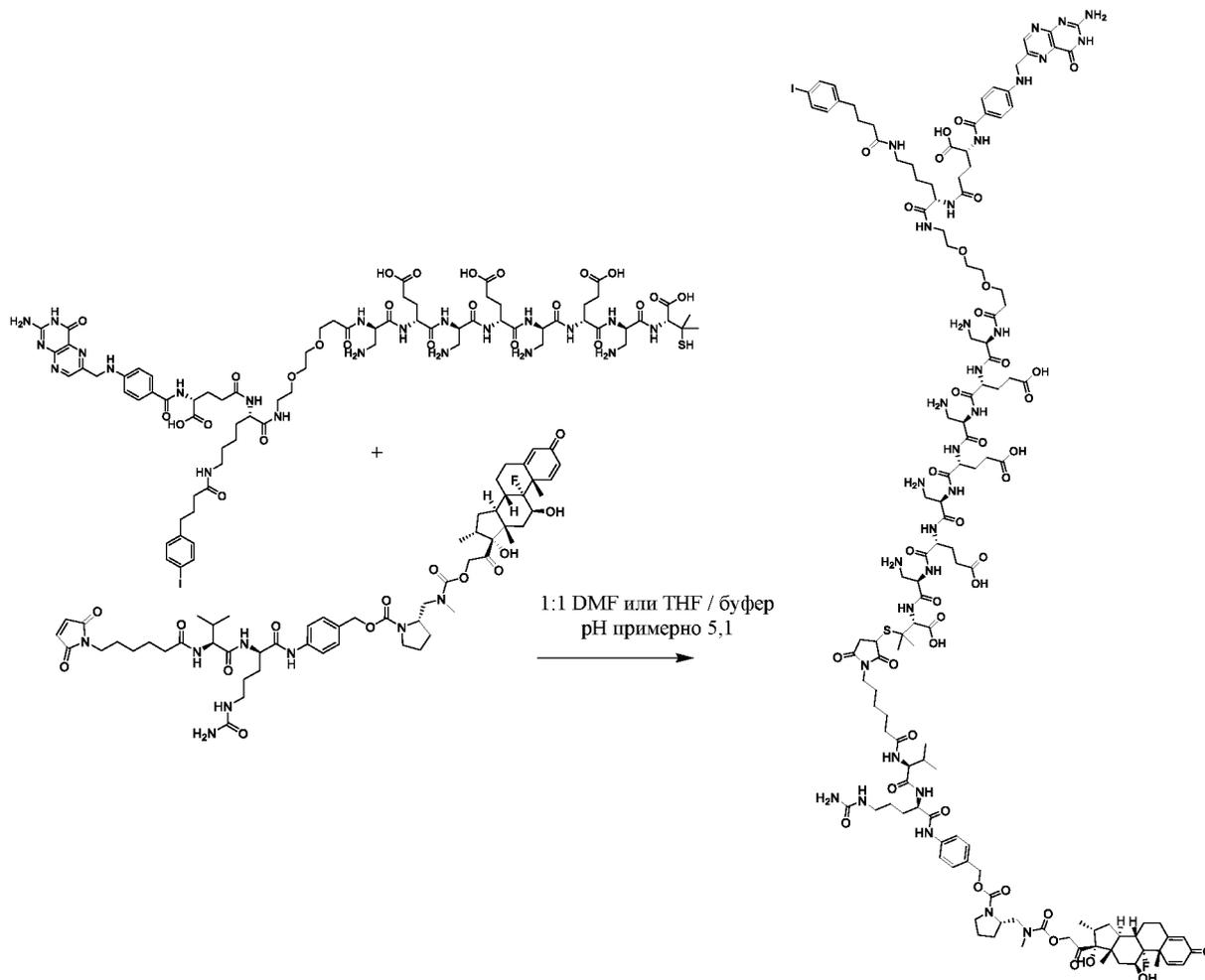


Схема 11 - Синтез соединения 125 (Fol-Alb-PEG2-HydroLink-диметилцистеин-малеимид-(CH₂)₅-катепсин В-расщепляемый-дикарбамат-дексаметазона)

Пример 8

Синтез фолат-PEG12-пирофосфат-дексаметазона

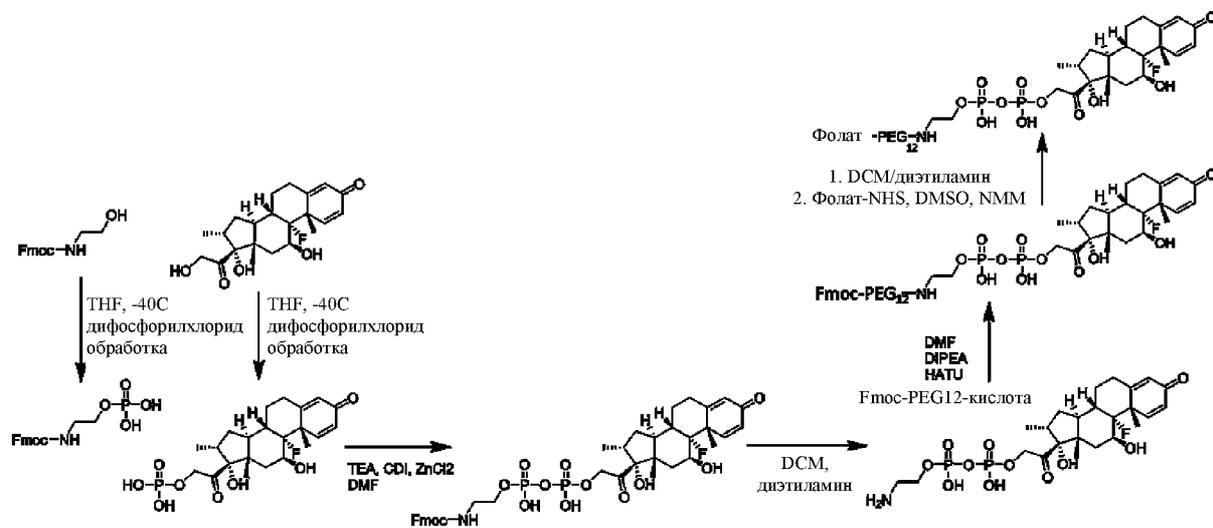


Схема 12 - Схема синтеза соединения 108 (фолат-PEG12(CH₂)-пирофосфат-

дексаметазона)

Синтез дексаметазон-21-фосфата

[00324] Как показано на Схеме 12. В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1 г дексаметазона, а затем 5 мл безводного THF. Затем реакционную смесь охлаждали до -40°C в бане с сухим льдом/ацетонитрилом. Добавляли 1,06 мл дифосфорилхлорида и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой, смесь титровали до pH примерно 8 насыщенным бикарбонатом натрия, затем 1M соляной кислотой устанавливали pH примерно 2. Полученный осадок экстрагировали этилацетатом, промывали подкисленным рассолом, сушили над сульфатом натрия, затем под вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 1,0231 г).

Синтез Fmoc-фосфата

[00325] В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1 г (9H-флуорен-9-ил)метил-(2-гидроксиэтил)карбамата, а затем 6,8 мл безводного THF. Затем реакционную смесь охлаждали до -40°C в бане с сухим льдом/ацетонитрилом. Добавляли 1,2 мл дифосфорилхлорида и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой, смесь титровали до pH примерно 8 насыщенным бикарбонатом натрия, затем 1M соляной кислотой устанавливали pH примерно 2. Полученный осадок экстрагировали этилацетатом, промывали подкисленным рассолом, сушили над сульфатом натрия, затем под вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 1,2870 г).

Синтез Fmoc-пиро-декс

[00326] 50 мг Fmoc-фосфата растворяли в 0,4 мл DMF с последующим добавлением 0,02 мл триметиламина и 56,7 мг карбонилдиимидазола (CDI) в течение примерно 30 минут. Затем добавляли 63,3 мг дексаметазон-21-фосфата, а потом 150 мг безводного хлорида цинка (II). Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и после ее завершения добавляли ацетонитрил и 20 mM аммонийацетатный буфер с pH 7 и лиофилизировали. Затем полученный остаток растворяли в DMSO и очищали посредством ОФЖХВД (выход 27,06 мг).

Синтез Fmoc-PEG12-пиро-декс

[00327] 30,5 мг Fmoc-пиро-декс сначала растворяли в 10 мл 6%-ного диэтиламина (DEA) в DCM и снятие защитной группы Fmoc контролировали с помощью ЖХ-МС. Затем под вакуумом удаляли смесь DEA/DCM. Раствор 31,3 мг Fmoc-PEG12-

кислоты активировали 14,1 мг HATU, 14,1 мг Cl-NOBt, 900 мкл DMF и 40,9 мкл NMM. Затем эту смесь добавляли к остатку пиро-декс без защитной группы Fmoc и после завершения реакции, которую контролировали с помощью ЖХ-МС, осуществляли очистку посредством ОФЖХВД с 20 mM аммонийацетатным буфером с pH 7/ацетонитрилом и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС.

Синтез фолат-NHS

[00328] 100 мг Фолиевой кислоты растворяли в 10 мл DMSO с последующим добавлением 31,3 мг NHS и 46,7 мг N,N'-дициклогексилкарбодиимида. Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Затем продукт осаждали из этилацетата, фильтровали с использованием вакуумного фильтрования и промывали три раза диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество использовали без дополнительной очистки (выход 103,4 мг).

Синтез соединения 108 (фолат-PEG12(CH₂)-пирофосфат-дексаметазона)

[00329] Fmoc-PEG12-пиро-декс подвергали снятию защиты с помощью DEA/DCM, затем сушили под вакуумом и 2,2 мг полученного соединения без защитной группы смешивали с 2 мг фолат-NHS в 250 мкл DMSO и 1 мкл DIPEA. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и после ее завершения осуществляли очистку посредством ОФЖХВД и продукт подтверждали с помощью ЖХ-МС. (Соединение 108; выход 1,93 мг). ЖХ-МС изображен на Фиг. 20.

Пример 9

[00330] Фиг. 6 представляет собой пример соединения 101 в проточной цитометрии макрофагов, гейтированных на F4/80, для демонстрации экспрессии CD 206 (маркер для M2, противовоспалительных макрофагов). Кратко, 1,5 мл 3% тиогликолята вводили во внутрибрюшинную полость 12-недельным мышам ND4. Через три дня макрофаги выделяли путем внутрибрюшинного лаважа, помещали в 12-луночный планшет и инкубировали при 37°C/5% CO₂. Через 24 часа среду заменяли на среду, содержащую 20 наномолей соединения на Фиг. 1 или 20 наномолей соединения на Фиг. 1 плюс 100-кратный избыток фолат-глюкозамина (для демонстрации специфического связывания с рецептором) или необработанный контроль, или 10 наномолей свободного дексаметазона (для демонстрации эффекта свободного лекарственного средства) и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение отведенного времени. Затем через 3 дня клетки открепляли и инкубировали с соответствующими флуоресцентно мечеными антителами в течение 1 часа при 4°C в 1% фетальной бычьей сыворотке (FBS) в

фосфатно-солевом буфере (PBS). Затем образцы промывали 3 раза охлажденным льдом 1% FBS в PBS перед анализом с помощью проточной цитометрии.

[00331] Повышенная экспрессия CD 206 в группе-мишени по сравнению с группой-конкурентом показала рецептор-специфическое поглощение лекарственного средства макрофагами.

Пример 10

[00332] Фиг. 7 представляет собой еще один пример соединения 101 в проточной цитометрии макрофагов, гейтированных на F4/80, для демонстрации экспрессии CD 206 с контролями.

Пример 11

[00333] Фиг. 8 представляет собой пример соединения 101 в проточной цитометрии макрофагов для демонстрации экспрессии CD 86 с контролями. CD 86, маркер для M1, провоспалительных макрофагов, не имеет наблюдаемых отличий с разными группами лечения соединением, конкурентом или лечением свободным дексаметазоном в течение 24 часов, что указывает на то, что стероид не оказывает эффекта на экспрессию M1 CD 86. Это указывает на то, что дексаметазон не оказывает эффекта на провоспалительные макрофаги.

Пример 12

Механистические исследования с использованием перитонита

[00334] Индуцировали перитонит с помощью 1,5 мл 3% тиогликолята, введенного путем внутрибрюшинной инъекции или BALB/C, или Swiss Webster мышам, которых содержали на диете, не содержащей фолата, в течение по меньшей мере трех недель, и обрабатывали 10 нмоль соединения 107, введенного путем внутривенной инъекции через 48 часов после индукции. Еще через 48 часов мышей подвергали эвтаназии и проводили перитонеальный лаваж с использованием 2% фетальной бычьей сыворотки (FBS) в фосфатно-солевом буфере (PBS). Клетки пропускали через клеточный фильтр 70 мкм для удаления дебриса, затем подсчитывали с помощью гемоцитометра. Приблизительно 1 миллион клеток предварительно инкубировали в анти-CD16/32 (для блокирования связывания эндогенного рецептора Fc) в течение одного часа на льду в 100 мкл 2% FBS в PBS. Затем клетки инкубировали по меньшей мере с одним из следующих флуоресцентно меченных антител к маркерам клеточной поверхности: PE-F4/80 или PE/Cy7-F4/80 (мышинный макрофаг), FITC-CD4 (Т-хелперная клетка), eFluor780-CD8 (цитотоксическая Т-клетка) и PerCP/Cy5.5-Ly6G (нейтрофил) в

соответствии с процедурой, рекомендованной производителями, на льду в течение 1 часа. Клетки дважды промывали 1 мл ледяной 2% FBS в PBS, затем суспендировали в 2% FBS в PBS. Контроли включали неокрашенные клетки в качестве отрицательного контроля, а также использовали 1 каплю компенсационных шариков на краситель-антитело (1 мкл) для положительного контроля, инкубировали в течение 1 часа на льду и дважды промывали 1 мл 2% FBS в PBS. Все образцы центрифугировали при 400xg в течение 10 минут между промывками, переносами и после инкубирования для удаления надосадочной жидкости.

[00335] Образцы и соответствующие контроли анализировали на цитометре с акустической фокусировкой Attune NxT, собирая от 10000 до 30000 событий на образец с использованием лазерных линий BL1-A, BL2-A, BL3-A и YL4-A для FITC-CD4, PE-F4/80, PerCP/Cy5.5-Ly6G и eFluor780-CD8 или PE/Cy7-F4/80 соответственно. Анализ данных проточной цитометрии включал сначала наблюдение за клетками, работающими в эксперименте, с использованием прямого и бокового рассеяния света (FSC и SSC соответственно). Все наблюдаемые клетки были изолированы (R1) и проанализированы на относительное содержание клеток F4/80 (мышинный макрофаг), CD4 (Т-хелперная клетка), CD8 (цитотоксическая Т-клетка) и Ly6G (нейтрофил) в популяции. Затем значения квадрантного гейтирования, основанные на отрицательном контроле, были представлены в виде столбчатой диаграммы.

Обработка соединением 106 (фолат-PEG2-HydroLink-диметилцистеин-карбамат-дексаметазон)

[00336] На Фиг. 9 показаны результаты цитометрии F4/80 для одного набора образцов в верхнем ряду и второго набора образцов в нижнем ряду. Слева в каждом ряду находится график с результатами для клеток, обработанных соединением 106, в середине каждого ряда находится график с результатами для необработанных клеток, а справа в каждом ряду находится график с результатами для клеток, обработанных носителем. Фиг. 10 представляет собой столбчатую диаграмму, суммирующую результаты Фиг. 9. Как показано на Фиг. 9 и Фиг. 10, процентное содержание макрофагов F4/80 в обработанной группе ниже по сравнению с необработанной группой или носителем. Это указывает на меньшее воспаление, поскольку макрофаги являются одним из основных медиаторов воспаления и их меньше в брюшной полости после обработки соединением 106.

Обработка соединением 107 (фолат-альбуминовая связь-PEG2-HydroLink-

диметилцистеин-карбамат-дексаметазон):

[00337] На Фиг. 11 показаны результаты цитометрии для необработанных клеток или обработанных соединением 107 клеток для четырех разных типов иммунных клеток, а Фиг. 12 представляет собой столбчатую диаграмму, суммирующую результаты Фиг. 11. Как показано на Фиг. 11 и Фиг. 12, процентное содержание PE-F4/80 или (мышинный макрофаг), FITC-CD4 (Т-хелперная клетка), eFluor780-CD8 (цитотоксическая Т-клетка) и PerCP/Cy5.5-Ly6G (нейтрофил) в обработанной группе ниже по сравнению с необработанной группой или носителем. Выделенные выше иммунные клетки представляют собой основную часть клеток, вовлеченных в воспаление, и их меньшее количество в брюшной полости после обработки соединением 107.

Обработка соединением 108 (фолат-PEG12(CH₂)-тирофосфат-дексаметазон):

[00338] На Фиг. 13 показаны результаты цитометрии для необработанных клеток или обработанных соединением 108 клеток для четырех разных типов иммунных клеток, а Фиг. 14 представляет собой столбчатую диаграмму, суммирующую результаты Фиг. 13. Как видно выше и на соответствующей столбчатую диаграмму ниже процентное содержание PE-F4/80 или (мышинный макрофаг), FITC-CD4 (Т-хелперная клетка), eFluor780-CD8 (цитотоксическая Т-клетка) и PerCP/Cy5.5. -Ly6G (нейтрофил) в обработанной группе ниже по сравнению с необработанной группой или носителем. Выделенные выше иммунные клетки представляют собой основную часть клеток, вовлеченных в воспаление, и их меньшее количество присутствует в брюшной полости после обработки соединением 108.

Пример 13

Неспецифический язвенный колит

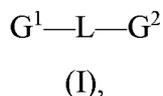
[00339] Мышей C57BL/6 в возрасте 8-12 недель содержали на диете, не содержащей фолата, в течение по меньшей мере трех недель. В их питьевую воду добавляли декстрансульфат натрия (DSS) в конечной концентрации 2,5% в течение 6 дней. На 3-ий и 4-ый день мышей подвергали однократной внутривенной инъекции, состоящей из 10 нмоль соединения 107 в PBS, содержащем 2% DMSO. На 6-ой день мышей подвергали эвтаназии с помощью аффиксации CO₂ с последующим смещением шейных позвонков. Затем иссекали толстые кишки и готовили к гистологии, как описано ранее (J Vis Exp. 2012; (60): 3678). Кратко, толстые кишки вырезали, а фекальное содержимое осторожно удаляли и промывали в PBS. Толстые кишки фиксировали в 10% забуференном формалине на 24 часа с последующим переносом в 70%-ный этанол. Эти

образцы отправляли в лабораторию ветеринарной патологии Purdue, где они были залиты парафином, сделаны срезы и окрашены гематоксилином и эозином. Результаты показаны на Фиг. 15, с изображением необработанной толстой кишки слева и изображением обработанной толстой кишки справа. Следует отметить, что обработанная группа имеет большую архитектуру крипт, меньше инфильтрирующих иммунных клеток и большее количество бокаловидных клеток, что указывает на более здоровую толстую кишку.

[00340] Специалистам в данной области техники будет понятно, что в описанные выше конкретные примеры осуществления могут быть внесены многочисленные модификации. Осуществление не должно ограничиваться описанными конкретными ограничениями. Возможно и другое осуществление.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

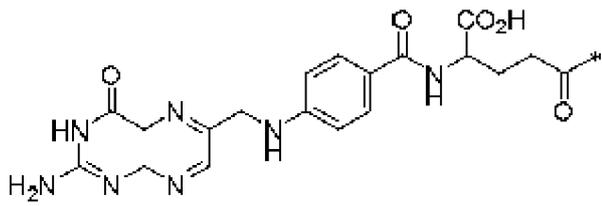
G^1 представляет собой фолатный радикал, антифолатный радикал или радикал фолатного аналога;

L представляет собой линкер; и

G^2 представляет собой радикал стероида;

или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

2. Соединение по п. 1, где фолатный радикал имеет формулу:



где звездочка означает точку присоединения карбонильного углерода к линкеру L.

3. Соединение по п. 1, где G^1 представляет собой птероил-аминокислотный радикал, где аминокислота выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеина, треонина, серина, гистидина, аргинина и не природной аминокислоты с дериватизируемой группировкой в боковой цепи.

4. Соединение по п. 1, где G^1 представляет собой антифолатный радикал или радикал фолатного аналога, содержащий аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, лизина, тирозина, цистеина, треонина, серина, гистидина и аргинина.

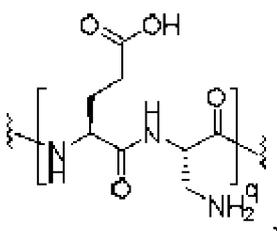
5. Соединение по п. 1, где стероид поляризует макрофаги от провоспалительных (M1) до противовоспалительных (M2).

6. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из бетаметазона, кортизона, кортивазола, дифлупредната, гидрокортизона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, дексаметазона, гидрокортизона-17-валерата, будесонида, флуметазона, флутиказона пропионата,

фторкортизона, флудрокортизона, параметазона, эплеренона и сложного эфира любого из вышеупомянутых.

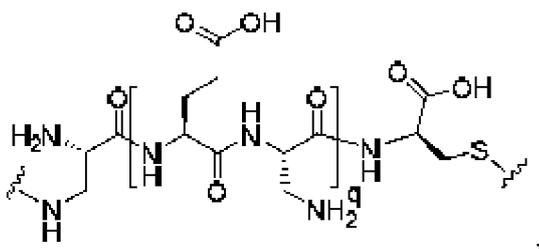
7. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал дексаметазона.
8. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал преднизона.
9. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал преднизолона.
10. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона.
11. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал будесонида.
12. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал триамцинолона.
13. Соединение по п. 1, где G^2 представляет собой радикал бетаметазона.
14. Соединение по п. 1, где линкер является высвобождаемым.
15. Соединение по п. 1, где линкер является невысвобождаемым.
16. Соединение по п. 1, где линкер содержит одну(один) или более чем одну(один) аминокислоту, алкильную цепь, полиэтиленгликолевый (PEG) мономер, PEG олигомер, PEG полимер или комбинацию любого из вышеупомянутых.
17. Соединение по п. 1, где линкер увеличивает растворимость соединения в воде.
18. Соединение по п. 1, где линкер содержит олигомер пептидогликанов, гликанов, анионов или комбинации любого из вышеупомянутых.
19. Соединение по п. 1, где линкер содержит по меньшей мере одну группу 2,3-диаминопропионовой кислоты, по меньшей мере одну группу глутаминовой кислоты и по меньшей мере одну цистеиновую группу.

20. Соединение по п. 1, где линкер содержит повторяющееся звено формулы:



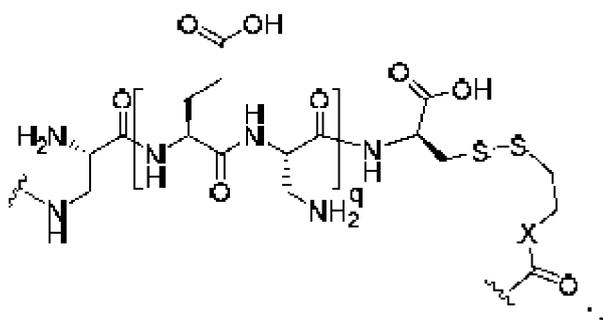
где q является целым числом от 1 до 10.

21. Соединение по п. 1, где линкер содержит формулу:



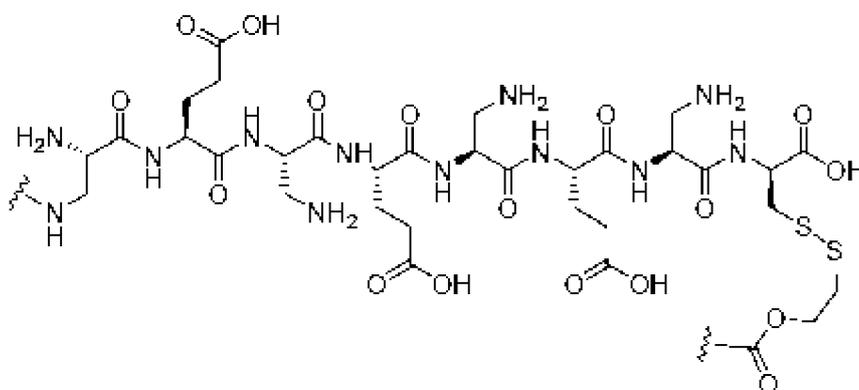
где q является целым числом от 1 до 10.

22. Соединение по п. 1, где линкер содержит формулу:



где X может представлять собой O, NH, NR или S, и q является целым числом от 1 до 10.

23. Соединение по п. 1, где линкер содержит формулу:



24. Соединение по п. 1, где линкер представляет собой бивалентный линкер.

25. Соединение по п. 1, где линкер является поливалентным и имеет множественные точки присоединения для одной или более дополнительных химических групп.

26. Соединение по п. 23, где дополнительные химические группы содержат одну или более дополнительные группы G^1 .

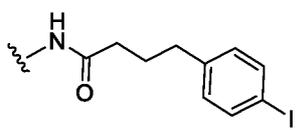
27. Соединение по п. 23, где дополнительные химические группы содержат один или более связывающих лиганда, которые не являются группами G^1 .

28. Соединение по п. 1, где линкер содержит PEG олигомер с 2-16 PEG звеньями.

29. Соединение по п. 1, где линкер содержит PEG олигомер с 12 PEG звеньями.

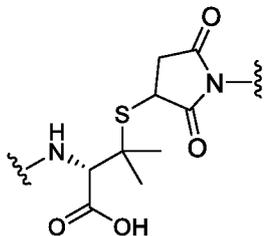
30. Соединение по п. 1, где линкер содержит альбуминовый лиганд.

31. Соединение по п. 28, где альбуминовый лиганд содержит



32. Соединение по п. 1, где линкер содержит диметилцистеиновую группу.

33. Соединение по п. 30, где диметилцистеиновая группа связана с сукцинимидом с образованием:



34. Соединение по п. 1, где линкер содержит фосфатную или пирофосфатную группу.

35. Соединение по п. 1, где линкер содержит расщепляемую катепсином В группу.

36. Соединение по п. 1, где расщепляемая катепсином В группа представляет собой валин-цитруллин.

37. Соединение по п. 1, где линкер содержит карбаматную группировку.

38. Соединение по п. 1, где линкер содержит β -глюкуронид.

39. Соединение по п. 1, где линкер содержит сложный эфир, фосфат, оксим, ацеталь, пирофосфат, полифосфат, дисульфид, сульфат, гидразид, имин, карбонат, карбамат или расщепляемую ферментом аминокислотную последовательность.

40. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся группировку.

41. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающиеся дисульфид и или пространственно защищенную дисульфидную связь.

42. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую катепсином аминокислотную последовательность.

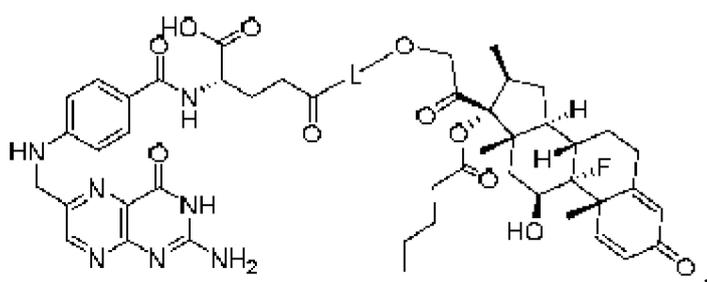
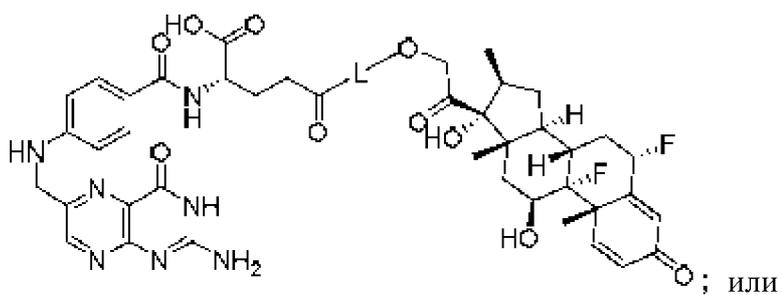
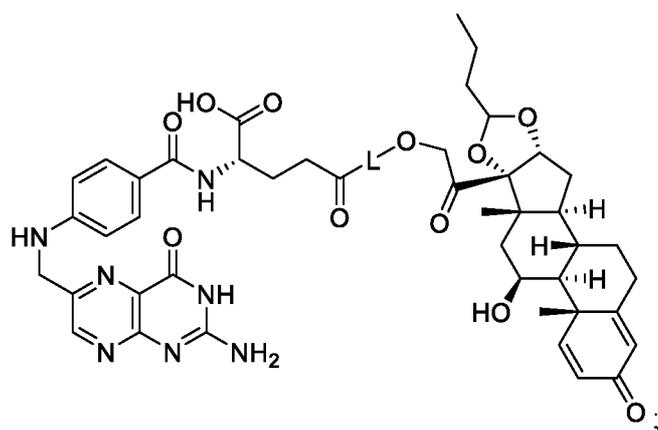
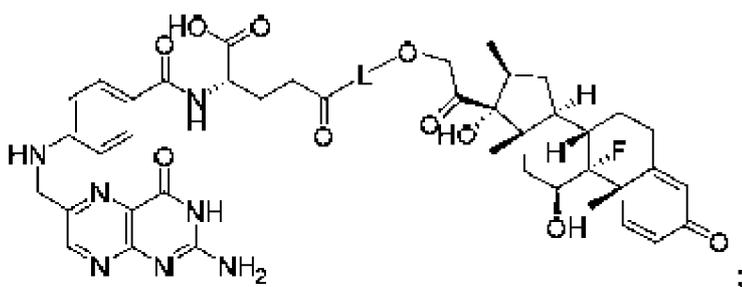
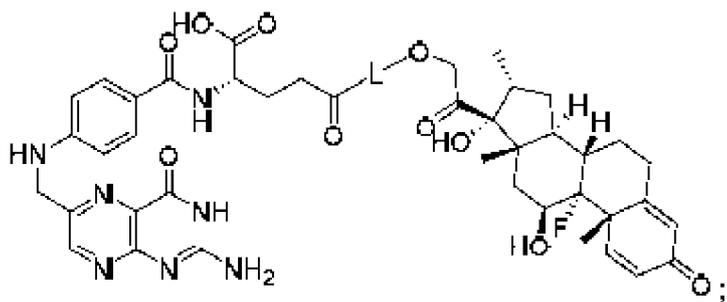
43. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую фурином аминокислотную последовательность.

44. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую β -глюкуронидазой группировку.

45. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую фосфатазой группировку.

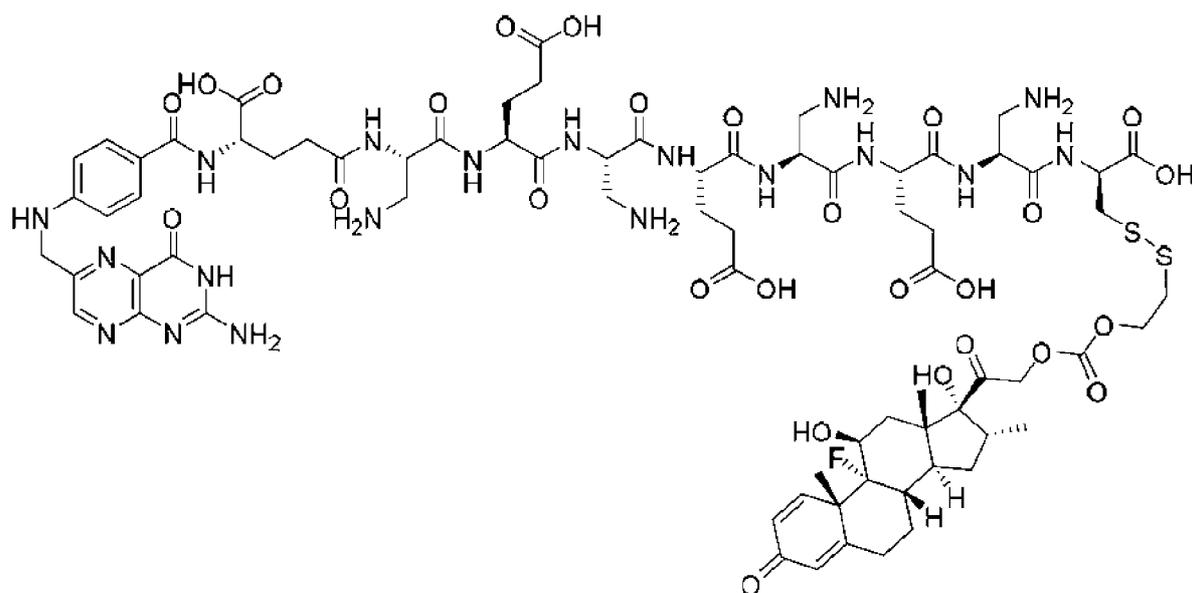
46. Соединение по п. 1, где линкер содержит саморазрушающуюся расщепляемую сульфатазой группировку.

47. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



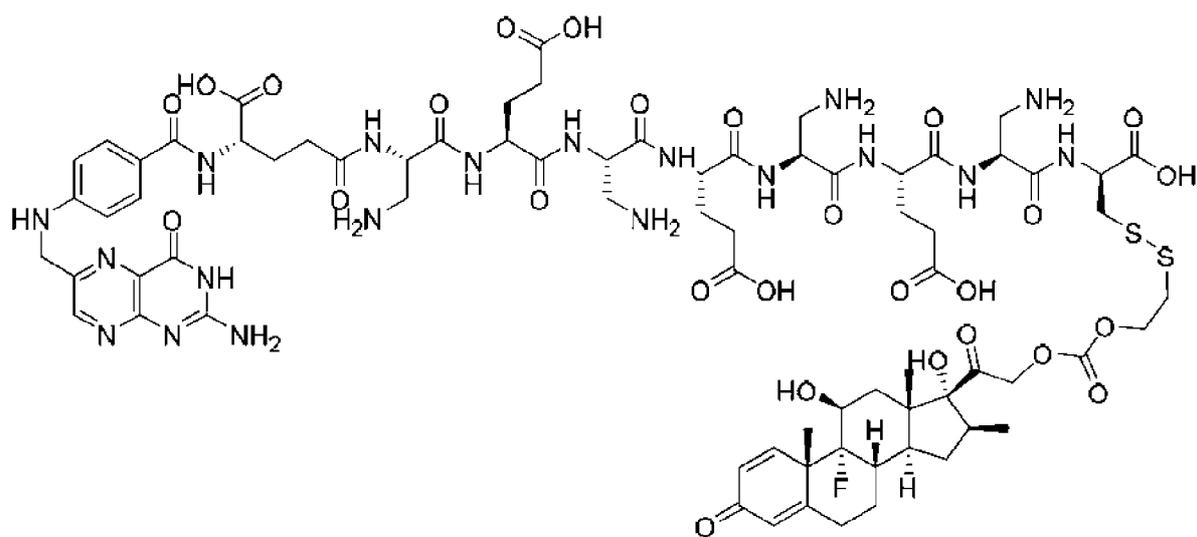
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

48. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



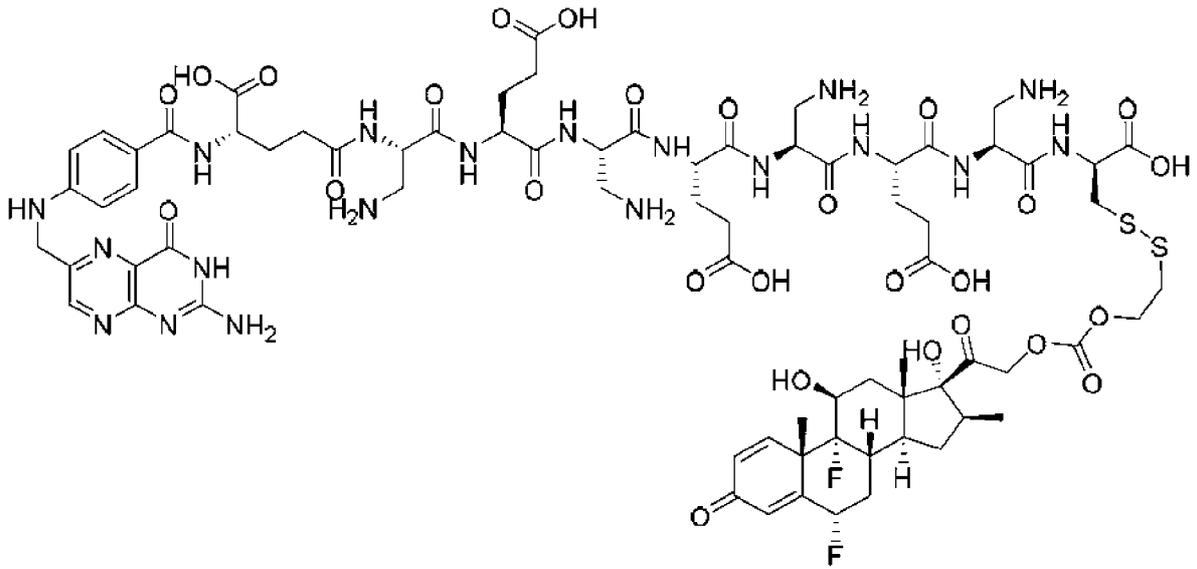
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

49. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



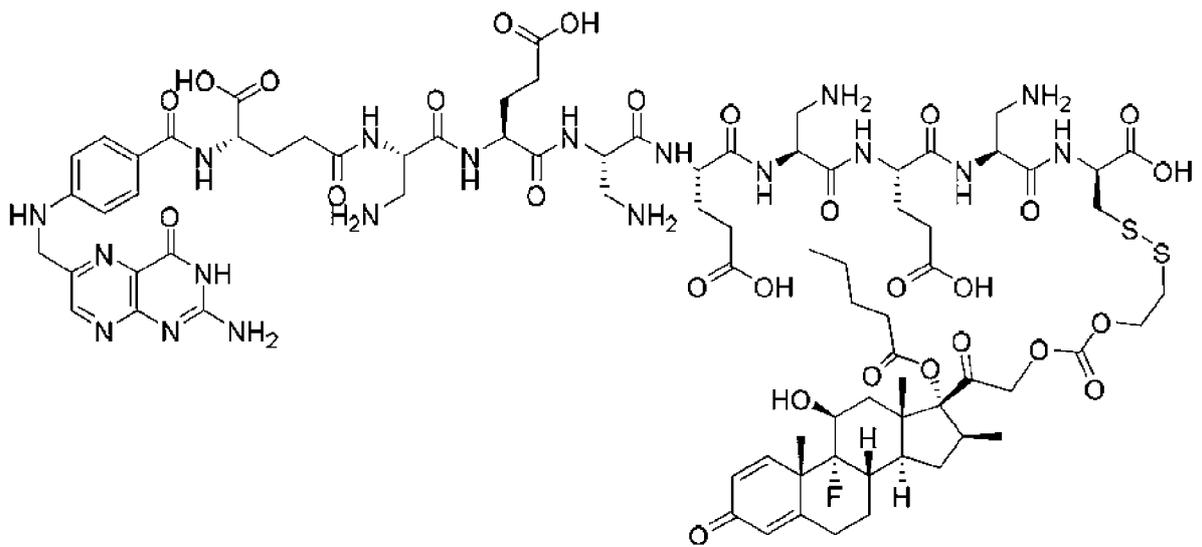
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

50. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



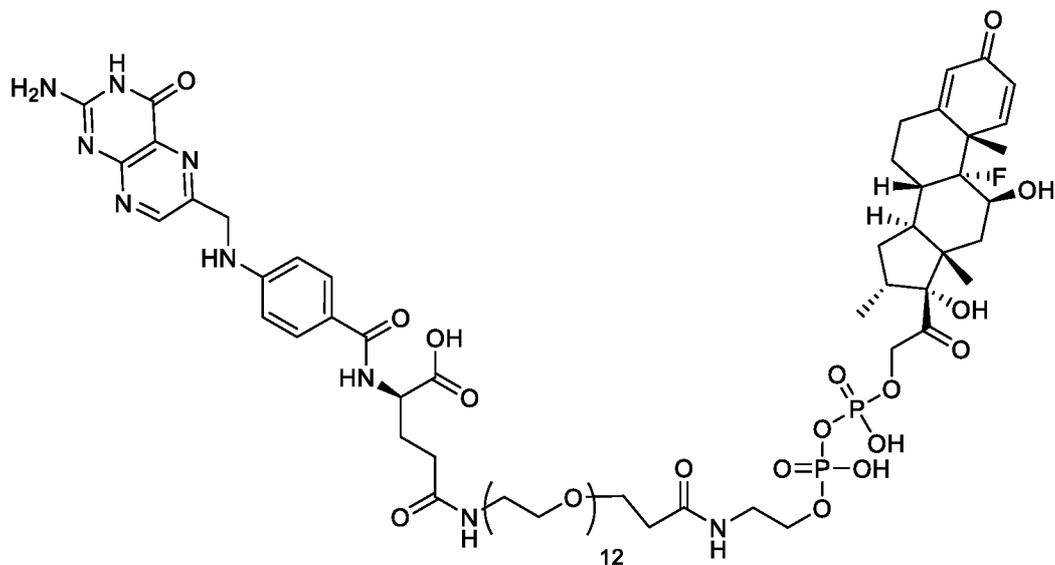
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

51. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



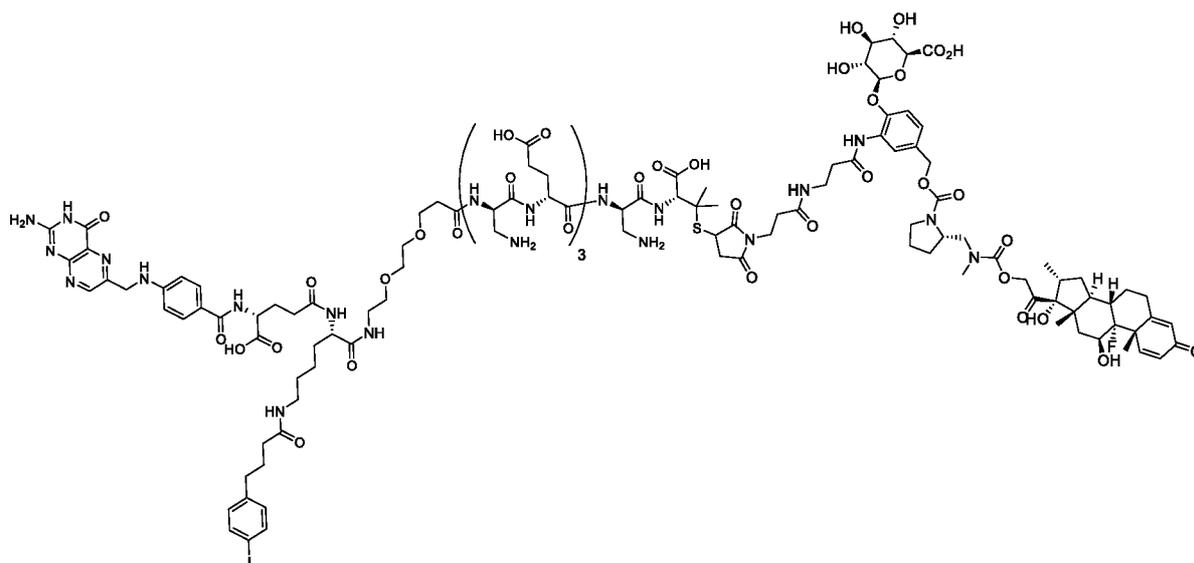
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

52. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



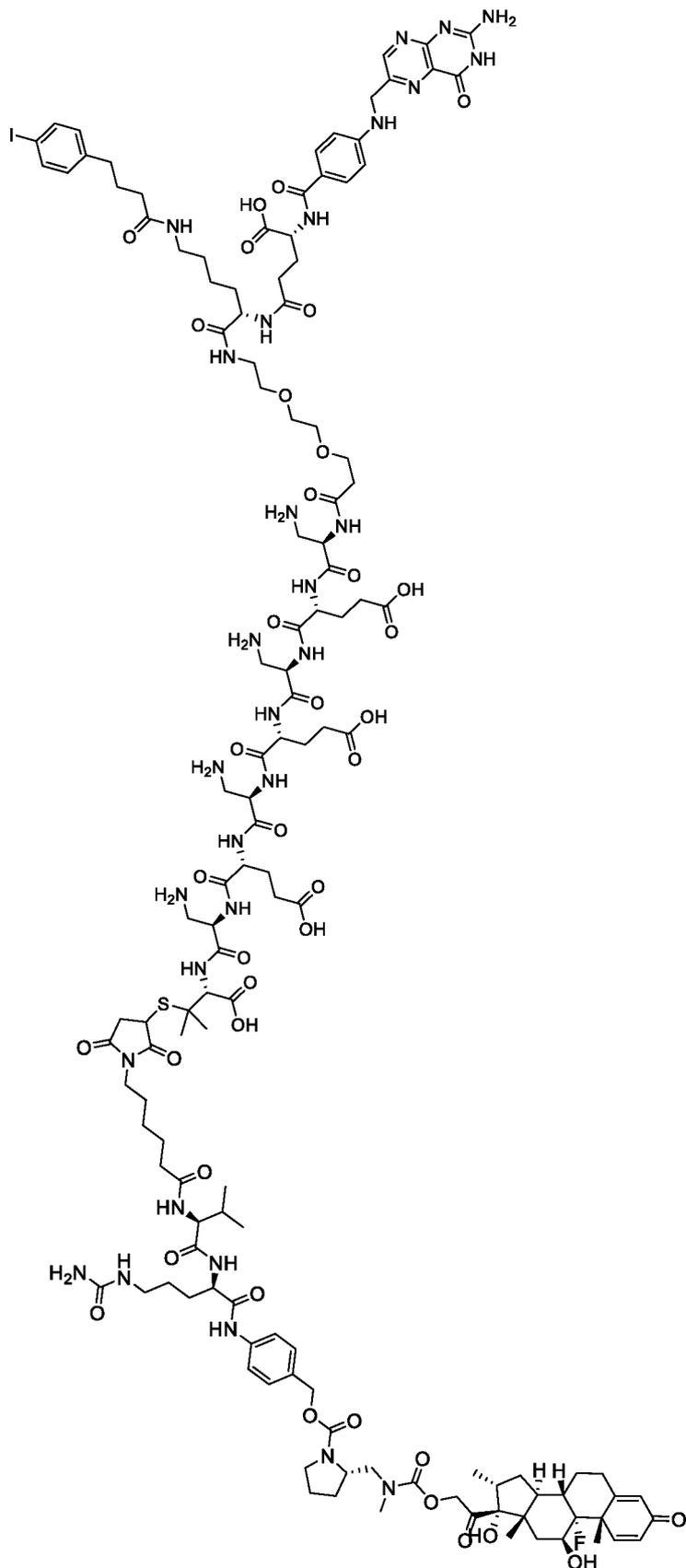
или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

53. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

54. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф, пролекарство, сольват или клатрат.

55. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из приведенных в описании изобретения соединений.

56. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а. соединение по любому из пп. 1-55; и

б. фармацевтически приемлемый эксципиент.

57. Фармацевтическая композиция по п. 56, где фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой часть наночастицы, липосомального препарата или экзосомального препарата.

58. Способ смещения макрофагов от M1 к M2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-55 или композиции по п. 56 или 57.

59. Способ лечения воспалительного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-55 или фармацевтической композиции по п. 56 или 57.

60. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал дексаметазона.

61. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал преднизона.

62. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал преднизолона.

63. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона.

64. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал будесонида.

65. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал триамцинолона.

66. Способ по п. 59, где G^2 представляет собой радикал бетаметазона.

67. Способ по п. 59, где воспалительное расстройство представляет собой болезнь Крона, волчанку, воспалительное заболевание кишечника (IBS), болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, глютеновую болезнь, тиреодит Хашимото, тяжелую псевдопаралитическую миастению, аутоиммунный васкулит, реактивный артрит, псориазный артрит, злокачественную анемию, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, рассеянный склероз или фиброзное заболевание, болезнь “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировую болезнь печени, астму, остеопороз, саркоидоз, ишемически-реперфузионное повреждение, протезный остеолит, гломерулонефрит, склеродермию, псориаз, аутоиммунный миокардит, повреждение спинного мозга, воспалительное расстройство центральной нервной системы, вирусную инфекцию, грипп, коронавирусную инфекцию, синдром цитокинового шторма, повреждение кости, воспалительное заболевание головного

мозга, атеросклероз, рак или опухоль.

68. Способ лечения аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-55 или фармацевтической композиции по п. 56 или 57.

69. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал дексаметазона.

70. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал преднизона.

71. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал преднизолона.

72. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона.

73. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал будесонида.

74. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал триамцинолона.

75. Способ по п. 69, где G^2 представляет собой радикал бетаметазона.

76. Способ лечения воспаления у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-55 или фармацевтической композиции по п. 56 или 57.

77. Способ по п. 76, где воспаление связано с аутоиммунным заболеванием.

78. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, флудрокортизона, беклометазона, флутиказона, мометазона, циклезонида, кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидроксиpregненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

79. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал дексаметазона.

80. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал преднизона.

81. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал преднизолона.

82. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал метилпреднизолона.

83. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал будесонида.

84. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал триамцинолона.

85. Способ по п. 76, где G^2 представляет собой радикал бетаметазона.

86. Способ по п. 76, где воспаление связано с иммунопатологическим расстройством или заболеванием.

87. Способ по п. 76, где воспаление связано с нервно-мышечным расстройством или заболеванием.

88. Способ по п. 76, где воспаление связано с гормональным расстройством или заболеванием.

89. Способ по п. 76, где воспаление связано с желудочно-кишечным расстройством или заболеванием.

90. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или расстройством соединительной ткани.

91. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или расстройством печени.

92. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или расстройством костно-мышечной системы.

93. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или нарушением картины крови.

94. Способ по п. 76, где воспаление связано с метаболическим заболеванием или расстройством.

95. Способ по п. 76, где воспаление связано с метаболическим заболеванием или расстройством.

96. Способ по п. 76, где воспаление связано с эндокринным заболеванием или расстройством.

97. Способ по п. 76, где воспаление связано с инфекцией.

98. Способ по п. 76, где воспаление связано с неврологическим заболеванием или расстройством.

99. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или расстройством почек.

100. Способ по п. 76, где воспаление связано с легочным заболеванием или расстройством.

101. Способ по п. 76, где воспаление связано с заболеванием или расстройством тканей.

102. Способ по п. 76, где воспаление связано с болезнью Крона, волчанкой, воспалительным заболеванием кишечника (IBS), болезнью Аддисона, болезнью Грейвса, синдромом Шегрена, глютеновой болезнью, тиреоидитом Хашимото, тяжелой псевдопаралитической миастенией, аутоиммунным васкулитом, реактивным артритом, псориатическим артритом, злокачественной анемией, неспецифическим язвенным колитом, ревматоидным артритом, диабетом 1 типа, рассеянным склерозом или фиброзным заболеванием, болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), жировой болезнью печени, астмой, остеопорозом, саркоидозом, ишемически-реперфузионным

повреждением, протезным остеолитом, гломерулонефритом, склеродермией, псориазом, с аутоиммунным миокардитом, повреждением спинного мозга, центральной нервной системой, вирусной инфекцией, гриппом, коронавирусной инфекцией, синдромом цитокинового шторма, повреждением кости, воспалительным заболеванием головного мозга, атеросклерозом, раком или опухолью.

103. Способ по п. 76, где воспаление связано с болезнью Крона, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, будесонида, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

104. Способ по п. 76, где воспаление связано с волчанкой, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

105. Способ по п. 76, где воспаление связано с воспалительным заболеванием кишечника, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, гидрокортизона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

106. Способ по п. 76, где воспаление связано с болезнью Аддисона, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, гидрокортизона, флудрокортизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

107. Способ по п. 76, где воспаление связано с болезнью Грейвса, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

108. Способ по п. 76, где воспаление связано с синдромом Шегрена, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

109. Способ по п. 76, где воспаление связано с глютеновой болезнью, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

110. Способ по п. 77, где воспаление связано с тиреоидитом Хашимото, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

111. Способ по п. 76, где воспаление связано с тяжелой псевдопаралитической миастенией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

112. Способ по п. 76, где воспаление связано с аутоиммунным васкулитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

113. Способ по п. 76, где воспаление связано с реактивным артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

114. Способ по п. 76, где воспаление связано с псориатическим артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

115. Способ по п. 76, где воспаление связано со злокачественной анемией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

116. Способ по п. 76, где воспаление связано с неспецифическим язвенным колитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

117. Способ по п. 76, где воспаление связано с ревматоидным артритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, триамцинолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

118. Способ по п. 76, где воспаление связано с диабетом 1 типа, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона,

бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

119. Способ по п. 76, где воспаление связано с рассеянным склерозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

120. Способ по п. 76, где воспаление связано с астмой, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из триамцинолона, флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

121. Способ по п. 76, где воспаление связано с остеопорозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

122. Способ по п. 76, где воспаление связано с саркоидозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

123. Способ по п. 76, где воспаление связано с гломерулонефритом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

124. Способ по п. 76, где воспаление связано с аутоиммунным миокардитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

125. Способ по п. 76, где воспаление связано с фиброзным заболеванием, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида и преднизона.

126. Способ по п. 76, где воспаление связано с болезнью “трансплантат против хозяина” (GVHD), и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

127. Способ по п. 76, где воспаление связано с жировой болезнью печени, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

128. Способ по п. 76, где воспаление связано с ишемически-реперфузионным повреждением, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

129. Способ по п. 76, где воспаление связано с протезным остеолитом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

130. Способ по п. 76, где воспаление связано со склеродермией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

131. Способ по п. 76, где воспаление связано с псориазом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из будесонида, бетаметазона, триамцинолона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, гидрокортизона-17-валерата, дифлоразона, мепреднизона, галобетакола, тиксокортола, амцинонида, дезонида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида, хальцинонида, беклометазона и галометазона.

132. Способ по п. 76, где воспаление связано с повреждением спинного мозга, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

133. Способ по п. 76, где воспаление представляет собой воспаление центральной нервной системы, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

134. Способ по п. 76, где воспаление связано с вирусной инфекцией, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

135. Способ по п. 76, где воспаление связано с гриппом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

136. Способ по п. 76, где воспаление связано с SARS-CoV-2 (COVID-19), и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, и преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

137. Способ по п. 76, где воспаление связано с синдромом цитокинового шторма, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

138. Способ по п. 76, где воспаление связано с повреждением кости, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, кортивазола, гидрокортизона, 21-гидроксипрегненолона, мепреднизона, дексаметазона, триамцинолона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

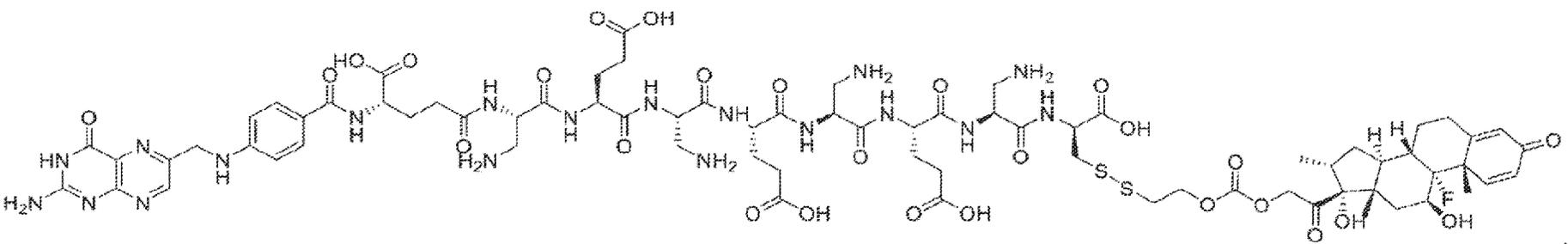
139. Способ по п. 76, где воспаление связано с воспалительным заболеванием головного мозга, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, будесонида, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

140. Способ по п. 76, где воспаление связано с атеросклерозом, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из флутиказона, будесонида, беклометазона, циклезонида, дексаметазона, бетаметазона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

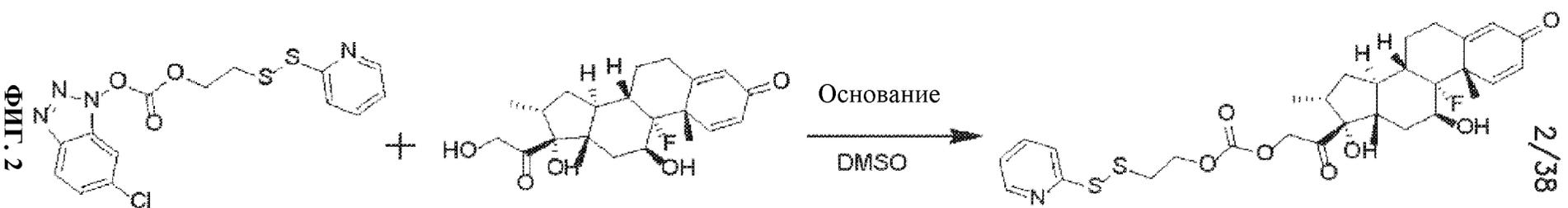
141. Способ по п. 76, где воспаление связано с опухолью, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

142. Способ по п. 76, где воспаление связано с раком, и G^2 представляет собой радикал стероида, выбранного из группы, состоящей из кортизона, гидрокортизона, клобетазола, дексаметазона, бетаметазона, будесонида, мепреднизона, преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

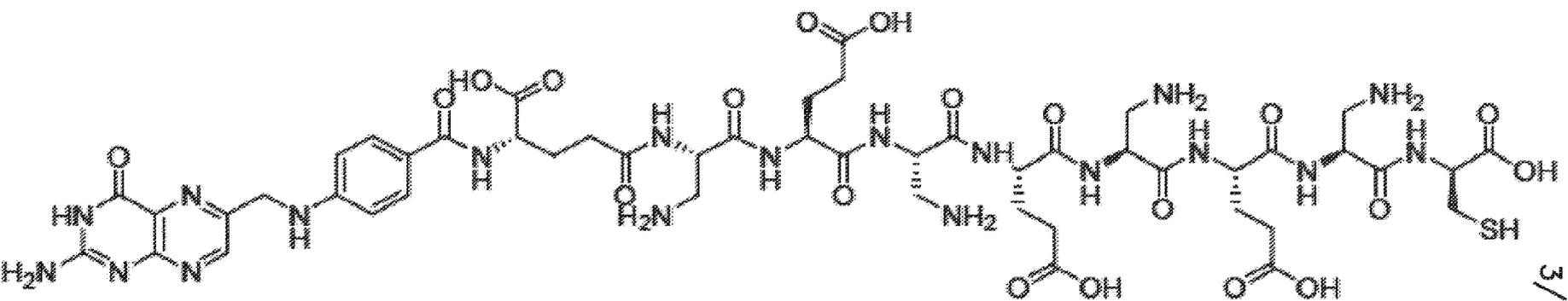
143. Способ лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечена поляризация макрофагов от M1 до M2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-55 или фармацевтической композиции по п. 56 или 57.



ФИГ. 1



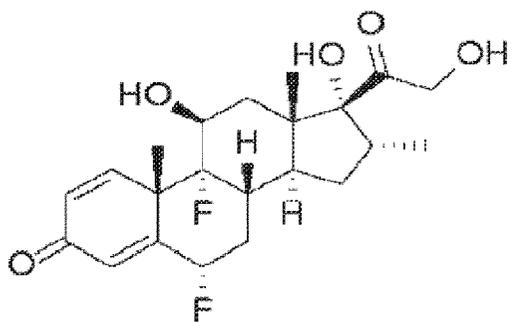
ФИГ. 2



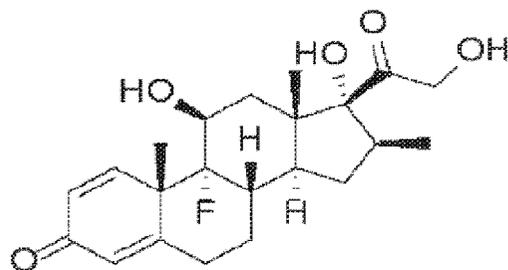
Фиг. 3

СТРУКТУРЫ И НАЗВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СТЕРОИДОВ

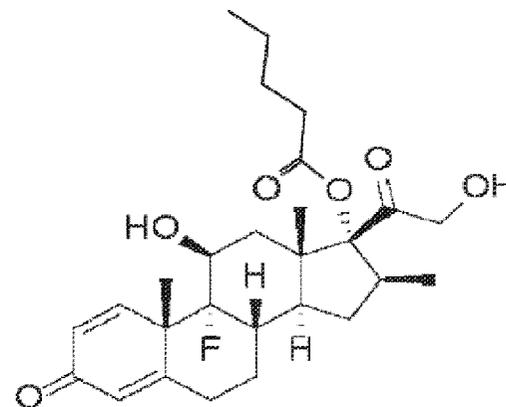
ФИГ. 5



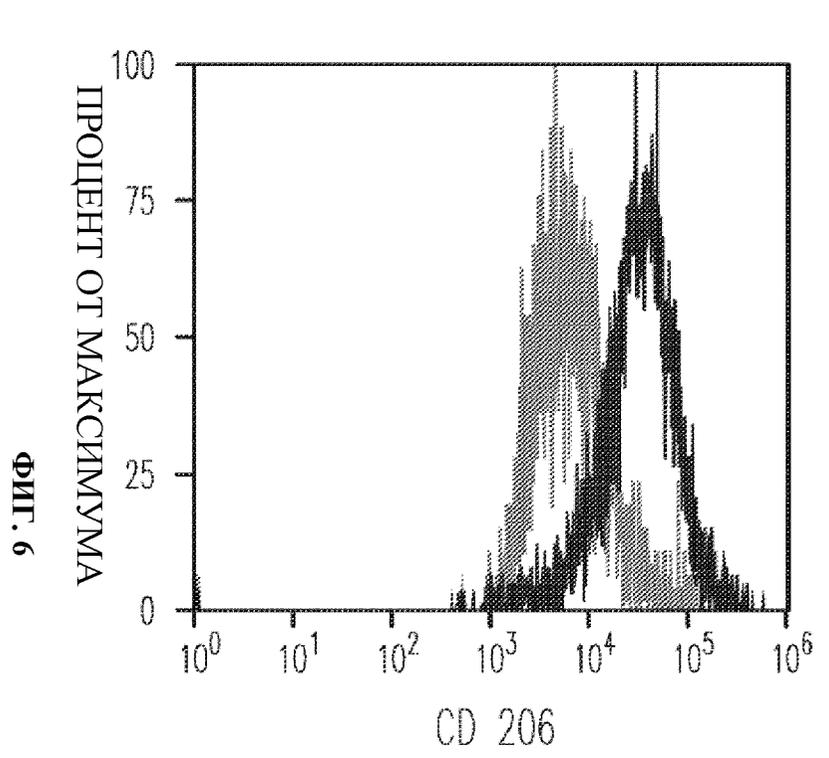
ФЛУМЕТАЗОН



БЕТАМЕТАЗОН



БЕТАМЕТАЗОНА 17-ВАЛЕРАТ



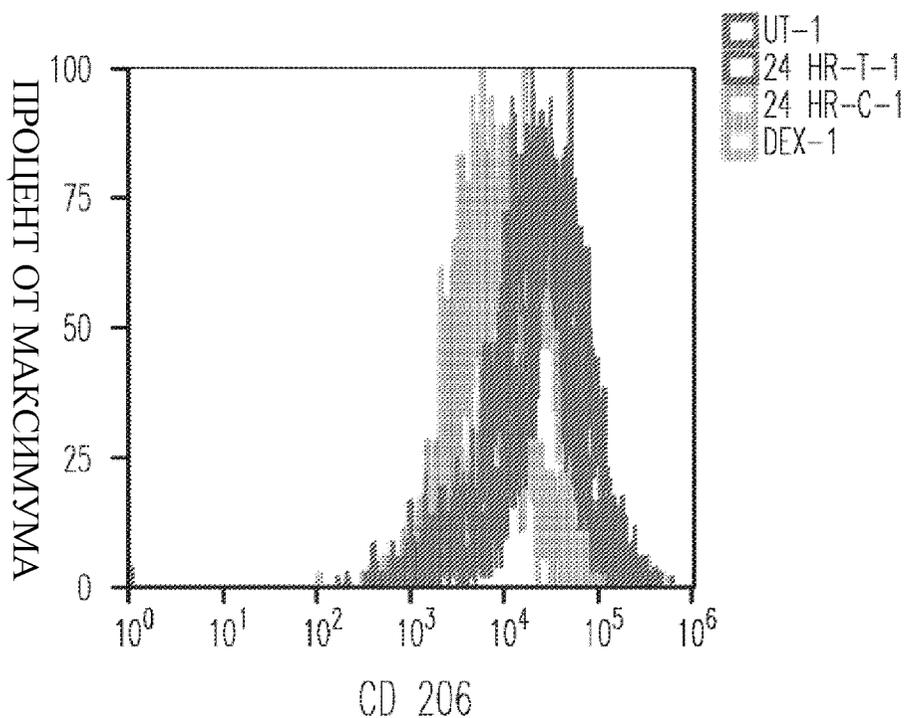
ФИГ. 6

**Маркер для M2
(противовоспалительные макрофаги)**

**24 HR – инкубирование в течение 24 часов
с 20 наномолями фол-hydrolink-дексаметазона
Т – конъюгат лекарственного средства
С – эксперимент с конкурентом
(20 наномоль фол-hydrolink-дексаметазона +
100-кратный фолат-глюкозамин)**

Маркер для M2 (противовоспалительные макрофаги)

ФИГ. 7



UT-1 – необработанные клетки

24 HR – инкубирование в течение 24 часов

с 20 наномолями фол-hydrolink-дексаметазона

T – 20 наномоль конъюгата лекарственного средства

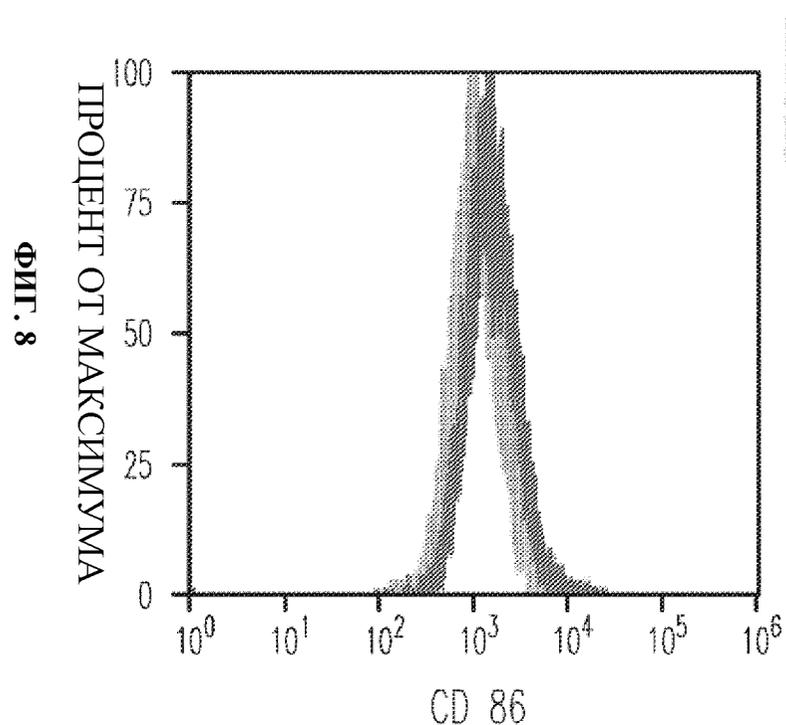
C – эксперимент с конкурентом

(20 наномоль фол-hydrolink-дексаметазона + 100-кратный фолат-глюкозамин)

DEX – инкубирование с 10 наномолями

свободного дексаметазона в течение 24 часов

Маркер для M1 (провоспалительные макрофаги)



UT-1 – необработанные клетки

24 HR – инкубирование в течение 24 часов

с 20 наномолями фол-hydrolink-дексаметазона

T – конъюгат лекарственного средства

C – эксперимент с конкурентом

(20 наномоль фол-hydrolink-дексаметазона +
100-кратный фолат-глюкозамин)

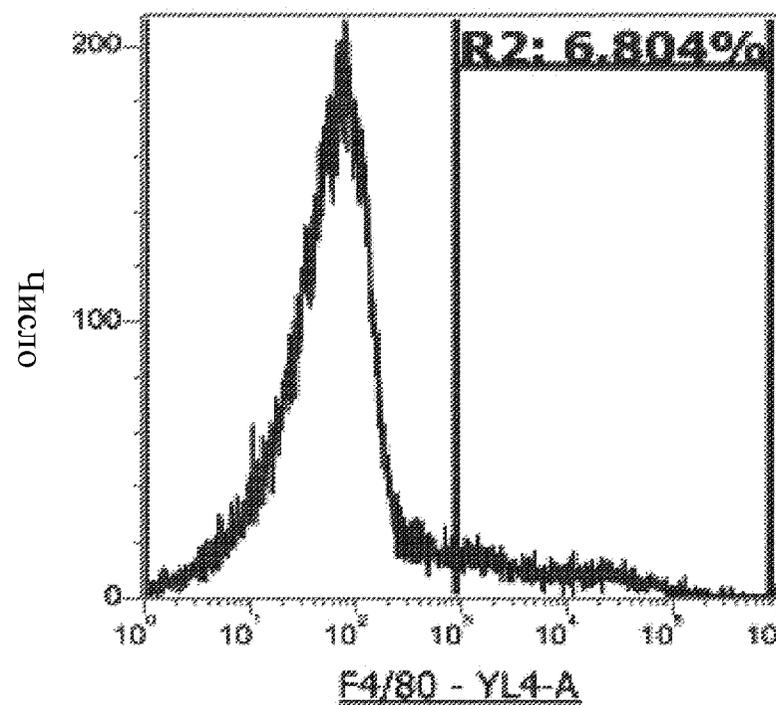
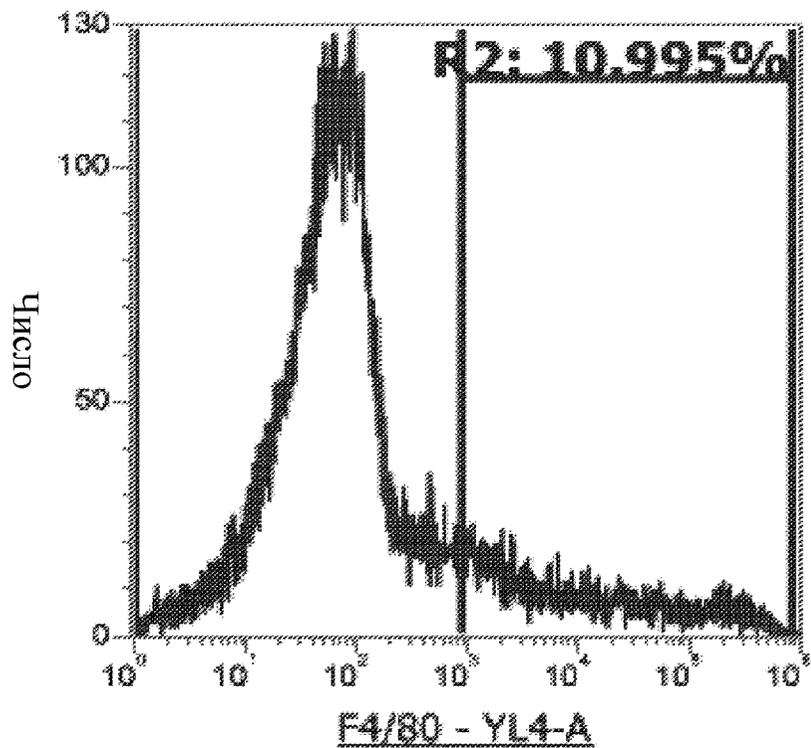
DEX – инкубирование с 10 наномолями

свободного дексаметазона в течение 24 часов

После обработки
R1 – Образец

После обработки
R1 – Образец (1)

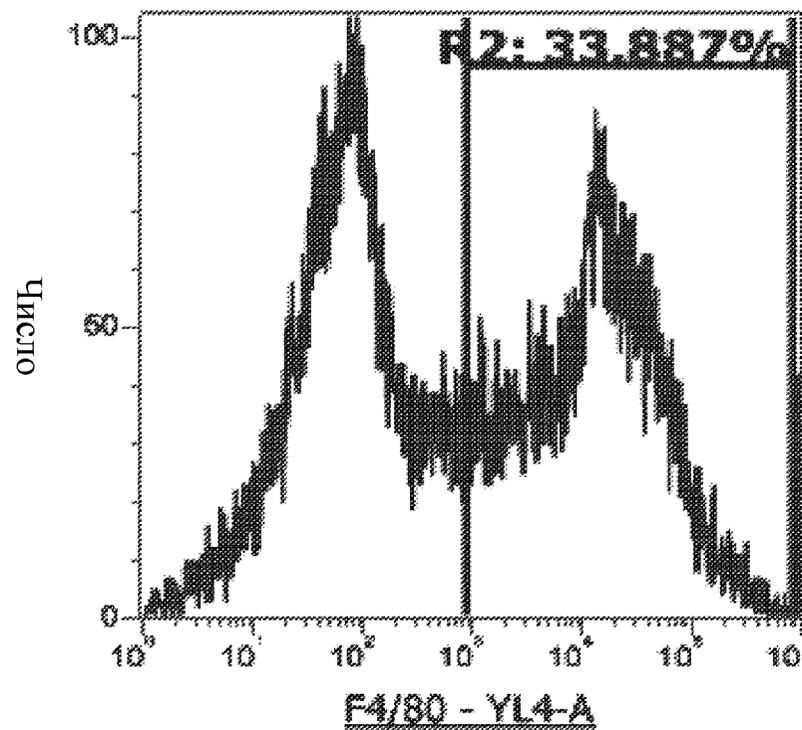
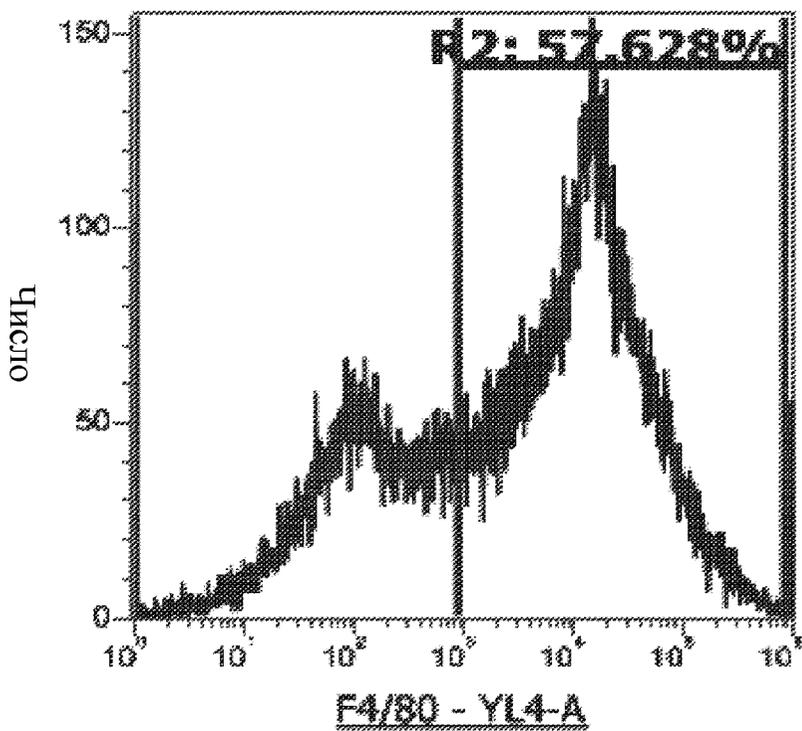
ФИГ. 9А



Без обработки
R1 – Образец

Без обработки
R1 – Образец (1)

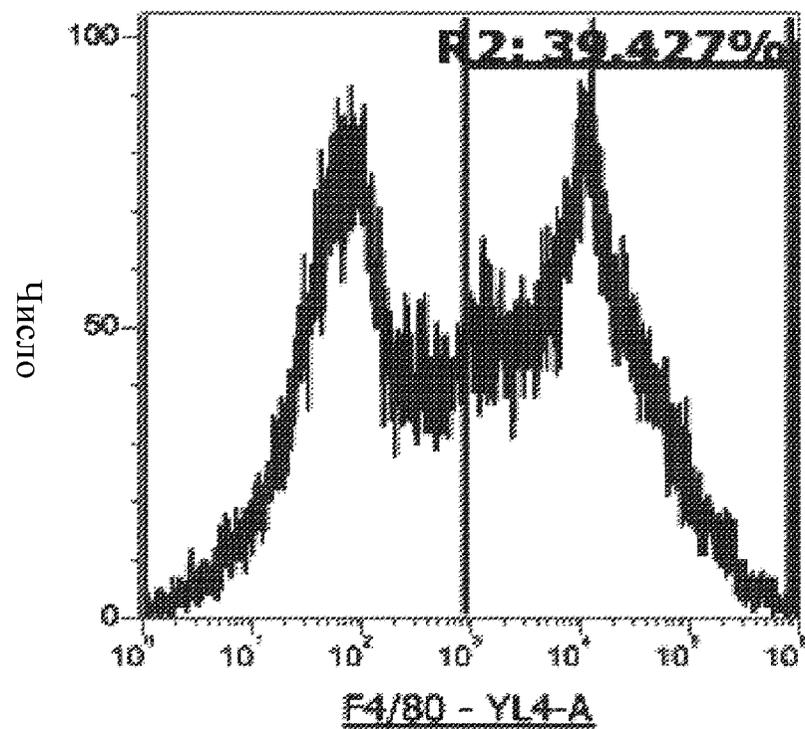
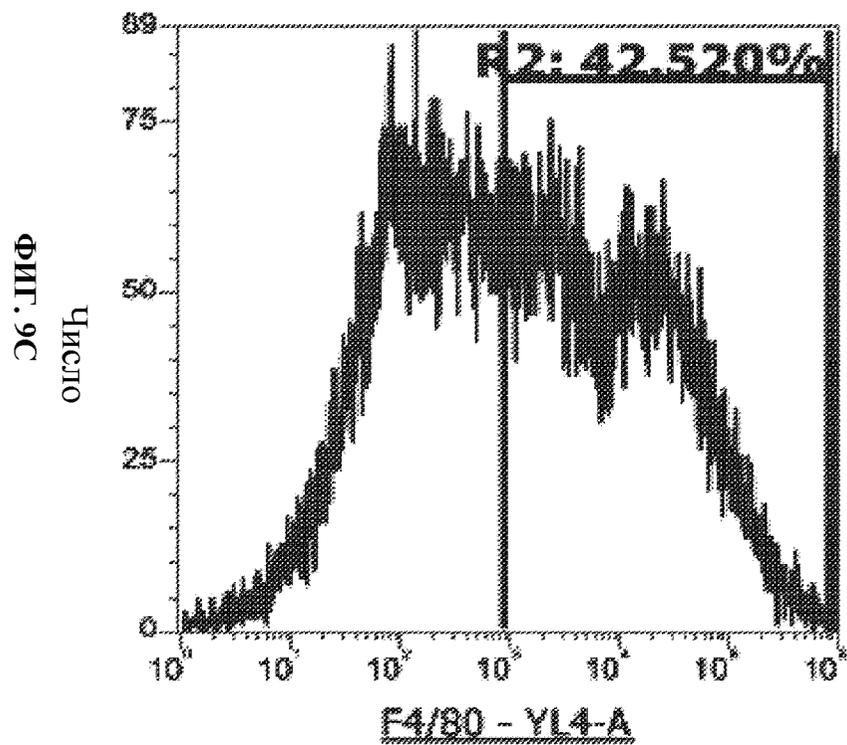
ФИГ. 9В



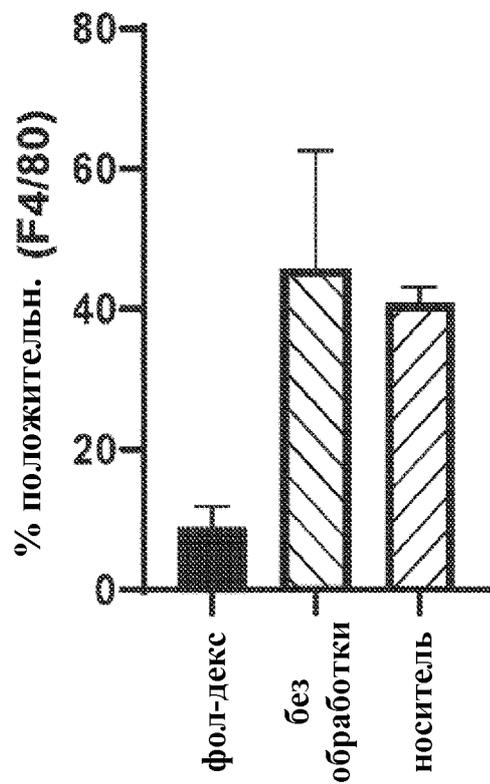
10/38

Носитель
R1 – Образец

Носитель
R1 – Образец (1)



фол-мPEG2-Hydro-диметилCys-карба-декс

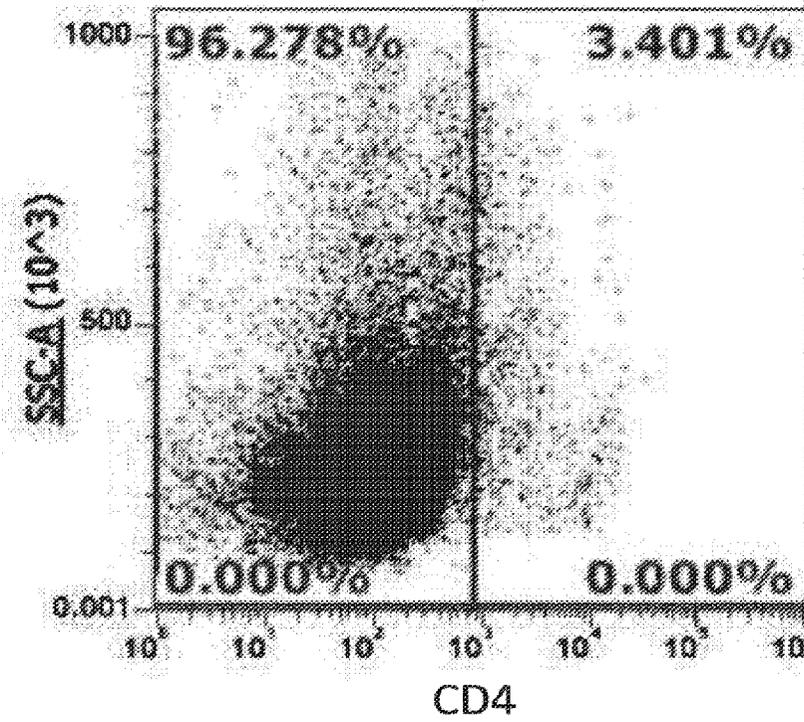
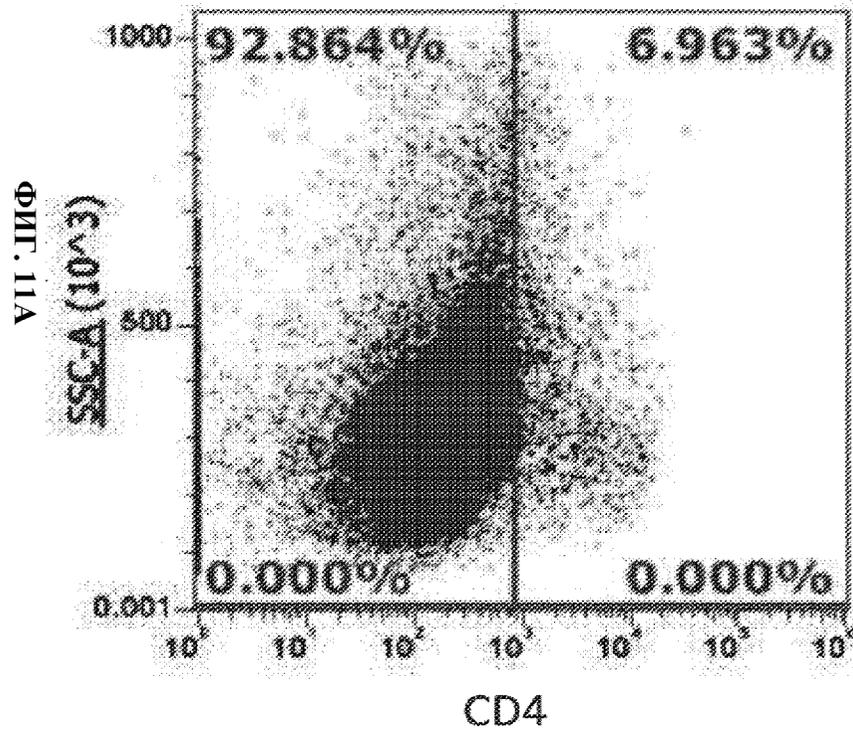


ФИГ. 10

фол-альб-PEG2-Нидро-диметилСус-карба-декс

R1 - Без обработки (30000)

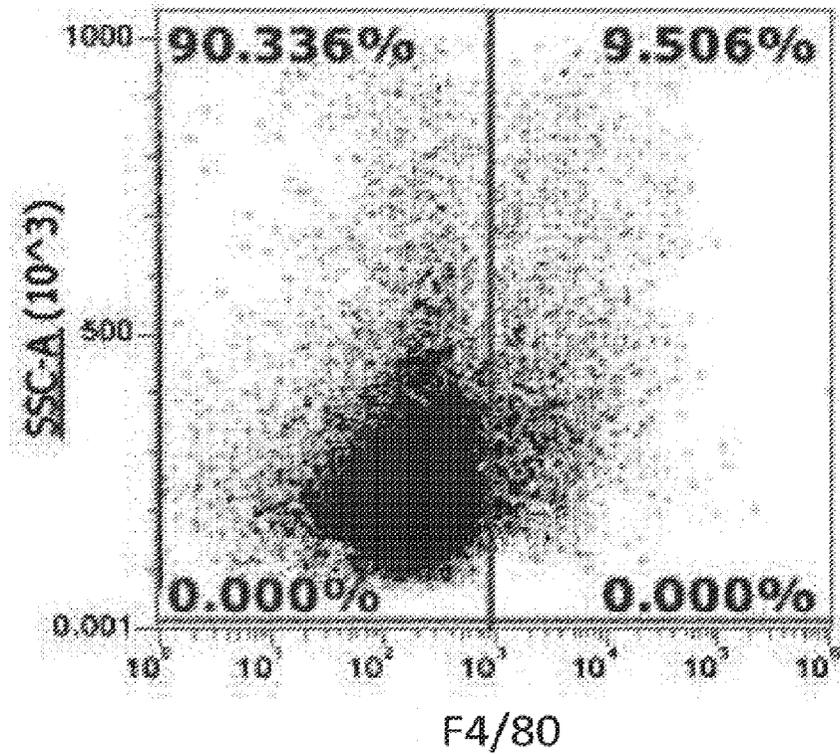
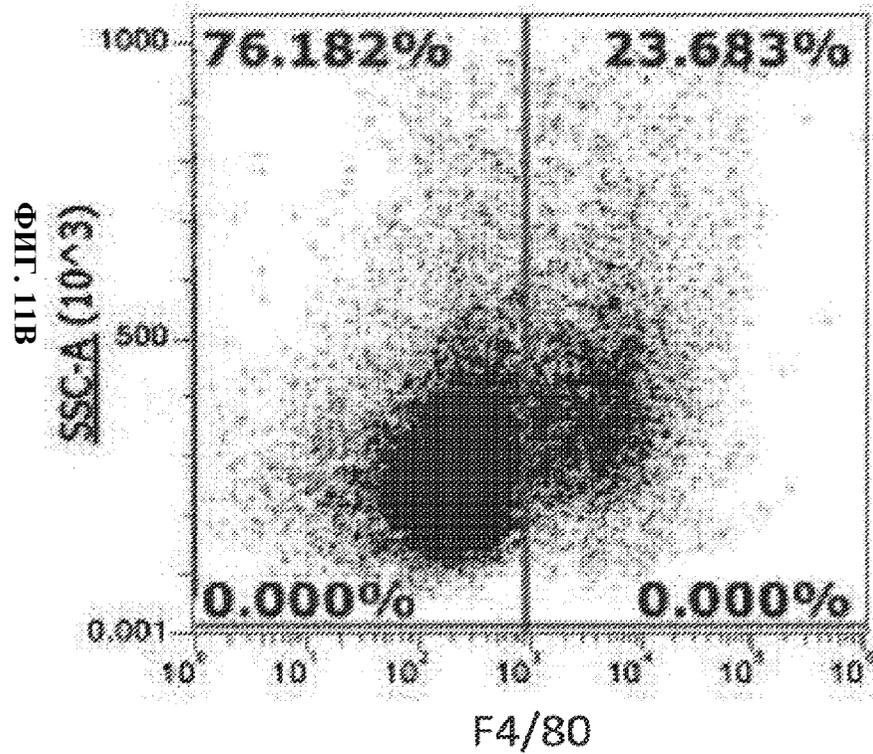
R1 – фол-декс (30000)



фол-альб-PEG2-Hydro-диметилCys-карба-декс

R1 - Без обработки (30000)

R1 – фол-декс (30000)

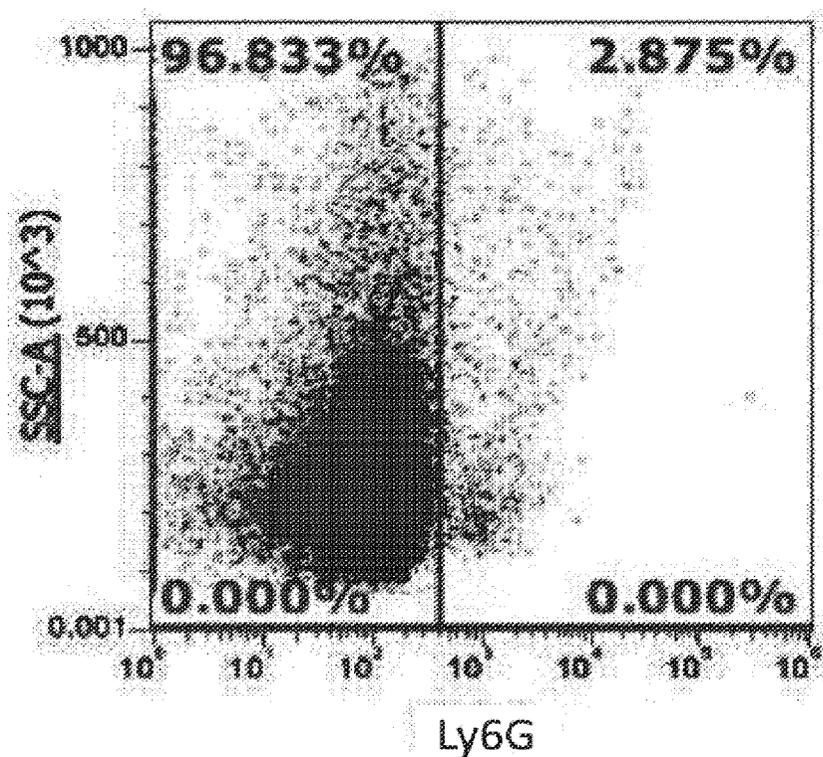
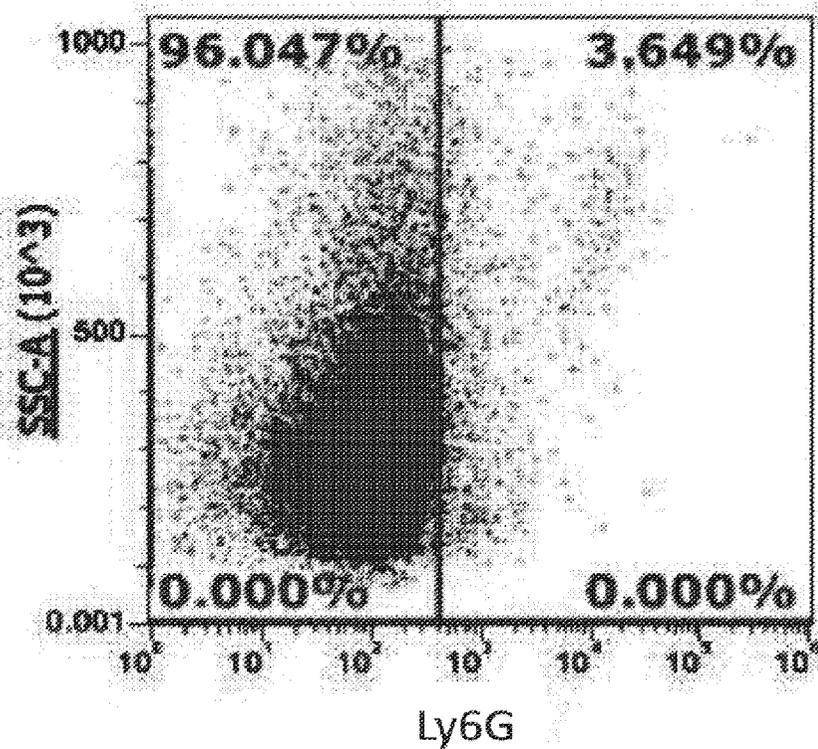


фол-альб-PEG2-Нydro-диметилCys-карба-декс

R1 - Без обработки (30000)

R1 – фол-декс (30000)

ФИГ. 11С

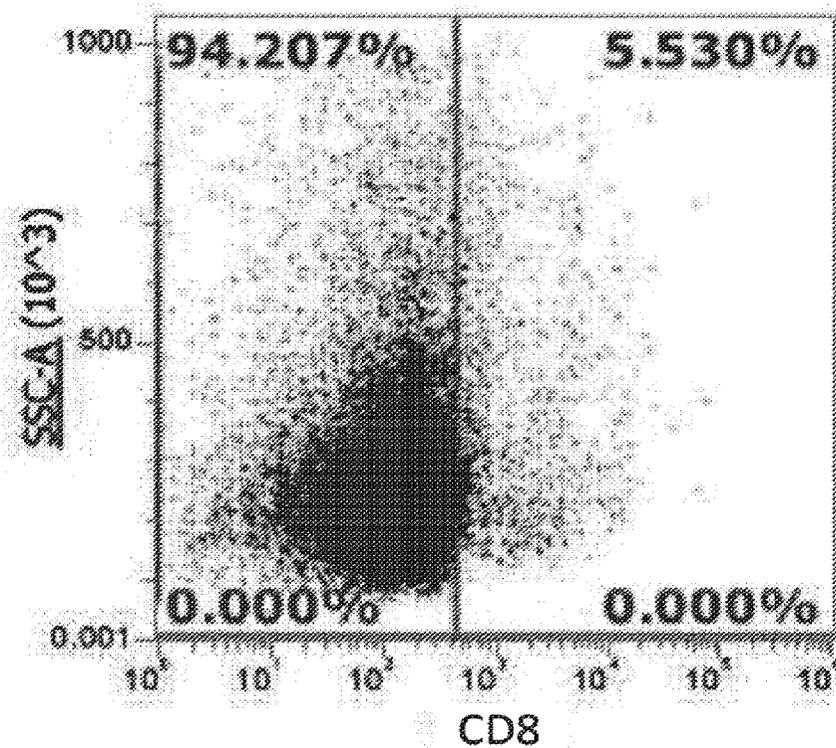
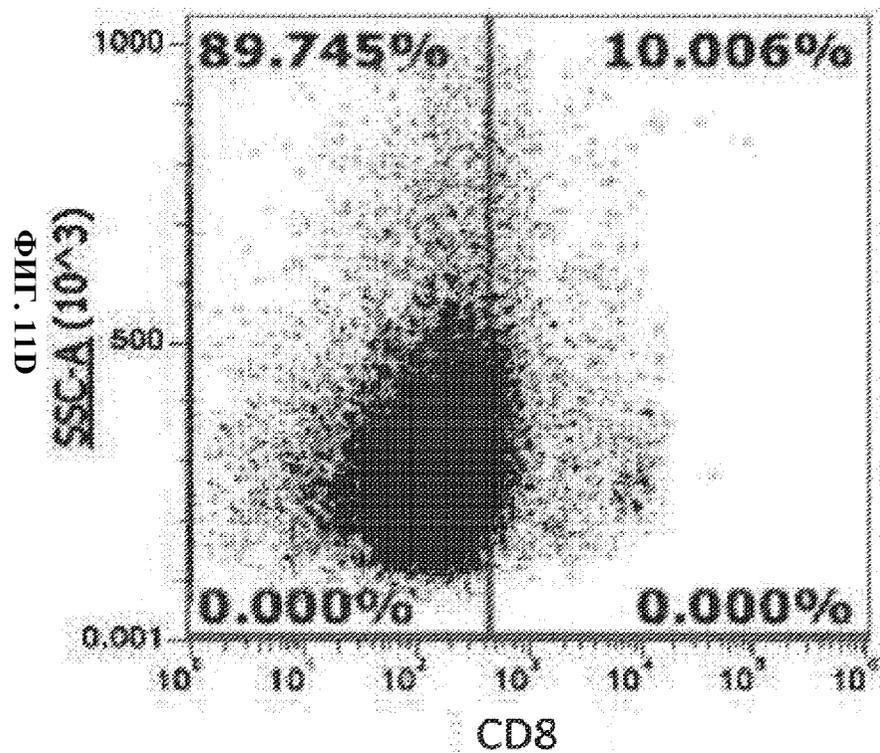


15/38

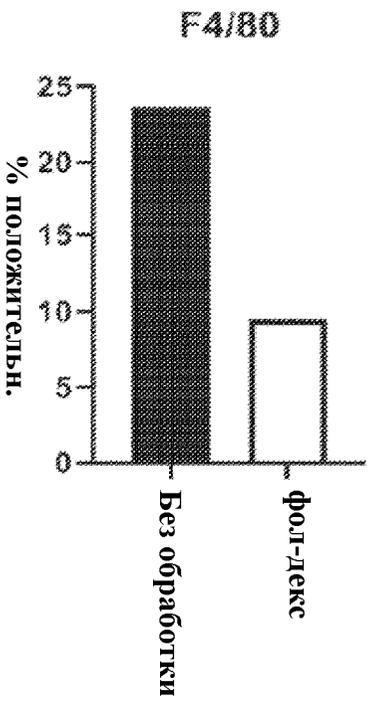
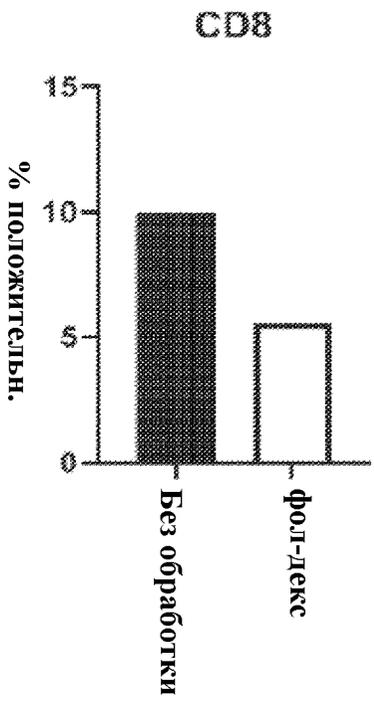
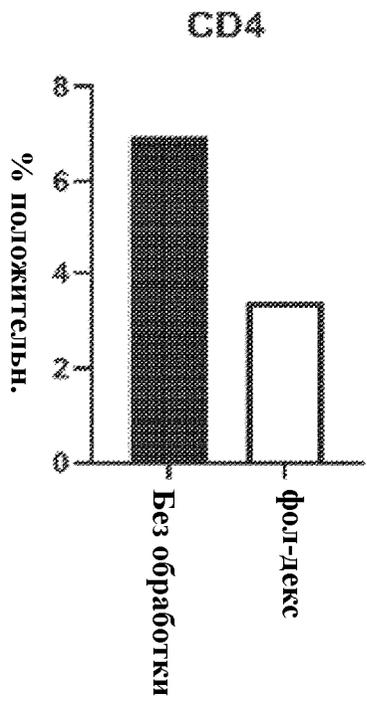
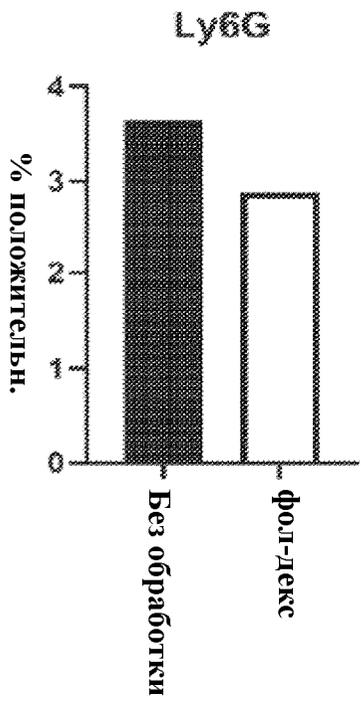
фол-альб-PEG2-Hydro-диметилCys-карба-декс

R1 - Без обработки (30000)

R1 – фол-декс (30000)



фол-альб-PEG2-Hydro-диметилCys-карба-декс

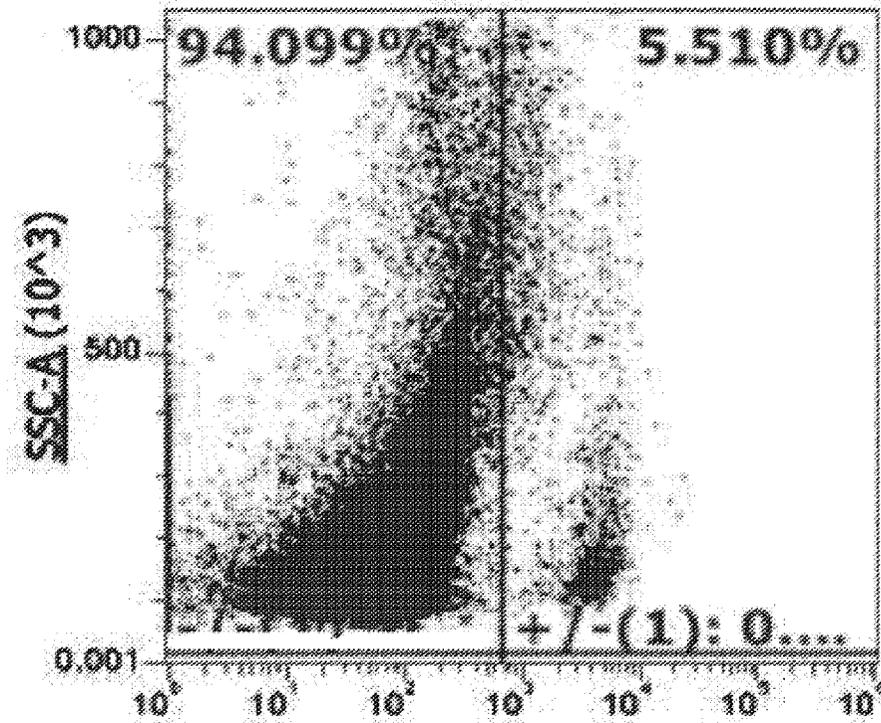
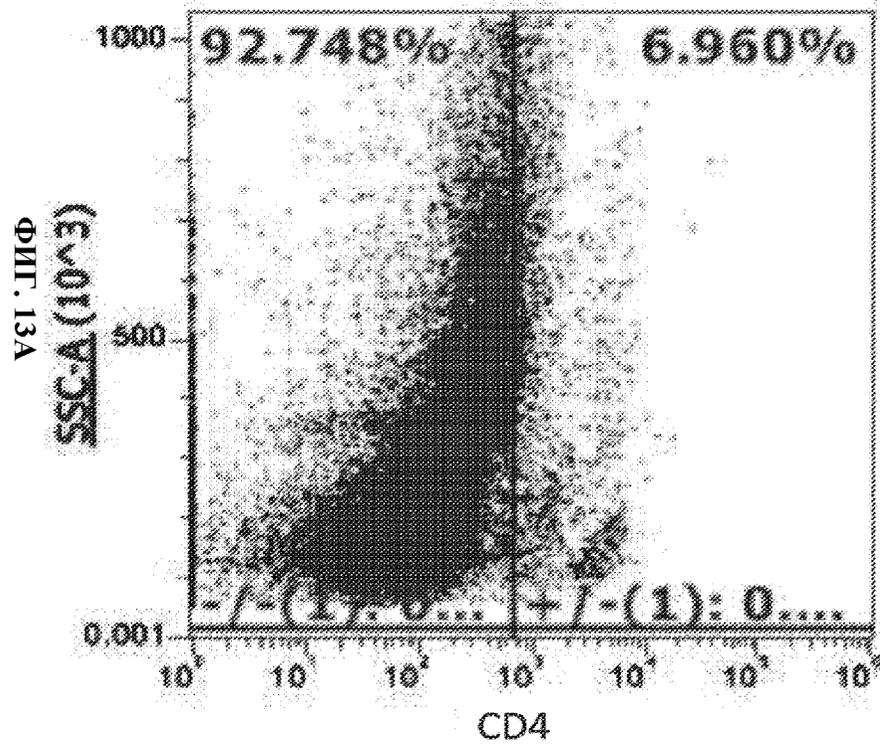


ФИГ. 12

фол-PEG12-пирофосфат-декс

R1 - Без обработки

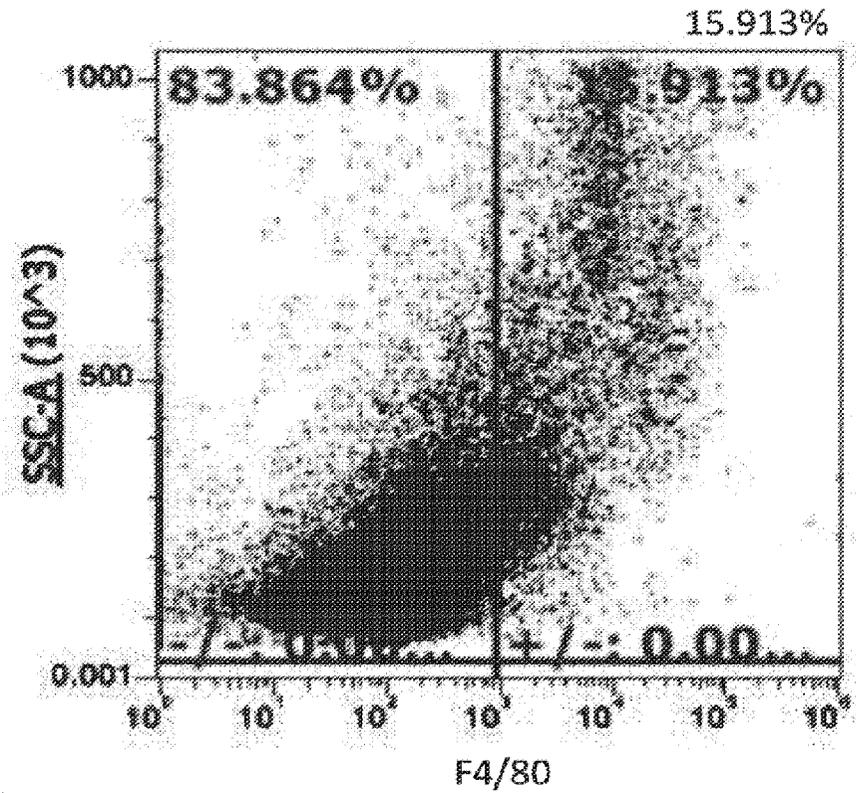
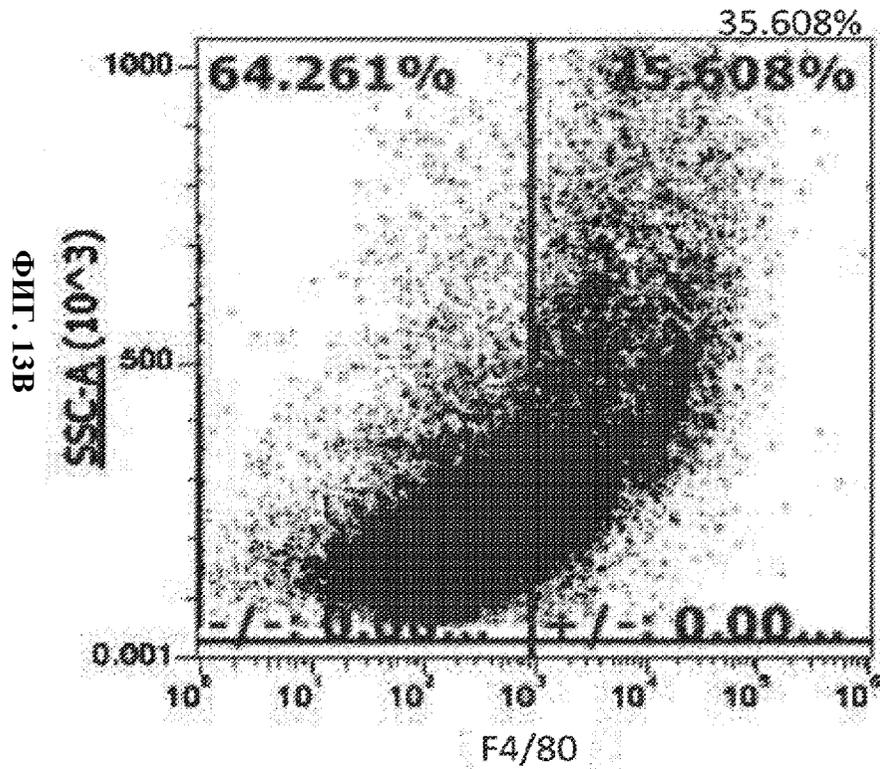
R1 – фол-PEG12-пиро-декс



фол-PEG12-пирофосфат-декс

R1 - Без обработки

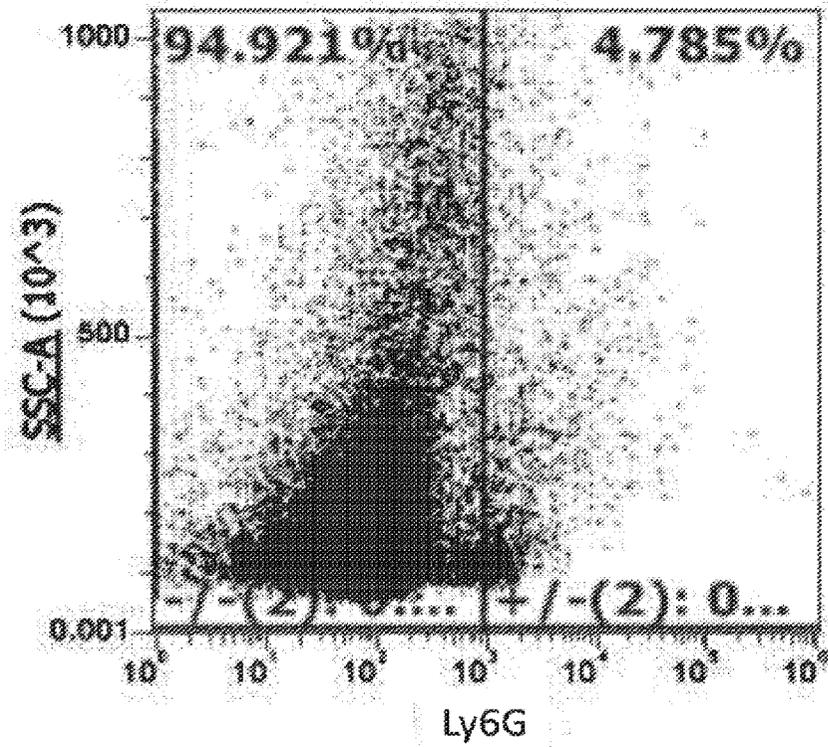
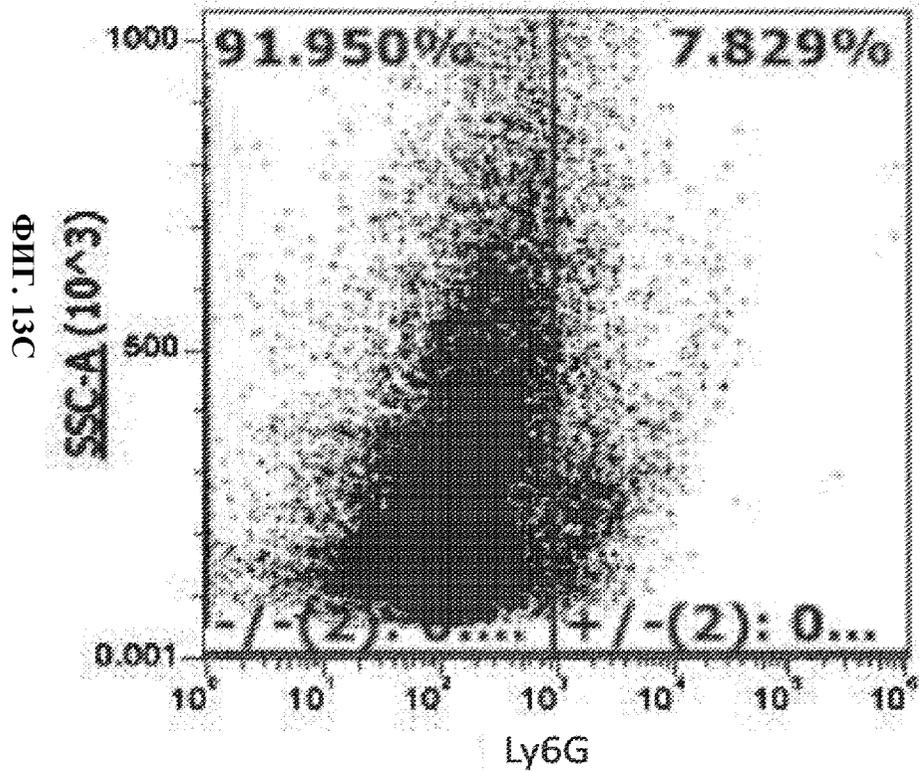
R1 – фол-PEG12-пиро-декс



фол-PEG12-пирофосфат-декс

R1 - Без обработки

R1 – фол-PEG12-пиро-декс

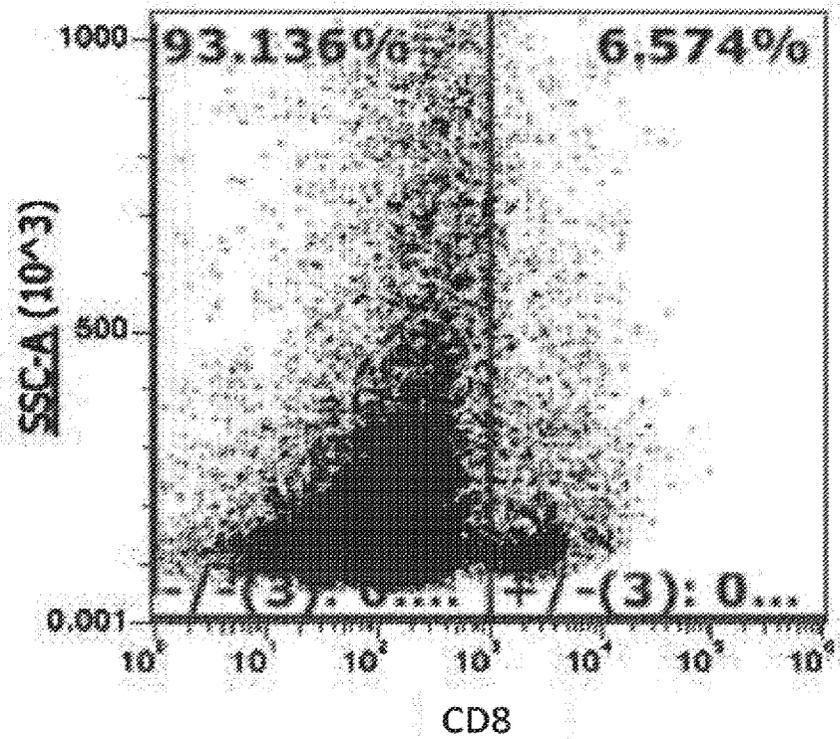
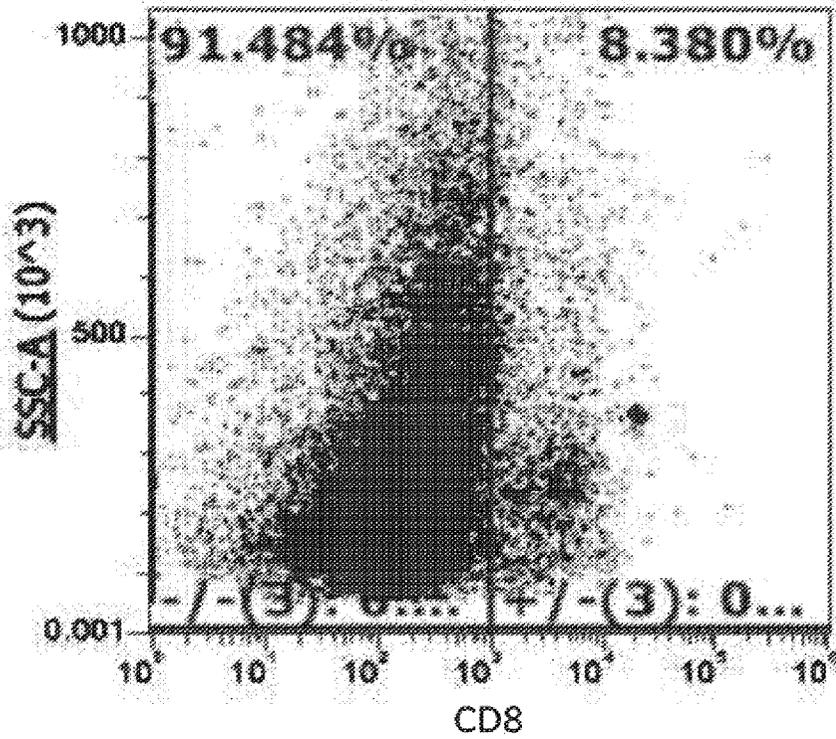


фол-PEG12-пирофосфат-декс

R1 - Без обработки

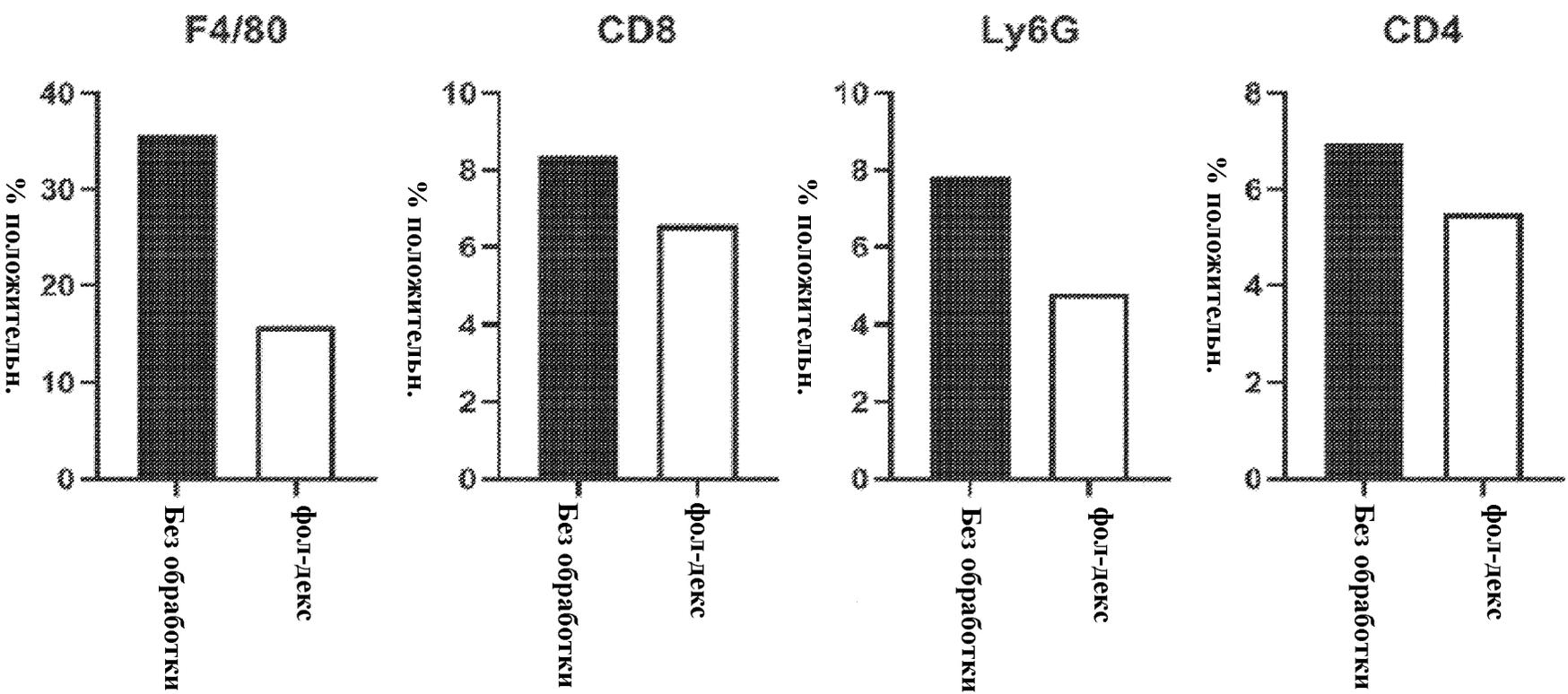
R1 – фол-PEG12-пиро-декс

ФИГ. 13Д



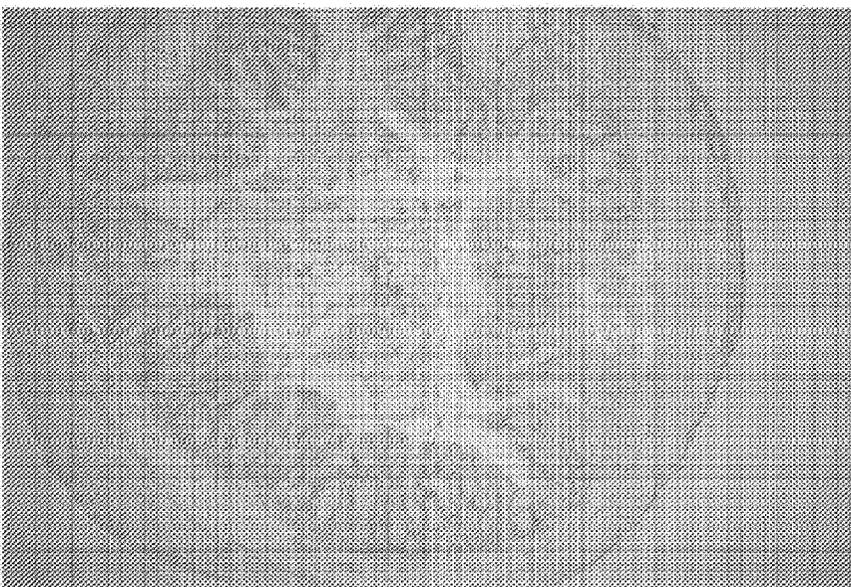
21/38

фол-PEG12-пирофосфат-декс

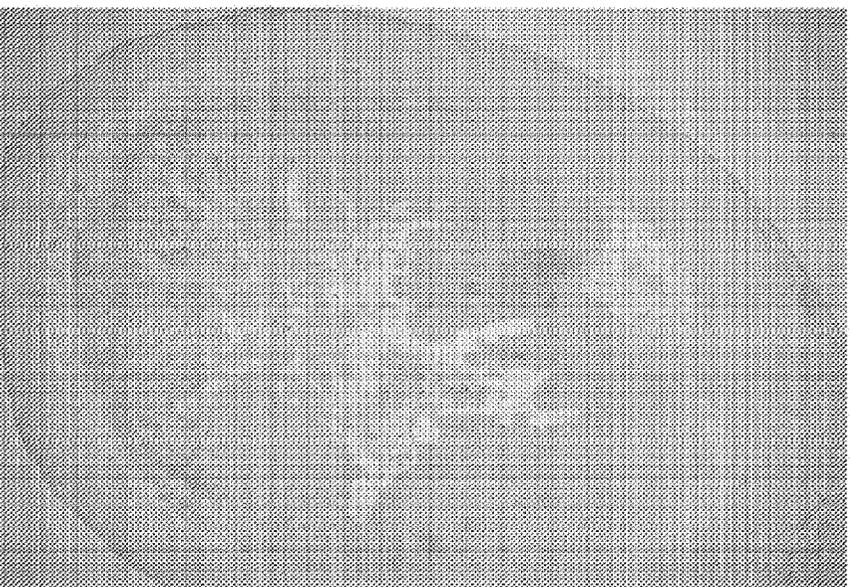


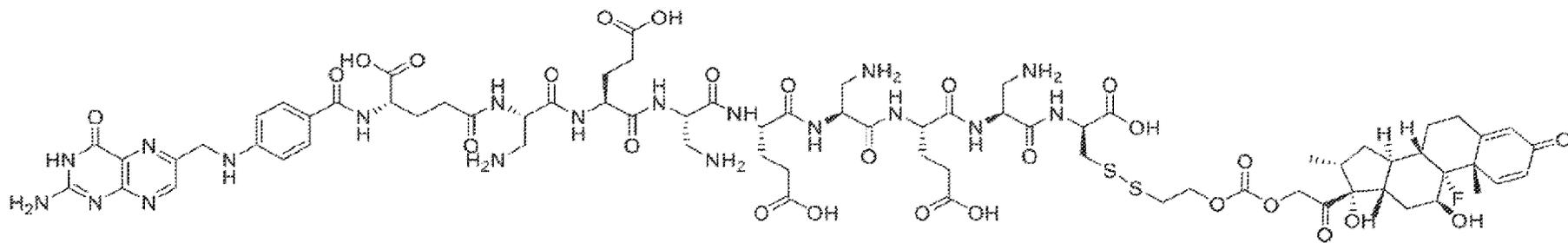
ФИГ. 14

фол-альб-PEG2-Нydro-диметилCys-
карба-декс



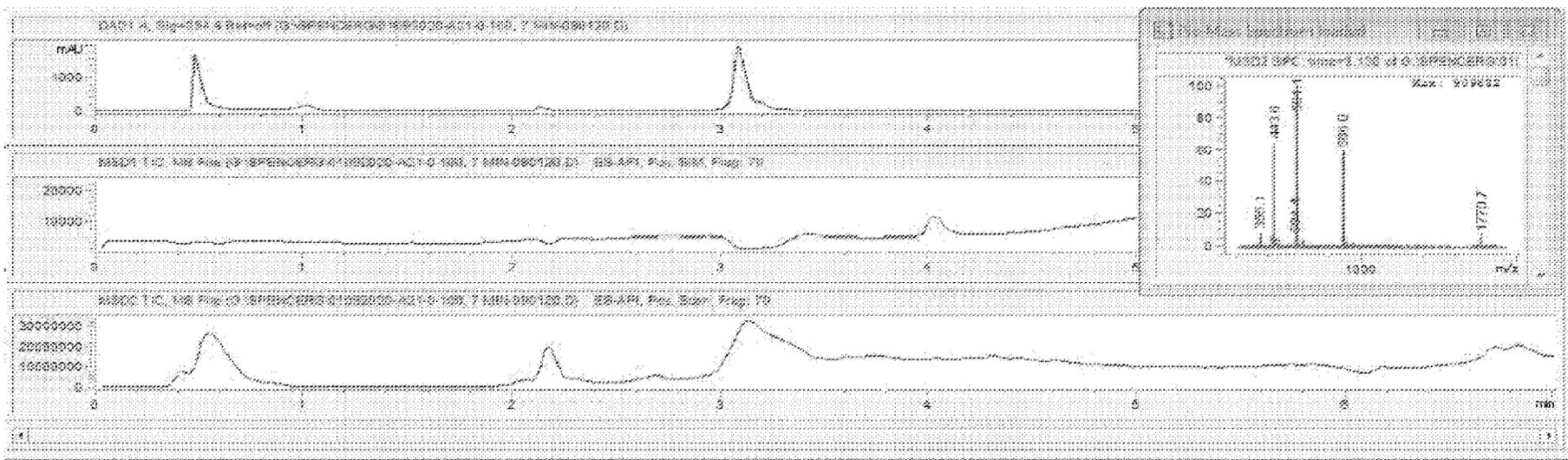
Без обработки



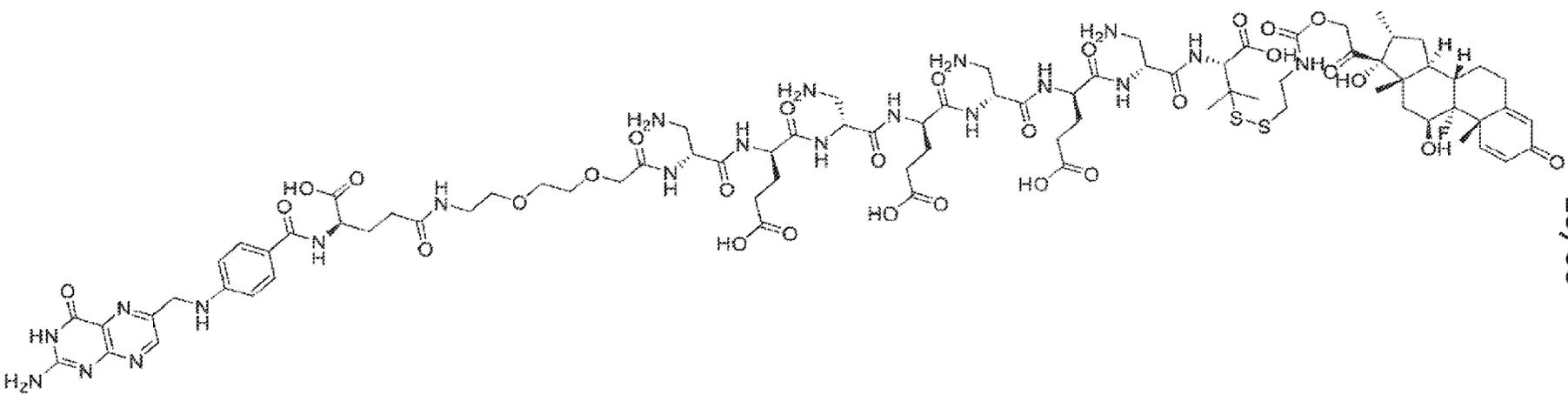


Точная масса: 1769,65

ФИГ. 16



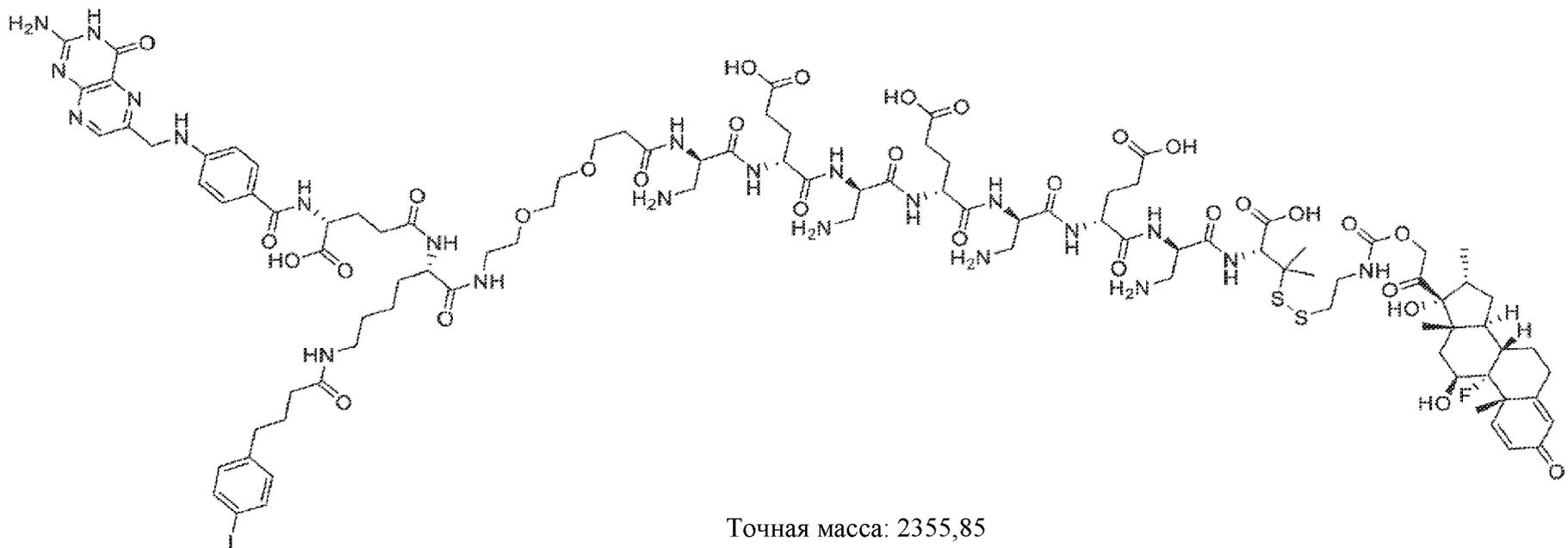
25/38



Точная масса: 1941,77

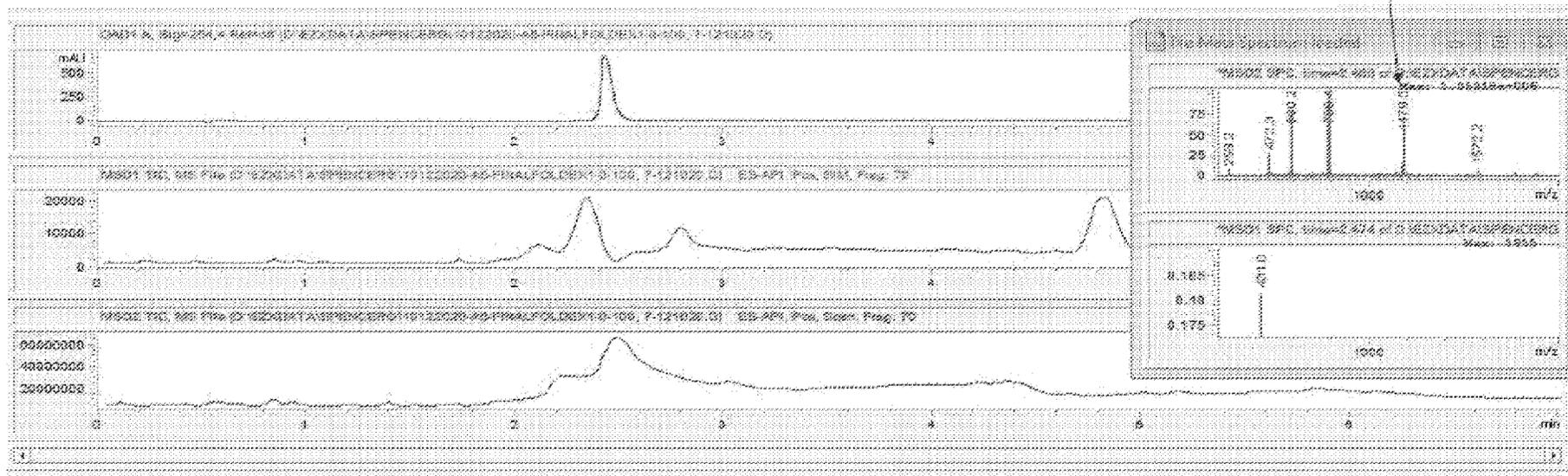
ФИГ. 17А

27/38



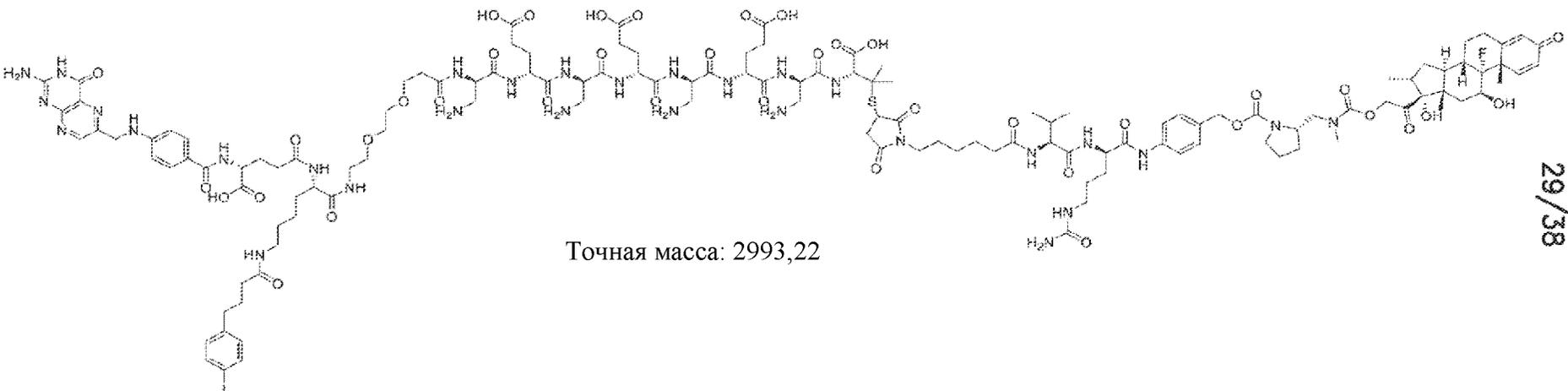
ФИГ. 18A

Наблюдаемая полумасса
изотопа
M+1



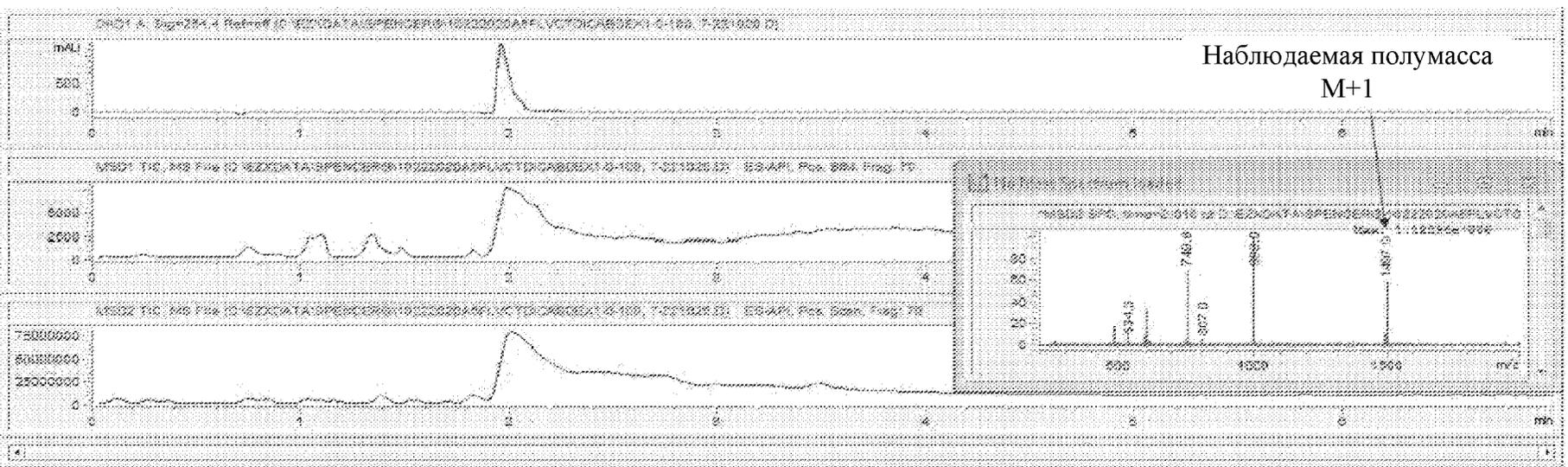
ФИГ. 18В

29/38



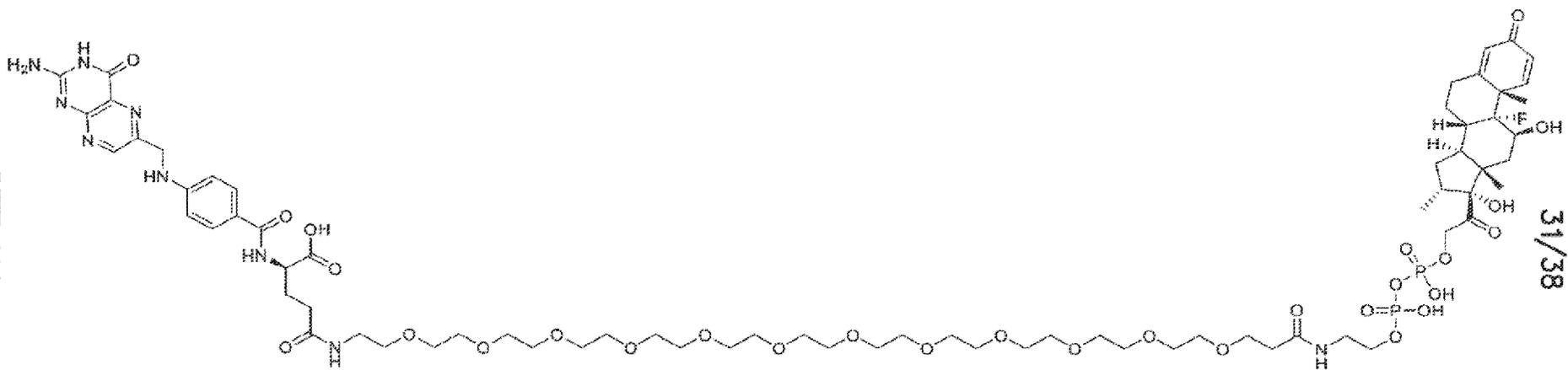
Точная масса: 2993,22

ФИГ. 19А



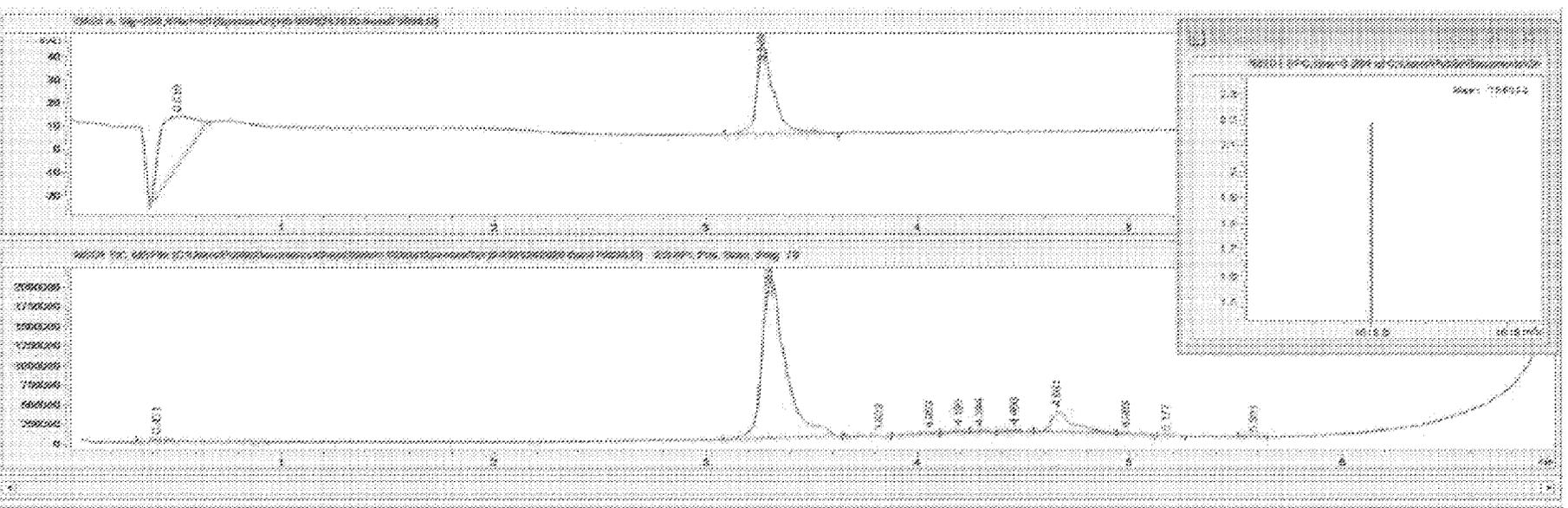
ФИГ. 19В

31/38

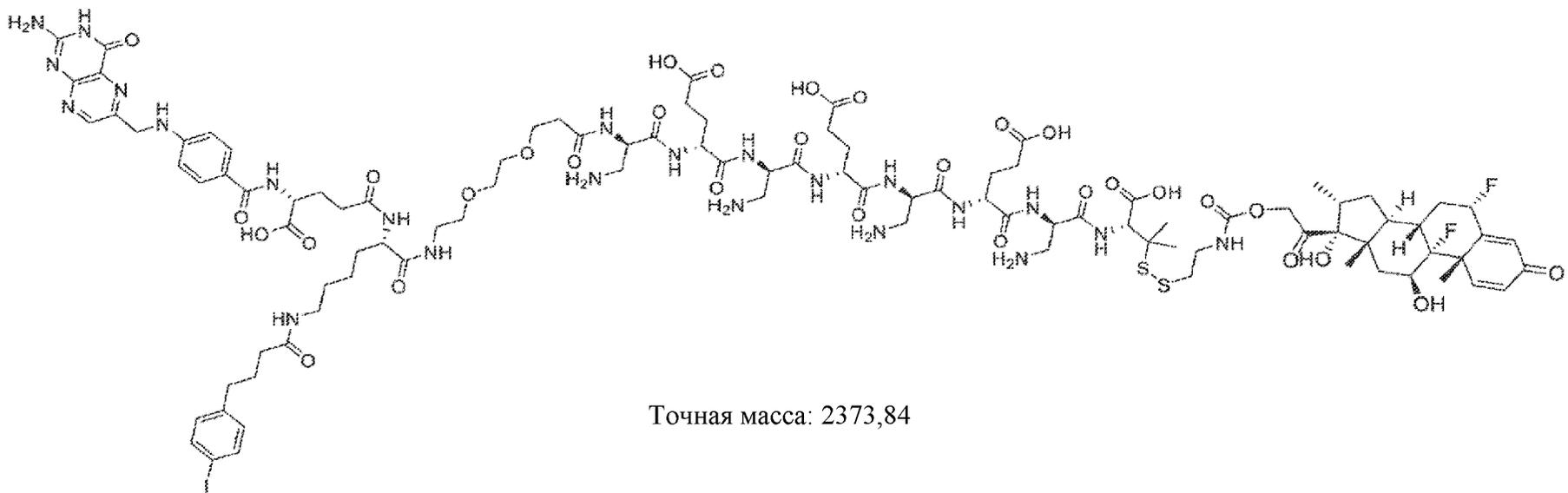


Точная масса: 1617,66

ФИГ. 20А



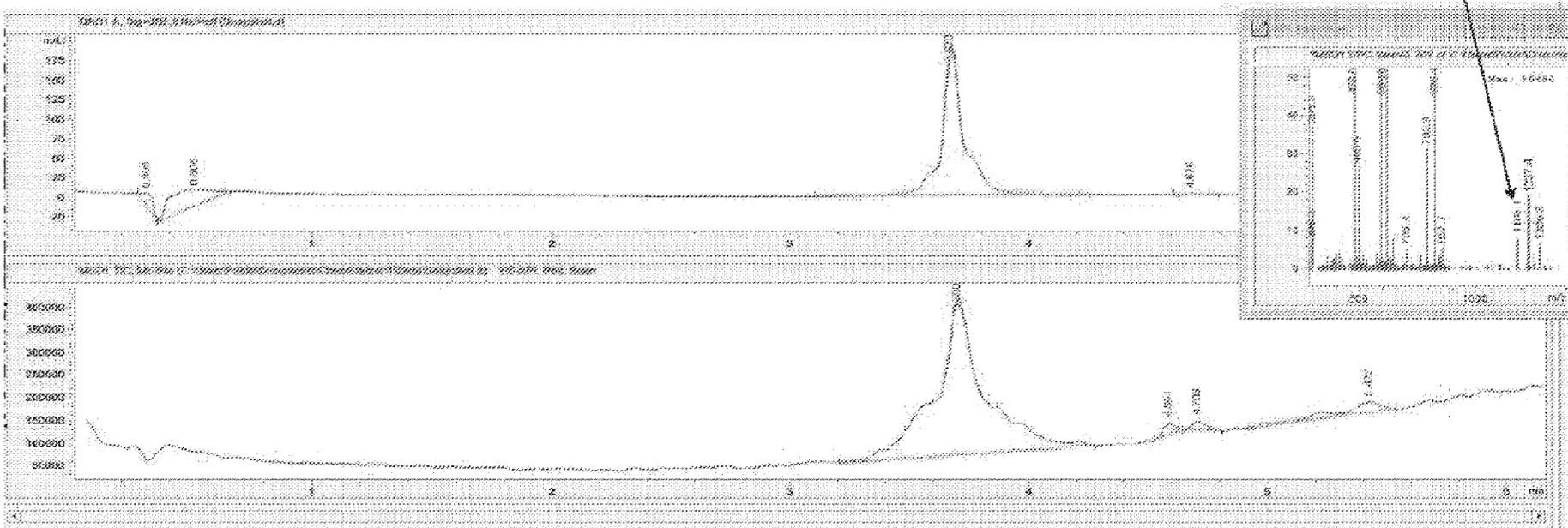
33/38



Точная масса: 2373,84

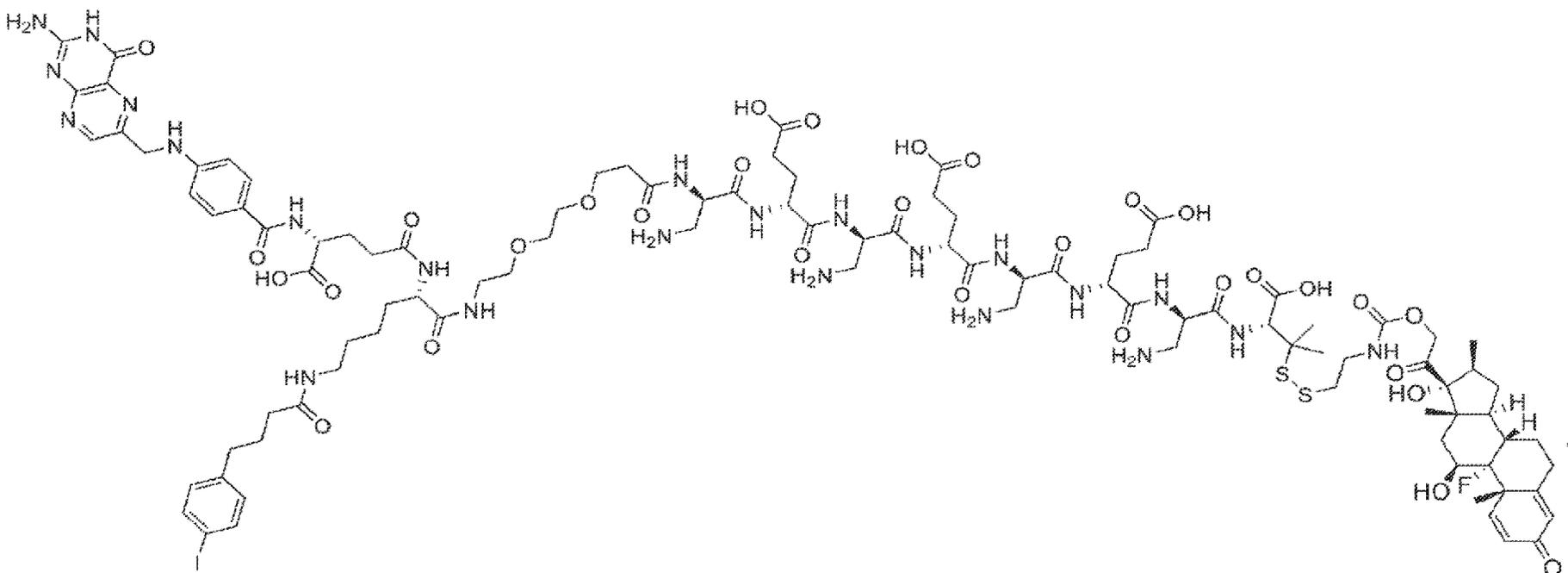
ФИГ. 21A

Наблюдаемая полумасса
изотопа
M+1



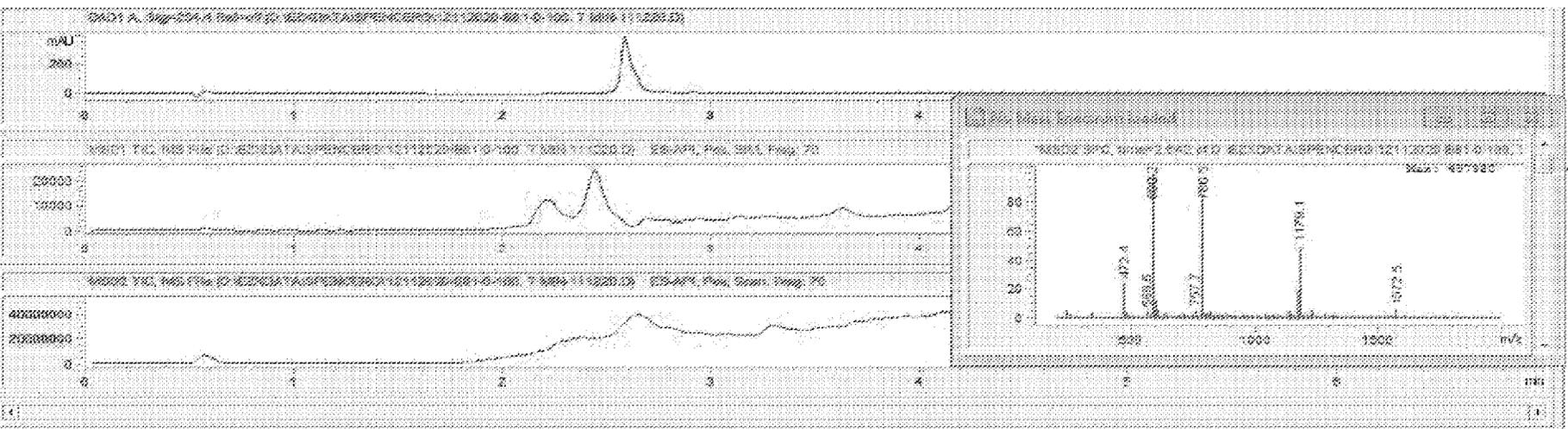
ФИГ. 21В

35/38

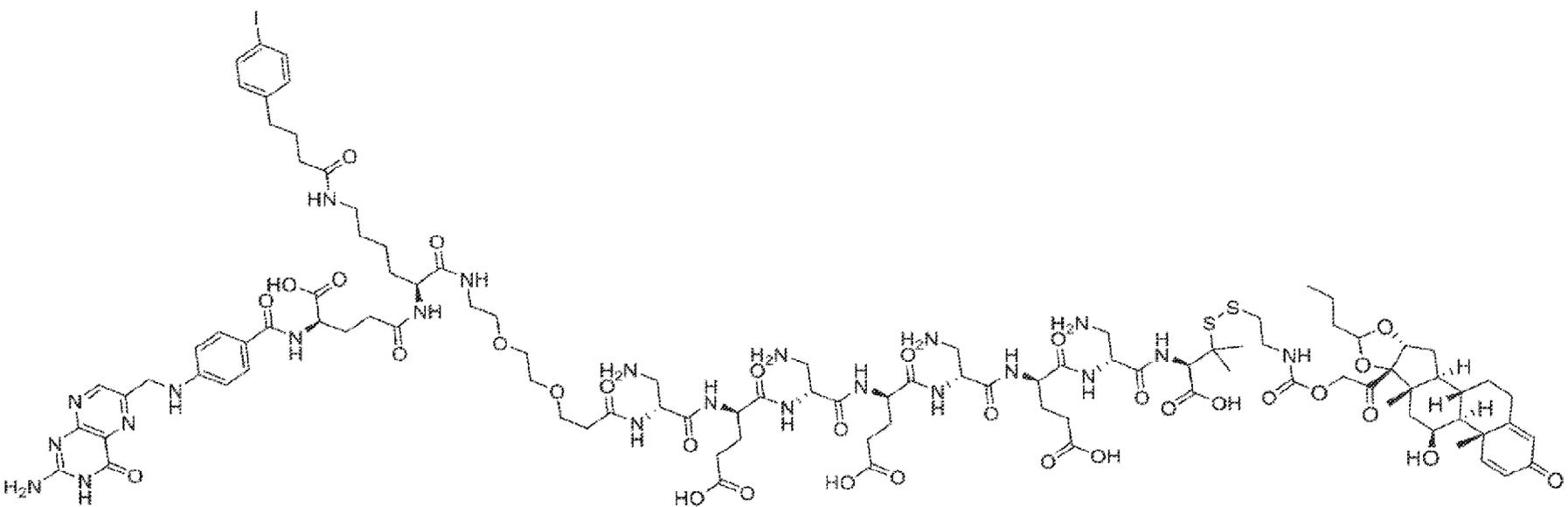


Точная масса: 2355,85

ФИГ. 22А

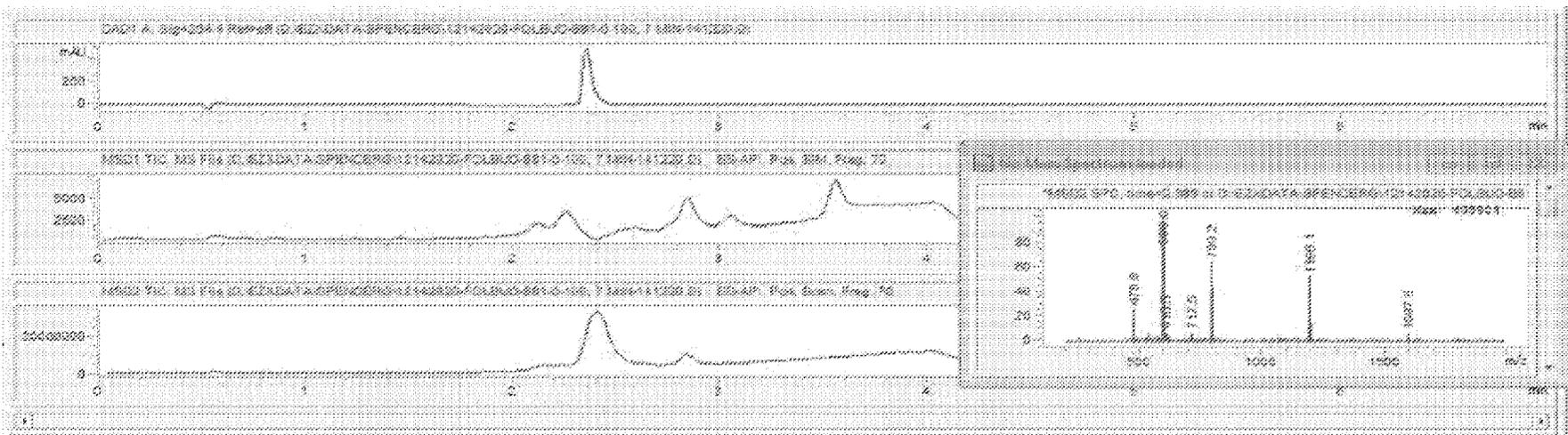


37/38



Точная масса: 2393,88

ФИГ. 23А



ФИГ. 23В