(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392373 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.02

(22) Дата подачи заявки
2022.02.22

(51) Int. Cl. ***A61K 31/428*** (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) НАПРАВЛЕННЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕСТРУКТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

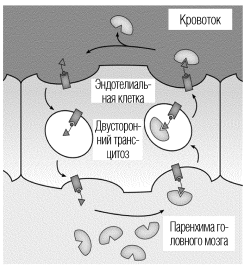
(31) **63/152,110**
(32) **2021.02.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/017334**
(87) **WO 2022/178428 2022.08.25**

(71) Заявитель:
ЙЕЙЛ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
Шпигель Дэвид, Хауэлл Ребекка, Макдоналд Дэвид (US)

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

(57) В одном из аспектов настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, которые можно использовать для стимуляции или повышения деградации внеклеточного белка или белка поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок опосредует заболевание и/или нарушение у индивидуума, и для лечения или контроля заболевания и/или нарушения необходима деградация, удаление и/или снижение концентрации белка у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления заболевание и/или нарушение является неврологическим заболеванием и/или нарушением. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения по изобретению индивидууму приводит к удалению или снижению количества внеклеточного белка или белка поверхности клетки в головном мозге и, таким образом, лечению, улучшению или профилактике заболевания и/или нарушения.



Бифункциональная молекула

1. Пересекает гематоэнцефалический барьер
2. Связывается с белком-мишенью
3. Удаляет белок-мишень

«периферическая утечка» лизосомальная деградация

Модульная система для разработки платформы для деградации неврологических белков

Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1

LRP1-опосредованный трансцитоз и деградация

202392373 A1

202392373 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579056EA/071

НАПРАВЛЕННЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕСТРУКТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет по временной патентной заявке США № 63/152110, названной "TARGETED BIFUNCTIONAL DEGRADERS", поданной 22 февраля 2021 года, описание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ЗАЯВЛЕНИЕ, КАСАЮЩЕЕСЯ СПОНСИРОВАННОГО ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ РАЗРАБОТКИ

Настоящее изобретение создано при поддержке правительства по гранту № GM067543, выданному National Institutes of Health. Правительство обладает некоторыми правами на изобретение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Несколько неврологических заболеваний являются результатом накопления и агрегации патогенных белков в головном мозге. Однако, существующие варианты лечения, в частности болезни Альцгеймера, нацелены на улучшение симптомов, а не на лежащий в основе патогенный белок, являющийся причиной, или замедление прогрессирования заболевания. Например, потенциальное лечение болезни Альцгеймера может включать модуляцию различных локализующихся в головном мозге патогенных белков, таких как, в качестве неограничивающих примеров, воспалительные цитокины, внеклеточный тау и бета-амилоид.

В этой области существует потребность в новых соединениях и способах, делающих возможным ингибирование, удаление и/или деградацию некоторых внеклеточных белков или белков поверхности клетки, опосредующих заболевание и/или нарушение у индивидуума. Настоящее изобретение направлено на эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, геометрическому изомеру, стереоизомеру или сольвату. Соединение формулы (I) имеет структуру:

$[TBM]_n$-$[линкер]_m$-$[LRP1BM]_o$ (I),

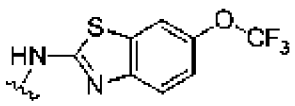
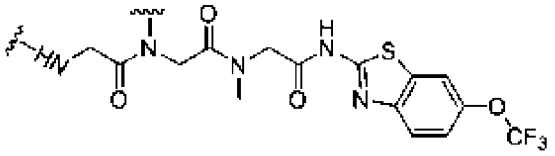
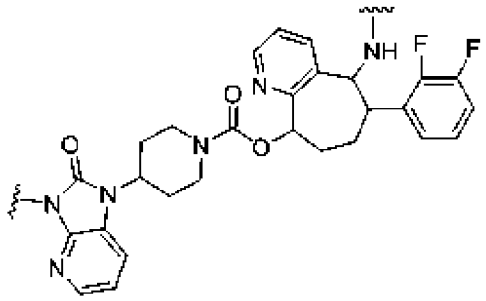
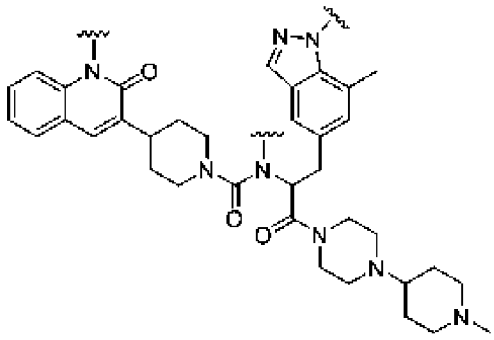
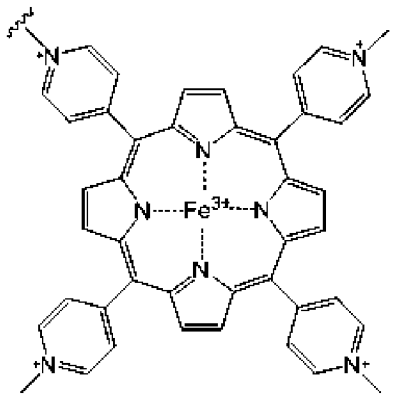
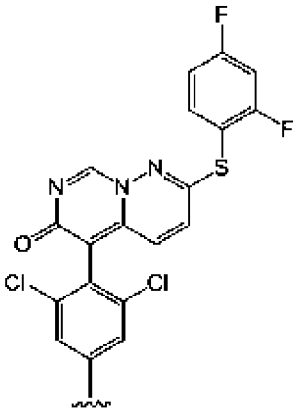
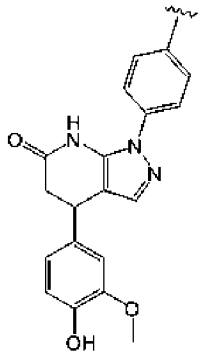
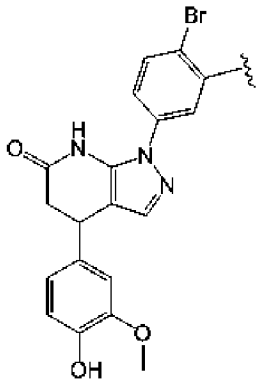
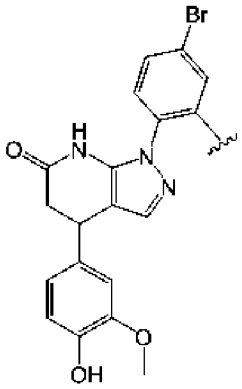
где

m является целым числом от 0 до 15;

каждое из n и o независимо является целым числом от 1 до 15;

[TBM] представляет собой связывающий мишень мотив, содержащий или состоящий из:

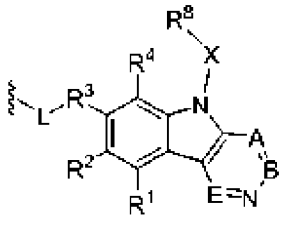
(a) соединения, выбранного из:


,

,

,

,

,

,

,

,

или

или его производного или пролекарства, где

~ означает возможные точки ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(b) соединения формулы (I):


или его производного или пролекарства,

где:

A является N или CR^5;

B является N или CR^6;

E является N или CR^7;

L является замещенным или незамещенным алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, замещенный или незамещенный алкинилен, замещенный или незамещенный карбоциклилен, замещенный или незамещенный гетероциклилен, замещенный или незамещенный arylene, замещенный или незамещенный гетероарилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, a bond, -O-, - NR^A-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, - NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -$S(O)_2NR^A$-, -$NR^AS(O)_2$-, или их комбинация;

X является связью или замещенным или незамещенным C_{1-12}-алкиленом, где один или более атомов углерода необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH или NC_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном, OH, или C_{1-6}-алкилом;

R^8 является водородом, -N_3, алкинилом, OH, галогеном, NH_2, N(C_{1-6}-алкилом)$_2$, арилом, гетероарилом или защитной группой, где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, SO_2, NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^3 является -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$-C(=O), -$(CH_2)_n$-C(=O)-O-, -$(CH_2)_n$-O-, -A-$(CH_2)_n$-O-, -$(CH_2)_n$-A-O-, -A-O-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-S-, -A-$(CH_2)_n$-S-, -$(CH_2)_n$-A-S-, -A-S-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-NR^A-, - $(CH_2)_n$-A-NR^A-, -$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-A-(C=O)NR^A-, -A- NR^A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$-, -A-$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$- или -$(CH_2)_n$-A- $S(O)_2NR^A$-;

каждый случай R^A независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или азот-защитной группы при присоединении к атому азота, или две группы R^A соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца;

каждый случай A независимо выбран из замещенного или незамещенного гетероциклилена, замещенного или незамещенного арилена или замещенного или незамещенного гетероарилена;

каждый из R^1, R^2 и R^4-R^8 независимо является водородом, OH, галогеном, NH_2, CH_3, SO_2, NO_2, уходящей группой, защитной группой, арилом, гетероарилом, NHR^{12}, N(R^{12})$_2$$C_{3-8}$циклоалкилом, N($R^{12}$)$_2$гетероциклилом или -$(CH_2)_n$-$R^{12}$;

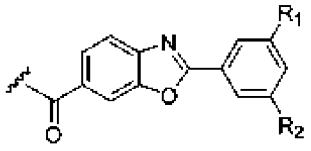
R^{12} является водородом, -CH_3, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1-R^7 необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или N(C_{1-6}-алкилом)$_2$; и

$\sim$ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(c) соединения формулы (II):



или его производного или пролекарства,

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, N_3, алкинила, OH, галогена, NH_2, $N(C_{1-6}$-алкила$)_2$, C_{1-6}-алкила, арила, гетероарила, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкила, $N(R^{12})_2$-гетероциклила или $-(CH_2)_n-R^{12;}$

где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, $-SO_2$, NO_2, $-NH_2$ или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

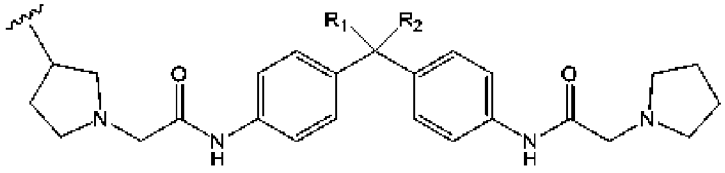
R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1 или R^2 необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или N(C_{1-6} алкилом$)_2$; и

≀ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(d) соединения формулы (III):



или его производного или пролекарства,

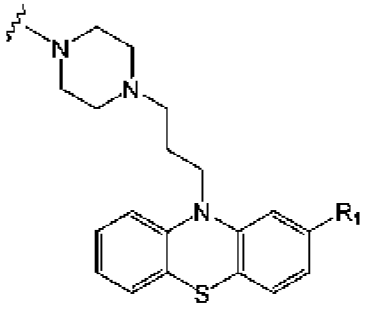
где

R_1 выбран из бензола, фенила, циклогексила, водорода и CF_3;

R_2 выбран из водорода и CF_3; и

≀ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(e) соединения формулы (IV):



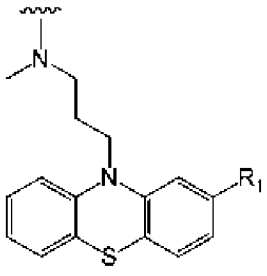
или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

≀ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(f) соединения формулы (V):



или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

≀ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM]; или

(g) аминокислотной последовательности, выбранной из:

SVWIWYE,

DVWIINKKLK,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKRPKP-NH_2 и

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKLVFF-NH_2;

[LRP1BM] представляет собой рецептор-связывающий мотив белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1), содержащий одну из следующих аминокислотных последовательностей:

TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH,

EAKIEKHNHYQKK/C-NH_2,

EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLRK/C-NH_2,

R_8AKIEKHS_5HYQKK/C-NH_2, где R_8 представляет собой (R)-2-(7-октенил)Ala-OH, S_5 представляет собой (S)-2-(4-пентенил)Ala-OH, и существует углеводородный мостик между положениями 1 и 8,

LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2,

TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2,

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH_2, где Nle представляет собой норлейцин,

VKFNKPFVFLMIEQNTK,

TFFYGGCRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGKRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGRRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

cyeetkfnnrkGrsGGyfft-OH (или -NH_2),

TFFYGGCRAKRNNFKRAKY,

TFFYGGCRGKKNNFKRAKY,

PFFYGGCRGKRNNFKTEEY,

TFFYGGKRGKRNNFKTKEY,

TFFYGGCRGKRNNFKTKRY,

TFFYGGKRGKRNNFKTAEY,

TFFYGGKRGKRNNFKREKY,

RFKYGGCLGNKNNFLRLKY, и

RFKYGGCLGNKNNYLRLKY,

где подчеркнутые аминокислоты в указанных выше последовательностях означают, что аминокислоты могут присутствовать или отсутствовать, и подчеркнутые K/C означают, что могут присутствовать K или C; и

[линкер] представляет собой полиэтиленгликоль, содержащий линкер, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля, или [линкер] представляет собой связывающую группу, содержащую:

(a) $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCH_2-$, $-(CH_2)_mCH_2-$, или $-[N(R^a)-CH(R^b)(C=O)]_m-$,

или полипропиленгликоль или группу сополимера полипропилена-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканол, или его комбинируют с R^b для получения пирролидина или гидроксипирролина;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водород, метил, изопропил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3$-гуанидин, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(=O)OH$, $-(CH_2)$имидазол, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, бензил, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)$имидазол или $-(CH_2)$фенол; и

где m является целым числом в диапазоне от 1 до 15;

(b) $-[N(R'-(CH_2)_{1-15}-C(=O)]_m-$, где R' является H или C_1-C_3-алкилом, необязательно замещенным 1-2 гидроксильными группами, и m является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(c) -Z-D-Z'-, где:

Z и Z' каждый из независимо является связью, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-N(R)-$,

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

каждый R независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом,

каждый R^2 независимо является H или C_1-C_3-алкилом,

каждый Y независимо является связью, O, S или N(R),

каждое i независимо составляет от 0 до 100,

D является связью, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_{m'}-$, или $-[(CH_2)_n-X_1)]_j-$ при условии, что каждый из Z, Z' и D не является одновременно связью;

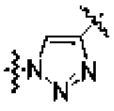
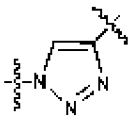
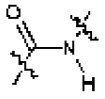
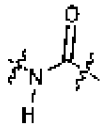
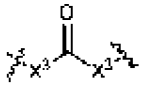
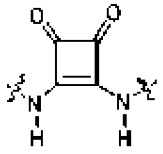
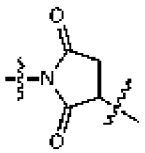
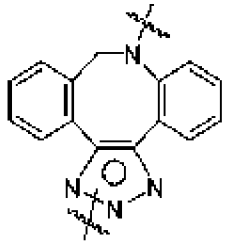
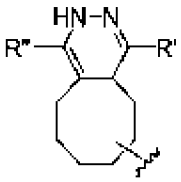
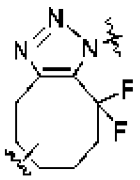
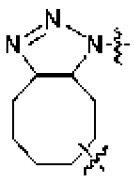
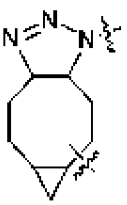
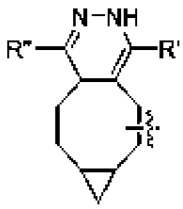
X_1 является O, S или N(R),

j является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

m' является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

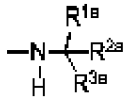
n является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(d) $-CH_2-(OCH_2CH_2)_n-CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_{n'}CH_2CH_2-$, или $-(CH_2CH_2CH_2O)_n-$, где каждое n и n' независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 25;

(e) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON выбран из  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , где R' и R" каждый из независимо является H, метилом или связью;

(f) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит диамидную структуру, выбранную из $-C(=O)-N(R^1)-(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)-$, $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-C(=O)N(R^1)-$ или $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)$ -, где каждый R^1 независимо является H или C_1-C_3-алкилом, и n" независимо является целым числом от 0 до 8;

(g) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит структуру



где:

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

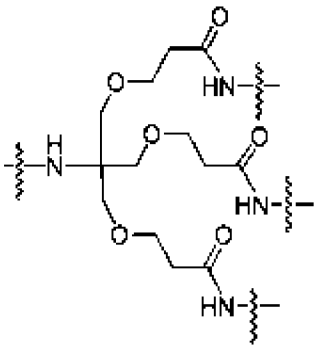
каждый M1 независимо составляет 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления 1 или 2;

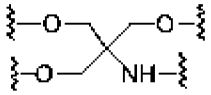
каждый M2 независимо составляет 0, 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления 0, 1 или 2;

каждый M3 независимо составляет 0 или 1; и

каждый R^4 независимо является H, C_1-C_3-алкилом, C_1-C_6-алканолом или $-C(=O)(C_1$-C_3-алкилом) при условии, что все из M2 и M3 в одном и том же R^{1a}, R^{2a} и R^{3a} не могут одновременно являться 0;

(h) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит структуру:



или  ;

(i) природной или неприродной аминокислоты;

(j) $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser]_n$, где n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

(k)$[Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Gly]_y$, где y составляет ≥ 1; или

(l) Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser.

В одном из аспектов соединения формулы (I) можно использовать в способах лечения, улучшение и/или профилактики заболевания или нарушения у индивидуума. Такие способы включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли, геометрического изомера, стереоизомера или сольвата. В одном из аспектов заболевание или нарушение включает неврологическое заболевание или нарушение.

Заболевания или нарушения, подвергаемые лечению, улучшению или профилактике с помощью соединений формулы (I), включают болезнь Гентингтона (HD), болезнь Паркинсона (PD), боковой амиотрофический склероз (ALS), множественную системную атрофию (MSA), болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию, спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Туретта, спинально-церебеллярную атаксию (SCA), шизофрению, возрастное нарушение памяти, аутизм, мигрень, синдром Ретта, комплексный регионарный болевой синдром (CRPS), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром дефицита внимания, биполярное расстройство, наследственную церебральную ангиопатию, ATTR-амилоидоз или депрессию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Следующее подробное описание примеров вариантов осуществления изобретения будут более понятным в сочетании с сопутствующими чертежами. В иллюстративных целях на чертежах приведены неограничивающие варианты осуществления. Однако следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными схемами и средствами вариантов осуществления, показанных на чертежах.

Фиг. 1 является схемой, на которой показано, как описанные иллюстративные бифункциональные молекулы удаляют целевые неврологические патогенные белки.

На фиг. 2 показаны мотивы, связывающие белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1).

На фиг. 3 показаны неограничивающие связывающие мишень мотивы.

На фиг. 4 показана структура Angiopep-2 с неограничивающими участками возможных модификаций.

На фиг. 5 показаны неограничивающие связывающие мишень мотивы, используемые в исследованиях для подтверждения концепции.

На фиг. 6 показана насыщаемая доставка стрептавидина-AF647 с помощью Angiopep-2.

На фиг. 7 показаны неограничивающие результатов исследований с помощью ELISA, свидетельствующие о том, что биотинилированный Angiopep-2 связывается со стрептавидином.

На фиг. 8 показано, что биотинилированный Angiopep-2 доставляет стрептавидин-AF647 в эндотелиальные клетки головного мозга мыши.

На фиг. 9 показан иллюстративный Angiopep-2-опосредованный эндоцитоз нековалентно связанного карго-белка стрептавидина.

На фиг. 10 показаны иллюстративные результаты исследований с помощью ELISA, свидетельствующие о том, что DNP-модифицированный Angiopep-2 связывается с антителом против DNP.

На фиг. 11 показано, что неограничивающие биотинилированные LRP1-нацеленные пептиды (RAP Mimetics) связываются с белком стрептавидином.

На фиг. 12 показана Ac.Ac.биотин-Angiopep-2-опосредованная деградация стрептавидина-AF488.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к бифункциональным соединения, которые можно использовать для стимуляции или повышения деградации внеклеточного белка или белка поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок или белок поверхности клетки опосредует заболевание и/или нарушение у индивидуума, и для лечения или контроля заболевания и/или нарушения необходима деградация, удаление или снижение концентрации внеклеточного белка или белка поверхности клетки у индивидуума. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение соединения по изобретению индивидууму приводит к удалению внеклеточного белка или белка поверхности клетки и/или снижению концентрации внеклеточного белка или белка поверхности клетки в кровотоке и, таким образом, лечению, улучшению или профилактике заболевания и/или нарушения у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок или белок поверхности клетки является неврологическим белком. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок или белок поверхности клетки опосредует неврологическое заболевание и/или нарушение у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок или белок поверхности клетки включает

патологический белок, накапливающийся или агрегирующий в головном мозге индивидуума, страдающего неврологическим заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок или белок поверхности клетки содержит патологический белок, накапливающийся или агрегирующий на гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) индивидуума, страдающего неврологическим заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления белок поверхности клетки включает патологический белок, накапливающийся или агрегирующий на эндотелиальных клетках ГЭБ индивидуума, страдающего неврологическим заболеванием или нарушением. В другом варианте осуществления бифункциональные соединения по изобретению индуцируют транспорт белка в центральную нервную систему (ЦНС) и/или из нее. В некоторых вариантах осуществления бифункциональные соединения могут индуцировать транспорт белка в ЦНС и/или из нее без деградации белка.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению содержит LRP1-связывающий мотив, нацеленный на белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1). В некоторых вариантах осуществления LRP1 обнаруживают в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления LRP1-связывающий мотив ковалентно связан через необязательную линкерную группу со связывающим мишень мотивом. В некоторых вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит белок-связывающий функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается нековалентно с патологическим белком. В некоторых вариантах осуществления патологический белок включает внеклеточный белок. В других вариантах осуществления патологический белок включает белок поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления патологический белок обнаруживают в головном мозге или на ГЭБ. В некоторых вариантах осуществления описанное бифункциональное соединение, связанное с внеклеточным белком или белком поверхности клетки, подвергается эндоцитозу, внеклеточный белок или белок поверхности клетки в конечном итоге деградирует, и бифункциональное соединение может подвергаться деградации или рециклингу вне клетки. Структура и функция LRP1 описаны, например, в Potere N., et al., "Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 in Cardiac Inflammation and Infarct Healing," Frontiers in Cardiovascular Medicine, vol. 6, 2019.

В рамках изобретения можно использовать известные в этой области, общепринятые способы химического синтеза и фармацевтические способы составления, а также способы фармакологии, молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК. такие способы хорошо известны и полностью описаны в литературе.

Далее будет сделана ссылка на некоторые варианты осуществления изобретения, примеры которых частично проиллюстрированы на сопутствующих чертежах. Хотя настоящее изобретение будет описано в комбинации с пронумерованными пунктами формулы изобретения, следует понимать, что примеры вариантов изобретения не предназначены для ограничения формулы изобретения описанными вариантами.

На всем протяжении настоящего описания значения в формате диапазона следует интерпретировать гибко для включения не только числовых значений, конкретно указанных как пределы диапазона, но также и для включения всех отдельных числовых значений или поддиапазонов, включенных в этот диапазон, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были указаны конкретно. Например, диапазон "от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%" или "приблизительно от 0,1% до 5%" следует интерпртировать как включающий не только от приблизительно 0,1% до приблизительно 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 указанном диапазоне. Выражение "приблизительно от X до Y" обладает тем же значением, что и "от приблизительно X до приблизительно Y", если не указано иначе. Аналогично, выражение "приблизительно X, Y или приблизительно Z" обладает тем же значением, что и "приблизительно X, приблизительно Y или приблизительно Z", если не указано иначе.

В способах, представленных в настоящем описании, действия можно осуществлять в любом порядке, если временная или рабочая последовательность не указана конкретно. Кроме того, указанные действия можно осуществлять одновременно, если конкретно не указано, что их можно осуществлять раздельно. Например, заявленное действие X и заявленное действие Y можно осуществлять одновременно в виде одного действия, и получаемый способ будет попадать в буквальный объем заявленного способа.

Определения

В рамках изобретения термин "приблизительно" может допускать степень вариабельности значения или диапазона, например, в пределах 10%, в пределах 5% или в пределах 1% указанного значения или указанного предела значения, и включает конкретное указанное значение или диапазон.

В настоящем описании термины в единственном числе используют для включения одного или более, если контекст четко не указывает на иное. Термин "или" используют для обозначения неисключающего "или", если не указано иначе. Выражение "по меньшей мере один из A и B" или "по меньшей мере один из A или B" обладает тем же значением, что и "A, B или A и B". Кроме того, следует понимать, что формулировки или терминология, используемые в настоящем описании, но не определенные иначе, предназначены исключительно для описания, а не для ограничения. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения настоящего описания, а не для ограничения; Информация, относящаяся к заголовку раздела, может встречаться в конкретном разделе или вне его. Все публикации, патенты и патентные документы, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, как если бы каждый из них был отдельно включен в качестве ссылки.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, дополнительно включающей по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислород, азота или серы, в пределах (т.е. встроенный между смежными атомами

углерода) и/или в одном или более концевых положениях родительской цепи. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа, определенная в настоящем описании, является частично ненасыщенной группой, имеющей 1 или более гетероатомов в родительской цепи и по меньшей мере один ненасыщенный атом углерода, такой как карбонильная группа. Например, гетероалкильная группа может содержать амидную или сложноэфирную функциональную группу в своей родительской цепи таким образом, что один или более атомов углерода представляют собой ненасыщенные карбонильные группы. Если не указано иначе, каждый случай гетероалкильной группы является независимо незамещенным ("незамещенным гетероалкилом") или замещенным ("замещенным гетероалкилом") одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа является незамещенным гетеро-C_{1-20}-алкилом. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа является незамещенным гетеро-C_{1-10}-алкилом. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа является замещенным гетеро-C_{1-20}-алкилом. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа является незамещенным гетеро-C_{1-20}-алкилом.

Термин "гетероалкенил" относится к алкенильной группе, дополнительно включающей по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из кислорода, азота или серы, в пределах (т.е. встроенный между смежными атомами углерода) и/или в одном или более концевых положениях родительской цепи. Если не указано иначе, каждый случай гетероалкенильной группы является независимо незамещенным ("незамещенным гетероалкенилом") или замещенным ("замещенным гетероалкенилом") одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа является незамещенным гетеро-C_{2-10}-алкенилом. В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа является замещенным гетеро-C_{2-10}-алкенилом.

Термин "гетероалкинил" относится к алкинильной группе, дополнительно включающей по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из кислорода, азота или серы, в пределах (т.е. встроенный между смежными атомами углерода) и/или в одном или более концевых положениях родительской цепи. В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи ("гетеро-C_{2-10}-алкинил"). Если не указано иначе, каждый случай гетероалкинильной группы является независимо незамещенным ("незамещенным гетероалкинилом") или замещенным ("замещенным гетероалкинилом") одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа является незамещенным гетеро-C_{2-10}-алкинилом. В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа является замещенным гетеро-C_{2-10}-алкинилом.

Термин "карбоциклил" или "карбоциклический" относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющих от 3 до 14 кольцевых

атомов углерода ("C_{3-14}-карбоциклил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры C_{3-6}-карбоциклилических групп включают циклопропил (C_3), циклопропенил (C_3), циклобутил (C_4), циклобутенил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентенил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогексадиенил (C_6) и т.п. Неограничивающие примеры C_{3-8}-карбоциклильных групп включают указанные выше C_{3-6}-карбоциклильные группы, а также циклогептил (C_7), циклогептенил (C_7), циклогептадиенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), циклооктенил (C_8), бицикло[2.2.1]гептанил (C_7), бицикло[2.2.2]октанил (C_8) и т.п. Неограничивающие примеры C_{3-10}-карбоциклильных групп включают указанные выше C_{3-8}-карбоциклильные группы, а также циклононил (C9), циклононенил (C9), циклодецил (C_{10}), циклодеценил (C_{10}), октагидро-1H-инденил (C9), декагидронафталенил (C_{10}), спиро[4,5]деканил (C_{10}) и т.п. Как показано в приведенных выше примерах, в некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа является моноциклической ("моноциклическим карбоциклилом") или полициклической (например, содержащей конденсированную, мостиковую или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоциклил") или трициклическая система ("трициклический карбоциклил")) и может являться насыщенной или может содержать одну или более углерод-углеродных двойных или тройных связей. "Карбоциклил" также включает кольцевые системы, где карбоциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклильном кольце, и в таких случаях количество атомов углерода все еще означает количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. Если не указано иначе, каждый случай карбоциклильной группы является независимо незамещенным ("незамещенным карбоциклилом") или замещенным ("замещенным карбоциклилом") одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа является незамещенным C_{3-14}-карбоциклилом. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа является замещенным C_{3-14}-карбоциклилом.

В некоторых вариантах осуществления "карбоциклил" является моноциклической, насыщенной карбоциклильной группой, имеющей от 3 до 14 кольцевых атомов углерода ("C_{3-14}-циклоалкил"). Примеры C_{5-6}-циклоалкильных групп включают циклопентил (C_5) и циклогексил (C_5). Примеры C_{3-6}-циклоалкильных групп включают указанные выше C_{5-6}-циклоалкильные группы, а также циклопропил (C_3) и циклобутил (C_4). Примеры C_{3-8}-циклоалкильных групп включают указанные выше C_{3-6}-циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8). Если не указано иначе, каждый случай циклоалкильной группы является независимо незамещенным ("незамещенным циклоалкилом") или замещенным ("замещенным циклоалкилом") одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является незамещенным C_{3-14}-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является замещенным C_{3-14}-циклоалкилом.

"Гетероаралкил" представляет собой подгруппу "алкилов", и термин относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильном функциональным фрагменте.

Добавление суффикса "-ен" к группе означает, что группа является бивалентным функциональным фрагментом, например, алкилен является бивалентным функциональным фрагментом алкила, алкенилен является бивалентным функциональным фрагментом алкенила, алкинилен является бивалентным функциональным фрагментом алкинила, гетероалкилен является бивалентным функциональным фрагментом гетероалкила, гетероалкенилен является бивалентным функциональным фрагментом гетероалкенила, гетероалкинилен является бивалентным функциональным фрагментом гетероалкинила, карбоциклилен является бивалентным функциональным фрагментом карбоциклила, гетероциклилен является бивалентным функциональным фрагментом гетероциклила, арилен является бивалентным функциональным фрагментом арила, и гетероарилен является бивалентным функциональным фрагментом гетероарила.

Группа является необязательно замещенной, если конкретно не указано иное. Термин "необязательно замещенный" относится к замещенной или незамещенной группе. В некоторых вариантах осуществления алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, карбоциклильные, гетероциклильные, арильные и гетероарильные группы необязательно замещены. Термин "необязательно замещенный" относится к группе, которая может являться замещенной или незамещенной (например, "замещенной" или "незамещенной" алкильной, "замещенной" или "незамещенной" алкенильной, "замещенной" или "незамещенной" алкинильной, "замещенной" или "незамещенной" гетероалкильной, "замещенной" или "незамещенной" гетероалкенильной, "замещенной" или "незамещенной" гетероалкинильной, "замещенной" или "незамещенной" карбоциклильной, "замещенной" или "незамещенной" гетероциклильной, "замещенной" или "незамещенной" арильной или "замещенной" или "незамещенной" гетероарильной группой). В основном, термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один водород, находящийся на группе, заменяют допустимым заместителем, например, заместителем, который после замены приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, которое не подвергается спонтанному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, элиминирование или другая реакция. Если не указано иначе, "замещенная" группа имеет заместитель в одном или более замещаемых положениях группы, и если замещено несколько положений в любой указанной структуре, заместитель является тем же или иным в каждом положении. Термин "замещенный" предназначен для включения замены всеми заместителями, допустимыми для органических соединений, и включает любые из заместителей, представленных в настоящем описании, приводящих к образованию стабильного соединения. Настоящее изобретение включает любую и все такие комбинации для получения стабильного соединения. В целях по настоящему изобретению гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой

подходящий заместитель, как представлено в настоящем описании, соответствующие валентностям гетероатомов и приводящие к образованию стабильного функционального фрагмента. Настоящее изобретение не подлежит ограничению каким-либо образом примерами заместителей, представленными в настоящем описании.

Неограничивающие примеры заместителей атома углерода включают галоген, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{bb}$, $-SSR^{CC}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_3$, $-COR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-R^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-R^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=R^{bb})R^{aa}$, $-C(=R^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=R^{bb})R^{aa}$, $-OC(=R^{bb})OR^{aa}$, $-C(=R^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=R^{bb})N(R^{bb})_2$, $-R^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)R^{bb}SO_2R^{aa}$, -NR^SQzR^{bb}, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{bb}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO^{bb}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, -SiCR^s, -OSiCR^s $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$,$-SR^{aa}SR^{bb}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-R^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-R^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{CC})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{CC})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(R^{CC})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR(OR^{cc})$, C_{2-40}-алкил, C_{2-40}-пергалогеналкил, C_{2-10}-алкенил, C_{2-10}-алкинил, гетеро-C_{1-20}-алкил, гетеро-C_{2-10}-алкенил, гетеро-C_{2-10}-алкинил, C_{3-10}-карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14}арил и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}; где X^- является противоионом; или два геминальных водорода на атоме углерода заменяют группой =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ или $=NOR^{cc}$;

каждый случай R^{aa} независимо выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-пергалогеналкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-алкинила, гетеро-C_{1-20}-алкила, гетеро-C_{2-10}-алкенила, гетеро-C_{2-10}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, или две группы R^ соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый случай R^{bb} независимо выбран из водорода, -OH, $-OR^{cc}$, $-N(R^{CC})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=R^{cc})OR^{aa}$, $-C(=R^{CC})N(R^{CC})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{cc}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{CC}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-пергалогеналкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-алкинила, гетеро-C_{1-10}-алкила, гетеро-C_{2-10}-алкенила, гетеро-C_{2-10}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, или две группы R^{bb} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}; где X^- является противоионом;

каждый случай R^{cc} независимо выбран из водорода, C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-пергалогеналкила, C_{2-10}-алкенила, C_{2-10}-алкинила, гетеро-C_{1-10}-алкила, гетеро-C_{2-10}-алкенила, гетеро-C_{2-10}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, или две группы R^{cc} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый случай R^{dd} независимо выбран из галогена, -CN, -NO_2, -N_3, -SO_2H, -SO_3H, -OH, -OR^{ee}, -$ON(R^{ff})_2$, -$N(R^{ff})_2$, -$N(R^{ff})_3^+X^-$, -$N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -$C(=O)R^{ee}$, -CO_2H, -CO_2R^{ee}, -$OC(=O)R^{ee}$, -OCO_2R^{ee}, -$C(=O)N(R^{tt})_2$, -$OC(=O)N(R^{ff})_2$, -$R^{ff}C(=O)R^{ee}$, -$R^{ff}CO_2R^{ee}$, -$R^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, -$C(=R^{ff})OR^{ee}$, -$OC(=R^{ff})R^{ee}$, -$OC(=R^{ff})OR^{ee}$, -$C(=R^{ff})N(R^{ff})_2$, -$OC(=R^{ff})N(R^{ff})_2$,- $R^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, - $R^{ff}SO_2R^{ee}$, -$SO_2N(R^{ff})_2$, -SO_2R^{ee}, -SO_2OR^{ee}, -OSO_2R^{ee}, -$S(=O)R^{ee}$, -$Si(R^{ee})_3$, -$OSi(R^{ee})_3$, -$C(=S)N(R^{ff})_2$, -$C(=O)SR^{ee}$, -$C(=S)SR^{ee}$, -$SC(=S)SR^{ee}$, -$P(=O)(OR^{ee})_2$, -$P(=O)(R^{ee})_2$, -$OP(=O)(R^{ee})_2$, -$OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-пергалогеналкила, C_{2-6}-алкенила, C_{2-6}-алкинила, гетеро-C_{1-6}-алкила, гетеро-C_{2-6}-алкенила, гетеро-C_{2-6}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10}-арила, 5-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}, или два геминальных заместителя R^{dd} можно соединять с образованием =O или =S; где X^- является противоионом;

каждый случай R^{ee} независимо выбран из C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-пергалогеналкила, C_{2-6}-алкенила, C_{2-6}-алкинила, гетеро-C_{1-6}-алкила, гетеро-C_{2-6}-алкенила, гетеро-C_{2-6}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, C_{6-10}-арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg};

каждый случай R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-пергалогеналкила, C_{2-6}-алкенила, C_{2-6}-алкинила, гетеро-C_{1-6}-алкила, гетеро-C_{2-6}-алкенила, гетеро-C_{2-6}-алкинила, C_{3-10}-карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10}-арила и 5-10-членного гетероарила, или две группы R^{ff} соединены с образованием 3-10-членного гетероциклильного или 5-10-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}; и

каждый случай R^{gg} независимо является галогеном, -CN, -NO_2, -N_3, -SO_2H, -SO_3H, -OH, -OC_{1-6}-алкилом, -$ON(C_{1-6}$-алкил$)_2$, -$N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, -$N(C_{1-6}$-алкил$)_3^+X^-$, -$H(C_{1-6}$-алкил$)_2^+X^-$, -$N_2(C_{1-6}$-алкил$)^+X^-$, -$N_3^+X^-$, -$N(C_{1-6}$-алкил$)(C_{1-6}$-алкил), -$N(OH)(C_{1-6}$-алкил), -NH(OH), -SH, -SC_{1-6}-алкилом, -$SS(C_{1-6}$-алкил), -$C(=O)(C_{1-6}$-алкил), -CO_2H, -$CO_2(C_{1-6}$-алкил), -$OC(=O)(C_{1-6}$-алкил), -$OCO_2(C_{1-6}$-алкил), -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, -OC(=O) NH(C_{1-6}-алкил), - NHC(=O)(C_{1-6}-алкил), -N(C_{1-6}-алкил)C(=O)(C_{1-6}-алкил), -$NHCO_2(C_{1-6}$-алкил), -$NHC(=O)N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, - NHC(=O)H(C_{1-6}-алкил), -$NHC(=O)NH_2$, -

C(=O)O(C_{1-6}-алкил), -OC(=O)(C_{1-6}-алкил), -OC(=O)OC_{1-6}-алкил, -C(=O)N(C_{1-6}-алкил)$_2$, -C(=O)O(C_{1-6}-алкил), -C(=O)NH_2, -OC(=O)N(C_{1-6}-алкил)$_2$, -OC(=NH)NH(C_{1-6}-алкил), -OC(=NH)NH_2, -NHC(=NH)N(C_{1-6}-алкил)$_2$, - NHC(=NH)NH_2, -NHSO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2N(C_{1-6}-алкил)$_2$, -SO_2NH(C_{1-6}-алкил), -SO_2NH_2, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2O(C_{1-6}-алкил), -OSO_2(C_{1-6}-алкил), -SO(C_{1-6}-алкил), -Si(C_{1-6}-алкил)$_3$, -OSi(C_{1-6}-алкил)$_3$, -C(=S)N(C_{1-6}-алкил)$_2$, C(=S)NH(C_{1-6}-алкил), C(=S)NH_2, -C(=O)S(C_{1-6}-алкил), -C(=S)SC_{1-6}-алкил, -SC(=S) C_{1-6}-алкил, -P(=O)(OC_{1-6}-алкил)$_2$, -P(=O)(C_{1-6}-алкил)$_2$, -OP(=O)(C_{1-6}-алкил)$_2$, -OP(=O)(OC_{1-6}-алкил)$_2$, C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-пергалогеналкилом, C_{2-6}-алкенилом, C_{2-6}-алкинилом, гетеро-C_{1-6}-алкилом, гетеро-C_{2-6}-алкенилом, гетеро-C_{2-6}-алкинилом, C_{3-10}-карбоциклилом, C_{6-10}-арилом, 3-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом; или два геминальных заместителя R^{gg} можно соединять с образованием =O или =S; где X^- является противоионом.

Атомы азота могут являться замещенными или незамещенными в зависимости от валентности, и включают первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Неограничивающие примеры заместителей атом азота включают водород, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{CC})$_2$, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})$_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{CC})N(R^{CC})$_2$, -SO_2N(R^{cc})$_2$, -SO_2R^{CC}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^, -C(=S)N(R^{CC})$_2$, -C(=O)SR^{CC}, -C(=S)SR^{CC}, -P(=O)(OR^{cc})$_2$, -P(=O)(R^{aa})$_2$, -P(=O)(N(R^{cc})$_2$)$_2$, C_{1-10}-алкил, C_{1-10}-пергалогеналкил, C_{2-10}-алкенил, C_{2-10}-алкинил, гетеро-C_{1-10}-алкил, гетеро-C_{2-10}-алкенил, гетеро-C_{2-10}-алкинил, C_{3-10}-карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14}-арил и 5-14-членный гетероарил, или две группы R^{cc}, присоединенные к атому N, соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления заместитель, находящийся на атоме азота, является азот-защитной группой (также обозначаемой в настоящем описании как "амино-защитная группа"). Азот-защитные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{CC})$_2$, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{CC})$_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{CC})N(R^{CC})$_2$, -SO_2N(R^{cc})$_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{CC})$_2$, -C(=O)SR^{CC}, -C(=S)SR^{CC}, C_{MO}-алкил (например, аралкил, гетероаралкил), C_{2-10}-алкенил, C_{2-10}-алкинил, гетеро-C_{1-10}-алкил, гетеро-C_{2-10}-алкенил, гетеро-C_{2-10}-алкинил, C_{3-10}-карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14}-арил и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил, и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} являются такими, как определено в настоящем описании. Азот-защитные группы хорошо известны в этой области и включают групп, подробно описанные в Protecting groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M.

Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в настоящее описание в качестве ссылки.

Например, азот-защитные группы, такие как амидные группы (например, -C(=O)R^{aa}) включают, в качестве неограничивающих примеров, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, производное N-бензоилфенилаланила, бензамид, p-фенилбензамид, o-нитрофенилацетамид, o-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'-дитиобензилоксиациламино)ацетамид, 3-(p-гидроксифенил)пропанамид, 3-(o-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(o-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(o-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, o-нитроцианамид, производное N-ацетилметионина, o-нитробензамид и o-(бензоилоксиметил)бензамид.

Азот-защитные группы, такие как карбаматные группы (например, -C(=O)OR^{aa}), включают, в качестве неограничивающих примеров, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-фторенилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)фторенилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)фторенилметилкарбамат, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adpoc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N- дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), p-метоксибензилкарбамат (Moz), p-нитробензилкарбамат, p-бромбензилкарбамат, p-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (Msz), 9-антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(p-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, m-хлор-p-ацилоксибензилкарбамат, p-(дигидроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tcroc), m-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, o-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(o-нитрофенил)метилкарбамат, t-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, p-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, p-децилоксибензилкарбамат, 2,2-

диметоксиацилвинилкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинил карбамат, р-(р'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(р-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, р-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Азот-защитные группы, такие как сульфонамидные группы (например, $-S(=O)_2R^{aa}$), включают, в качестве неограничивающих примеров, р-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4- метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6- триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

Другие азот-защитные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное N'-р-толуолсульфониламиноацила, производное N'-фениламинотиоацила, производное N-бензоилфенилаланила, производное N-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, N-фталимид, N-дитиасукцинимид (Dts), N-2,3-дифенилмалеимид, N-2,5- диметилпиррол, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил- 4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, соли четвертичного аммония, N-бензиламин, N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-дибензосубериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфторениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-фторенилметиленамин, N-ферроценилметиламиногруппу (Fern), N'-оксид N-2-пиколиламиногруппы, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-р-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, N-(N',N'-диметиламинометилен)амин, N,N'-изопропилидендиамин, N-р-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексилиденамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил] амин, хелат N-меди, хелат N-цинка, N-

нитроамин, N-нитрозамин, N-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt),дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфоамидаты, дибензилфосфоамидат, дифенилфосфоамидат, бензолсульфенамид, о-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys). В некоторых вариантах осуществления азот-защитная группа является бензилом (Bn), трет-бутилоксикарбонилом (BOC), карбобензилоксигруппы (Cbz), 9-флуренилметилоксикарбонилом (Fmoc), трифторацетилом, трифенилметилом, ацетилом (Ac), бензоилом (Bz), р-метоксибензилом (PMB), 3,4-диметоксибензилом (DMPM), р-метоксифенилом (PMP), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонилом (Troc), трифенилметилом (Tr), тозилом (Ts), брозилом (Bs), нозилом (Ns), мезилом (Ms), трифлилом (Tf) или данзилом (Ds).

В некоторых вариантах осуществления заместитель, находящийся на атоме кислорода, является кислород-защитной группой (также обозначаемой в настоящем описании как "гидроксил-защитная группа"). Кислород-защитные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(Raa)_3$, $-P(R^{CC})_2$, $-P(R^{cc})_3\ {}^{+}X^{-}$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^{+}X^{-}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ и $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, где X^{-}, R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в настоящем описании. Кислород-защитные группы хорошо известны в этой области и включают группы, подробно описанные в Protecting groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенную в настоящее описание в качестве ссылки.

Неограничивающие примеры кислород-защитных групп включают метил, метоксиметил (MOM), метилтиометил (MTM), трет-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), р-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), t-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранил, S,S-диоксид 4-метокситетрагидротиопиранила, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, t-бутил, аллил, р-хлорфенил, р-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, р-нитробензил, р-галогенбензил,

2,6-дихлорбензил, р-цианобензил, р-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил N-оксид, дифенилметил, ρ,ρ'-динитробензгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, р-метоксифенилдифенилметил, ди(р-метоксифенил)фенилметил, три(р-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4"-трис(4,5- дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4"-трис(левуноилоксифенил)метил, 4,4',4"- трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4"-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, S,S-диоксид бензизотиазолила, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилгексилсилил, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), t-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-р-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), трет-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, р-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левуноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, р-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-фторенилметилкарбонат (Fmoc), этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонио)этилкарбонат (Peoc), изобутилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат, трет-бутилкарбонат (BOC или Boc), р-нитрофенилкарбонат, бензилкарбонат, р-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензилкарбонат, о-нитробензилкарбонат, р-нитробензилкарбонат, S-бензилтиокарбонат, 4-этокси-1-нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2-йодбензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукцинат, (E)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксиацил)бензоат, α-нафтоат, нитрат, алкил-N,N,N',N'-тетраметилфосфодиамидат, алкил-N-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts). В некоторых вариантах осуществления кислород-защитная группа является силилом. В некоторых вариантах осуществления кислород-защитная группа является трет-бутилдифенилсилилом (TBDPS), t-бутилдиметилсилилом (TBDMS), триизопропилсилилом (TIPS), трифенилсилилом (TPS), триэтилсилилом (TES), триметилсилилом (TMS), триизопропилсилоксиметилом (TOM), ацетилом (Ac), бензоилом (Bz), аллилкарбонатом, 2,2,2-трихлорэтилкарбонатом (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбонатом, метоксиметилом (MOM), 1-этоксиэтилом (EE), 2-метокси-2-пропилом (MOP), 2,2,2- трихлорэтоксиэтилом, 2-метоксиэтоксиметилом (MEM), 2-

триметилсилилэтоксиметилом (SEM), метилтиометилом (MTM), тетрагидропиранилом (THP), тетрагидрофуранилом (THF), p-метоксифенилом (PMP), трифенилметилом (Tr), метокситритилом (MMT), диметокситритилом (DMT), аллилом, p-метоксибензилом (PMB), трет-бутилом, бензилом (Bn), аллилом или пивалоилом (Piv).

В некоторых вариантах осуществления заместитель, находящийся на атоме серы, является сера-защитной группой (также обозначаемый как "тиол-защитная группа"). Сера-защитные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$,$-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, -SiCR^s, $-P(R^{CC})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ и $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, где R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в настоящем описании. Сера-защитные группы хорошо известны в этой области и включают группы, подробно описанные в Protecting groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления сера-защитная группа является ацетамидометилом, t-Bu, 3-нитро-2-пиридинсульфенилом, 2-пиридин-сульфенилом или трифенилметилом.

"Противоион" или "анионный противоион" является отрицательно заряженной группой, ассоциированной с положительно заряженной группой для поддержания электронной нейтральности. Анионный противоион может являться моновалентным (т.е. включающим один формальный отрицательный заряд). Анионный противоион также может являться мультивалентным (т.е. включающим несколько формальных отрицательных зарядов), таким как бивалентный или тривалентный. Примеры противоионов включают ионы галидов (например, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, $C10_4^-$, OFT, $H_2PO_4^-$, HCO_3^-, HSO_4^-, ионы сульфонатов (например, метансульфонат, трифторметансульфонат, 7-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1 -сульфоновой кислоты и т.п.), ионы карбоксилатов (например, ацетат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят, глюконат и т.п.), BF_4^-, PF_4^-, PF_6^-, AsF_6^-, SbF_6^-, $B[3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4-, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, и ионы карборанов (например, $CBnH_{12}^-$ или $(HCBnMe_5Br_6)^-$). Примеры противоионов, которые могут являться мультивалентными, включают CO_3^{2-}, HPO_4^{2-}, PO_4^{3-} $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-}, $S_2O_3^{2-}$, ионы карбоксилатов (например, тартрат, цитрат, фумарат, малеат, малат, малонат, глюконат, сукцинат, глутарат, адипат, пимелат, суберат, азелат, себацат, салицилат, фталаты, аспартат, глутамат и т.п.), и карбораны.

Термин "уходящая группа" обладает значением, общепринятым в области синтетической органической химии, и относится к атому или группе, способной замещаться нуклеофилом. См., например, Smith, March 's Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502). Неограничивающие примеры подходящих уходящих групп включают галоген (такой как F, CI, Br или I (йод)), алкоксикарбонилоксигруппу, арилоксикарбонилоксигруппу, алкансульфонилоксигруппу, аренсульфонилоксигруппу,

алкил-карбонилоксигруппу (например, ацетоксигруппу), арилкарбонилоксигруппу, арилоксигруппу, метоксигруппу, N,O-диметилгидроксиламиногруппу, пиксил и галогенформиаты. В некоторых случаях уходящая группа является сложным эфиром сульфоновой кислоты, таким как толуолсульфонат (тозилат, -OTs), метансульфонат (мезилат, - OMs), >-бромбензолсульфонилоксигруппу (брозилат, -OBs), $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (нонафлат, -ONf) или трифторметансульфонат (трифлат, -OTf). В некоторых случаях уходящая группа является брозилатом, таким как 7-бромбензолсульфонилоксигруппа. В некоторых случаях уходящая группа является нозилатом, таким как 2-нитробензолсульфонилоксигруппа. Уходящая группа также может являться фосфиноксидом (например, образующимся в результате реакции Мицуноби) или внутренней уходящей группой, такой как эпоксид или циклический сульфат. Другими неограничивающими примерами уходящих групп являются вода, аммиак, спирта, функциональные фрагменты простых эфиров, тиоэфирные функциональные фрагменты, галиды цинка, функциональные группы магния, соли диазония, и функциональные группы меди. Дополнительные неограничивающие примеры уходящих групп включают галоген (например, хлор, бром, йод) и активированные замещенные гидроксильные группы (например, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $- OCOR^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $- OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в настоящем описании).

В рамках изобретения термин "ацил" относится к группе, содержащей карбонильный функциональный фрагмент, где группа связана через карбонильный атом углерода. Карбонильный атом углерода связан с водородом, образуя "формильную" группу, или связан с другим атомом углерода, который может являться частью алкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, гетероарилалкильной группой или т.п. Ацильная группа может включать от 0 до приблизительно 12, от 0 до приблизительно 20 или от 0 до приблизительно 40 дополнительных атомов углерода, связанных с карбонильной группой. Ацильная группа может включать двойные или тройные связи в пределах значения в настоящем описании. Акрилоильная группа является примером ацильной группы. Ацильная группа также может включать гетероатомы в пределах значения в настоящем описании. Никотиноильная группа (пиридил-3-карбонил) является примером ацильной группы в пределах значения в настоящем описании. Другие примеры включают ацетильные, бензоильные, фенилацетильные, пиридилацетильные, циннамоильные, акрилоильные группы и т.п. Если группа, содержащая атом углерода, связанный с карбонильным атомом углерода содержит галоген, группу обозначают как "галогенацильную" группу. Примером является трифторацетильная группа.

В рамках изобретения термин "алкил" относится к неразветвленным и разветвленным алкильным группам и циклоалкильным группам, имеющим от 1 до 40 атомов углерода, от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, от 1 до 12 атомов углерода

или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 8 атомов углерода. Примеры неразветвленных алкильных групп включают группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода, такие как метил, этил, n-пропил, n-бутил, n-пентил, n-гексил, n-гептил и n-октил группы. Неограничивающие примеры разветвленных алкильных групп включают изопропильные, изо-бутильные, втор-бутильные, трет-бутильные, неопентильные, изопентильные и 2,2-диметилпропильные группы. В рамках изобретения термин "алкил" включает n-алкил, изоалкил и антеизоалкильные группы, а также другие разветвденные формы алкилов. Типичные замещенные алкильные группы могут быть замещены один или более раз любыми из групп, указанных в настоящем описании, например, аминогруппами, гидроксигруппами, цианогруппами, карбоксигруппами, нитрогруппами, тиогруппами, алкоксигруппами и галогеновыми группами.

В рамках изобретения термин "алкенил" относится к неразветвленным, разветвленным и циклическим алкильным группам, как определено в настоящем описании, за исключением того, что существует по меньшей мере одна двойная связь между двумя атомами углерода. Таким образом, алкенильные группы имеют от 2 до 40 атомов углерода, или от 2 до приблизительно 20 атомов углерода, или от 2 до 12 атомов углерода, или в некоторых вариантах осуществления от 2 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают, помимо прочего, винил, $-CH=C=CCH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил и гексадиенил.

В рамках изобретения термин "алкоксигруппа" относится к атому кислорода, соединенному с алкильной группой, включая циклоалкильную группу, как определено в настоящем описании. Неограничивающие примеры линейных алкоксигрупп включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, бутоксигруупу, пентилоксигруппу, гексилоксигруппу и т.п. Неограничивающие примеры разветвленных алкоксигрупп включают изопропоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, изопентилоксигруппу, изогексилоксигруппу и т.п. Неограничивающие примеры циклических алкоксигрупп включают циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу и т.п. Алкоксигруппа может включать от приблизительно 1 до приблизительно 12, от приблизительно 1 до приблизительно 20 или т приблизительно 1 до приблизительно 40 атомов углерода, связанных с атомом кислорода, и может дополнительно включать двойные или тройные связи, а также иожет включать гетероатомы. Например, аллилоксигруппа или метоксиэтоксигруппа также являются алкоксигруппой в пределах значения в настоящем описании, как и метилендиокси группа в контексте, где два смежных атома структуры при этом замещены.

В рамках изобретения термин "алкинил" относится к неразветвленным и разветвленным алкильным группам, за исключением того, что существует по меньшей мере одна тройная связь между двумя атомами углерода. Таким образом, алкинильные группы содержат от 2 до 40 атомов углерода, от 2 до приблизительно 20 атомов углерода

или от 2 до 12 атомов углерода или в некоторых вариантах осуществления от 2 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают, помимо прочего, -C≡CH, -C≡C(CH_3), -C≡C(CH_2CH_3), -CH_2C≡CH, -CH_2C≡C(CH_3) и -CH_2C≡C(CH_2CH_3).

В рамках изобретения термин "амин" относится к первичным, вторичным и третичным аминам, имеющим, например, формулу N(группа)$_3$, где каждая группа независимо может являться H или не-H, такой как алкил, арил и т.п. Амины включают, в качестве неограничивающих примеров, R-NH_2, например, алкиламины, ариламины, алкилариламины; R_2NH, где каждый R независимо выбран, такой как диалкиламины, диариламины, аралкиламины, гетероциклиламины и т.п.; и R_3N, где каждый R независимо выбран, такой как триалкиламины, диалкилариламины, алкилдиариламины, триариламины и т.п. В рамках изобретения термин "амин" также включает ионы аммония.

В рамках изобретения термин "аминогруппа" относится к заместителя в форме -NH_2, -NHR, -NR_2, -NR_3^+, где каждый R независимо выбран и находится в протонированных формах каждого, за исключением -NR_3^+, который не может быть протонирован. Таким образом, любое соединение, замещенное аминогруппой, можно рассматривать как амин. В пределах значения в настоящем описании "аминогруппа" может являться первичной, вторичной, третичной или четвертичной аминогруппой. "Алкиламино"-группа включает моноалкиламиногруппу, диалкиламиногруппу и триалкиламиногруппу.

В рамках изобретения термин "аминоалкил" относится к амину, соединенному с алкильной группой, как определено в настоящем описании. Аминцгруппа может находиться в любом подходящем положении в алкильной цепи, таком как конец алкильной цепи или где-либо в алкильной цепи.

В рамках изобретения термин "аралкил" относится к алкильным группам, как определено в настоящем описании, в которых водород или углеродную связь алкильной группы заменяют связью с арильной группой, как определено в настоящем описании. Типичные аралкильные группы включают бензильные и фенилэтильные группы и конденсированные (циклоалкиларил)алкильные группы, такие как 4-этил-инданил. Араллкенильные группы являются алкенильными группами, как определено в настоящем описании, в которых водород или углеродную связь алкильной группы заменяют связью с арильной группой, как определено в настоящем описании.

В рамках изобретения термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, несодержащим гетероатомы в кольце. Таким образом, арильные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, фенильную, азуленильную, гепталенильную, бифенильную, индаценильную, фторенильную, фенантренильную, трифениленильную, пиренильную, нафтаценильную, кризелинильную, бифениленильную, антраценильную и нафтильную группы. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода в кольцевых частях групп. Арильные группы могут являться незамещенными или замещенными, как определено в настоящем описании. Типичные

замещенные арильные группы могут являться монозамещенными или замещенными более одного раза, в качестве неограничивающих примеров, такими как, фенильная группа, замещенная по одному один или более из 2-, 3-, 4-, 5- или 6-положений фенильного кольца, или нафтильная группа, замещенная по любому одному или более из 2-8-положений.

В рамках изобретения термин "C_{6-10}-C_{6-10}-биарил" означает C_{6-10}-арильный функциональный фрагмент, ковалентно связанный через одинарную связь с другим C_{6-10}-арильным функциональным фрагментом. C_{6-10}-арильный функциональный фрагмент может являться любой из подходящих арильных групп, представленных в настоящем описании. Неограничивающий пример C_{6-10}-C_{6-10}-биарила включают бифенил и бинафтил.

В рамках изобретения термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, представленного в настоящем описании, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или индивидууму. В этой области существует множество способов введения соединения, включая, в качестве неограничивающих примеров, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и топическое введение.

В рамках изобретения термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, в качестве неограничивающих примеров, таким как, циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа могут иметь от 3 до приблизительно 8-12 кольцевых членов, в то время как в других вариантах осуществления количество кольцевых атомов углерода находится в диапазоне от 3 до 4, 5, 6 или 7. Циклоалкильные группы дополнительно включают полициклические циклоалкильные группы, в качестве неограничивающих примеров, такие как, норборнильные, адамантильные, борнильные, камфенильные, изокамфенильные и каренильные группы, и конденсированные кольца, в качестве неограничивающих примеров, такие как, декалинил и т.п. Циклоалкильные группы также включают кольца, являющиеся замещенными с неразветвленными или разветвленными алкильными группами, как определено в настоящем описании. Типичные замещенные циклоалкильные группы могут являться монозамещенными или замещенными более одного раза, в качестве неограничивающих примеров, такими как, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- или 2,6-дизамещенные циклогексильные группы или моно-, ди- или три-замещеннын норборнильные или циклогептильные группы, которые могут являться замещенными, например, аминогруппой, гидроксигруппой, цианогруппой, карбоксигруппой, нитрогруппой, тиогруппой, алкоксигруппой и галогеновыми группами. Термин "циклоалкенил" в отдельности или комбинации означает циклическую алкенильную группу.

"Заболевание" является состоянием здоровья животного, где животное не может поддерживать гомеостаз, и где, если заболевание не улучшают, здоровье животного продолжает ухудшаться.

И наоборот, "нарушение" у животного является состоянием здоровья, при котором животное способно поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья животного является менее благоприятным, чем было бы в отсутствие нарушения. Если оставить его без лечения, нарушение не будет обязательно вызывать дальнейшее ухудшение состояния здоровья животного.

Заболевание или нарушение "облегчают", если снижают тяжесть симптома заболевания или нарушения, частоту, с которой симптом появляется у пациента, или и то, и другое.

В рамках изобретения термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксическому, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Этот результат может являться снижением и/или облегчением признаков, симптомов или причин заболевания или любым другим желаемым изменением биологической системы. Подходящее терапевтическое значение в любом отдельном случае может определять специалист в этой области с использованием рутинного экспериментирования.

В рамках изобретения термин "эффективность" относится к максимальному эффекту (E_{max}), достигаемому в рамках анализа.

В рамках изобретения термины "гало", "галоген" или "галидная" группа сами по себе или как часть другого заместителя, если не указано иначе, означают атом фтора, хлора, брома или йода.

В рамках изобретения термин "галогеналкильная" группа, включает моногалогеналкильные группы, полигалогеналкильные группы, где все атомы галогенов могут являться одинаковыми или отличаться, и пер-галогеновые алкильные группы, где все атомы водорода заменены атомами галогена, такого как фтор. Примеры галогеналкила включают трифторметил, 1,1-дихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,3-дибром-3,3-дифторпропил, перфторбутил и т.п.

В рамках изобретения термин "гетероарил" относится к ароматическим кольцевым соединениям, содержащим 5 или более членов кольца, из которых один или более является гетероатомом, в качестве неограничивающих примеров, таким как, N, O и S; например, гетероарильные кольца могу иметь от 5 до приблизительно 8-12 членов кольца. Гетероарильная группа представляет собой различные гетероциклильные группы, обладающие ароматической электронной структурой. Гетероарильная группа, обозначаемая как C_2-гетероарил, может являться 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомы и т.д. Аналогично, C_4-гетероарил может являться 5-членным кольцом с одним гетероатомом, 6-членным атомом с двумя гетероатомами и т.д.

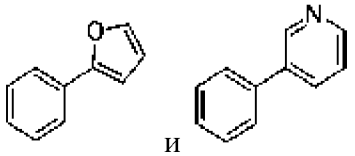
Количество атомов углерода и количество гетероатомов вместе равны общему количеству кольцевых атомов. Гетероарильные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, такие группы, как пирролильные, пиразолильные, триазолильные, тетразолильные, оксазолильные, изоксазолильные, тиазолильные, пиридинильные, тиофенильные, бензотиофенильные, бензофуранильные, индолильные, азаиндолильные, индазолильные, бензимидазолильные, азабензимидазолильные, бензоксазолильные, бензотиазолильные, бензотиадиазолильные, имидазопиридинильные, изоксазолопиридинильные, тианафталенильные, пуринильные, ксантинильные, аденинильные, гуанинильные, хинолинильные, изохинолинильные, тетрагидрохинолинильные, хиноксалинильные и хиназолинильные группы. Гетероарильные группы могут являться незамещенными или замещенными группами, как представлено в настоящем описании. Типичные замещенные гетероарильные группы могут являться замещенными один или более раз такими группами, как представленные в настоящем описании.

Дополнительные неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, бифенил, инденил, нафтил (1-нафтил, 2-нафтил), N-гидрокситетразолил, N-гидрокситриазолил, N-гидроксиимидазолил, антраценил(1-антраценил, 2-антраценил, 3-антраценил), тиофенил (2-тиенил, 3-тиенил), фурил (2-фурил, 3-фурил), индолил, оксадиазолил, изоксазолил, хиназолинил, фторенил, ксантенил, изоиндалил, бензгидрил, акридинил, тиазолил, пирролил (2-пирролил), пиразолил (3-пиразолил), имидазолил (1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), триазолил (1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-3-ил), оксазолил (2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), тиазолил (2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), пиридил (2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил), пиразинил, (3- пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил), хинолил (2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил, 7-хинолил, 8-хинолил), изохинолил (1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 7-изохинолил, 8-изохинолил), бензо[b]фуранил (2-бензо[b]фуранил, 3-бензо[b]фуранил, 4-бензо[b]фуранил, 5-бензо[b]фуранил, 6-бензо[b]фуранил, 7-бензо[b]фуранил), 2,3-дигидро-бензо[b]фуранил (2-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 3-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 4-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 5-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 6-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), 7-(2,3-дигидро-бензо[b]фуранил), бензо[b]тиофенил (2-бензо[b]тиофенил, 3-бензо[b]тиофенил, 4-бензо[b]тиофенил, 5-бензо[b]тиофенил, 6-бензо[b]тиофенил, 7-бензо[b]тиофенил), 2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил, (2-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 3-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 4-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 5-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 6-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), 7-(2,3-дигидро-бензо[b]тиофенил), индолил (1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 4-индолил, 5-индолил, 6-индолил, 7-индолил), индазол (1-индазолил, 3-индазолил, 4-индазолил, 5-индазолил, 6-индазолил, 7-индазолил), бензимидазолил (1-бензимидазолил, 2-бензимидазолил, 4-бензимидазолил, 5-

бензимидазолил, 6-бензимидазолил, 7-бензимидазолил, 8-бензимидазолил), бензоксазолил (1-бензоксазолил, 2-бензоксазолил), бензотиазолил (1-бензотиазолил, 2-бензотиазолил, 4-бензотиазолил, 5-бензотиазолил, 6-бензотиазолил, 7-бензотиазолил), карбазолил (1-карбазолил, 2-карбазолил, 3-карбазолил, 4-карбазолил), 5H-дибенз[b,f]азепин (5H-дибенз[b,f]азепин-1-ил, 5H-дибенз[b,f]азепин-2-ил, 5H-дибенз[b,f]азепин-3-ил, 5H-дибенз[b,f]азепин-4-ил, 5H-дибенз[b,f]азепин-5-ил), 10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин, (10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-1-ил, 10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-2-ил, 10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-3-ил, 10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-4-ил, 10,11-дигидро-5H-дибенз[b,f]азепин-5-ил) и т.п.

В рамках изобретения термин "гетероарилалкил" относится к алкильным группам, как определено в настоящем описании, в которых водород или углеродная связь алкильной группы заменяют связью с гетероарильной группой, как определено в настоящем описании.

В рамках изобретения термин "C_{6-10}-5-6-членный гетеробиарил" означает C_{6-10}-арильный функциональный фрагмент, ковалентно связанный через одинарную связь м 5- или 6-членным гетероарильным функциональным фрагментом. C_{6-10}-арильный функциональный фрагмент и 5-6-членный гетероарильный функциональный фрагмент могут являться любыми из подходящих арильных и гетероарильных групп, представленных в настоящем описании. Неограничивающие примеры C_{6-10}-5-6-членного гетеробиарила включают:



и .

Если C_{6-10}-5-6-членный гетеробиарил указан как заместитель (например, как группа "R"), C_{6-10}-5-6-членный гетеробиарил связан с остальной частью молекулы через C_{6-10}-функциональный фрагмент.

В рамках изобретения термин "5-6-членный-C_{6-10}-гетеробиарил" является таким же, что и C_{6-10}-5-6-членный гетеробиарил, за исключением того, что, если 5-6-членный-C_{6-10}-гетеробиарил указан как заместитель (например, группа "R"), 5-6-членный-C_{6-10}-гетеробиарил связан с остальной частью молекулы через 5-6-членный гетероарильный функциональный фрагмент.

В рамках изобретения термин "гетероциклил" относится к ароматическим и неароматическим кольцевым соединениям, содержащим три или более кольцевых члена, из которых один или более является гетероатомом, в качестве неограничивающих примеров, таким как N, O и S. Таким образом, гетероциклил может являться циклогетероалкилом или гетероарилом, или если он является полициклическим, любой их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильные группы включают от 3 до приблизительно 20 кольцевых членов, в то время как другие такие группы имеют от 3 до приблизительно 15 кольцевых членов. Гетероциклильная группа,

обозначаемая как C_2-гетероциклил, может являться 5-членным кольцом с двумя атомами углерода и тремя гетероатомами, 6-членным кольцом с двумя атомами углерода и четырьмя гетероатомами и т.д. Аналогично, C_4-гетероциклил может являться 5-членным кольцом с одним гетероатомом, 6-членным кольцом с двумя гетероатомами и т.д. Количество атомов углерода и количество гетероатомов равно общему количеству кольцевых атомов. Гетероциклильное кольцо также может включать одну или более двойных связей. Гетероарильное кольцо является вариантом осуществления гетероциклильной группы. Фраза "гетероциклильная группа" включает конденсированные кольцевые типы, включая те, которые включают конденсированные ароматические и неароматические группы. Например, диоксоланильное кольцо и бенздиоксоланил кольцевая система (метилендиоксифенильная кольцевая система) являются гетероциклильными группы в пределах значения в настоящем описании. Фраза также включает полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, в качестве неограничивающих примеров, такие как хиниклидил. Гетероциклильные группы могут являться незамещенными или замещенными, как представлено в настоящем описании. Гетероциклильные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, пирролидинильные, пиперидинильные, пиперазинильные, морфолинильные, пирролильные, пиразолильные, триазолильные, тетразолильные, оксазолильные, изоксазолильные, тиазолильные, пиридинильные, тиофенильные, бензотиофенильные, бензофуранильные, дигидробензофуранильные, индолильные, дигидроиндолильные, азаиндолильные, индазолильные, бензимидазолильные, азабензимидазолильные, бензоксазолильные, бензотиазолильные, бензотиадиазолильные, имидазопиридинильные, изоксазолопиридинильные, тианафталенильные, пуринильные, ксантинильные, аденинильные, гуанинильные, хинолинильные, изохинолинильные, тетрагидрохинолинильные, хиноксалинильные и хиназолинильные группы. Типичные замещенные гетероциклильные группы могут являться монозамещенными или замещенными более одного раза, в качестве неограничивающих примеров, такими как, пиперидинильные или хинолинильные группы, являющимися такими 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными группами, как приведенные в настоящем описании.

В рамках изобретения термин "гетероциклилалкил" относится к алкильным группам, как определено в настоящем описании, в которых водород или углеродную связь алкильной группы, как определено в настоящем описании, заменяют связью с гетероциклильной группой, как определено в настоящем описании. Типичные гетероциклильные алкильные группы включают, в качестве неограничивающих примеров, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

В рамках изобретения термин "независимо выбранный из" относится к обозначенным группам, являющимся одинаковыми, разными или их смесью, если контекст четко не указывает на иное. Таким образом, по этому определению фраза "X^1, X^2 и X^3 независимо выбраны из инертных газов" будет включать вариант, в котором,

например, все из X^1, X^2 и X^3 являются одинаковыми, где все из X^1, X^2 и X^3 отличаются, где X^1 и X^2 являются одинаковыми, но X^3 отличается, и другие аналогичные пермутации.

В рамках изобретения термин "моновалентный" относится к заместителю, соединенному через одинарную связь с замещенной молекулой. Если заместитель является моновалентным, таким как, например, F или Cl, он связан с атомом, который он замещает, одинарной связью.

В рамках изобретения термин "органическая группа" относится к любой углерод-содержащей функциональной группе. Примеры могут включать кислород-содержащую группу, такую как алкоксигруппа, арилоксигруппа, аралкилоксигруппа, оксокарбонильная группа; карбоксильная группа, включая карбоновую кислота, карбоксилат и сложный эфир карбоксилата; сера-содержащую группу, такую как алкил- и арил-сульфидная группа; и другие гетероатом-содержащие группы. Неограничивающие примеры органических группы включают OR, OOR, $OC(O)N(R)_2$, CN, CF_3, OCF_3, R, C(O), метилендиоксигруппу, этилендиоксигруппу, $N(R)_2$, SR, SOR, SO_2R, $SO_2N(R)_2$, SO_3R, C(O)R, C(O)C(O)R, $C(O)CH_2C(O)R$, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, $C(O)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, $C(S)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)R$, $(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)_2$, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, $N(R)N(R)CON(R)_2$, $N(R)SO_2R$, $N(R)SO_2N(R)_2$, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, $N(R)C(O)N(R)_2$, $N(R)C(S)N(R)_2$, N(COR)COR, N(OR)R, $C(=NH)N(R)_2$, C(O)N(OR)R, C(=NOR)R и замещенный или незамещенный (C_1-C_{100})алкил, где R может являться водородом (в примерах, включающих другие атомы углерода) или функциональный фрагмент на основе углерода, и где функциональный фрагмент на основе углерода может являться замещенным или незамещенным.

Термины "пациент" или "индивидуум" в настоящем описании используют взаимозаменяемо, и они относятся к любому животному или его клеткам, in vitro или in situ, в соответствии со способами, представленными в настоящем описании. В неограничивающем варианте осуществления пациент или индивидуум является человеком.

В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или дилюент, ненарушающему биологическую активность или свойства соединения и являющемуся относительно нетоксичным, т.е. материал можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или неблагоприятного взаимодействия с любыми из компонентов композиции, в которой они содержатся.

В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли вводимых соединений, полученных из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты или основания, органические кислоты или основания, их сольваты, гидраты или клатраты.

Подходящие фармацевтически приемлемые кислые соли присоединения можно получать из неорганической кислоты или органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную,

азотную, угольную, серную (включая сульфат и гидросульфат) и фосфорные кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Подходящие органические кислоты можно выбирать из алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоксильных и сульфоновых классов органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, малоновую, сахариновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензоевую, антраниловую, 4-гидроксибензойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоевую (памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, трифторметансульфовую, 2-гидроксиэтансульфовую, p-толуолсульфовую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную, салициловую, галактаровую и галактуроновую кислоту.

Подходящий фармацевтически приемлемые основные соли присоединения соединений, представленных в настоящем описании, включают, например, соли аммоний, соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основные соли присоединения также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N,N'-дибензилэтилен-диамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Все из этих солей можно получать из соответствующего соединения посредством реакции, например, подходящей кислоты или основания с соединением.

В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый эксципиент" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующее средство, суспендирующее средство, дилюент, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспорте соединения, представленного в настоящем описании, в организме пациента или пациенту таким образом, что он может выполнять свою предполагаемую функцию. Как правило, такие соединения переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен являться "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединения, представленные в настоящем описании, и невредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошок трагакантовой камеди; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло,

хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этил олеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные средства; альгиновая кислота; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; растворы фосфатного буфера; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В рамках изобретения "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства и замедляющие абсорбцию средства и т.п., совместимые с активностью соединений, представленных в настоящем описании, и физиологически приемлемые для пациента. Вспомогательные активные соединения также можно включать в композиции. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединений, представленных в настоящем описании. Другие дополнительные ингредиенты, которые можно включать в фармацевтические композиции, используемые вместе со способами или соединениями, представленными в настоящем описании, известны в этой области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), включенном в настоящее описание в качестве ссылки.

В рамках изобретения термин "растворитель" относится к жидкости, которая может растворять твердое вещество, жидкость или газ. Неограничивающими примерами растворителей являются силиконы, органические соединения, вода, спирты, ионные жидкости и суперкритические жидкости.

В рамках изобретения термин "по существу" относится к большинству, или главным образом, по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 99,99% или по меньшей мере приблизительно 99,999% или более, или 100%. В рамках изобретения термин "по существу, не содержит" может означать отсутствие или наличие обычного количества таким образом, что присутствующее количество материала не влияет на материальные свойства композиции, включающей материал, таким образом, что композиция содержит от приблизительно 0% масс. до приблизительно 5% масс. материала, или от приблизительно 0% масс. до приблизительно 1% масс., или от приблизительно 5% масс. или менее, или менее, равно или более, чем приблизительно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01, или приблизительно 0,001% масс. или менее. Термин "по существу, не содержит" может означать присутствие обычного количества, таким образом, что композиция содержит от приблизительно 0% масс. до приблизительно 5% масс. материала, или от приблизительно 0% масс. до приблизительно 1% масс., или приблизительно 5% масс. или менее, или менее, равно или более, чем приблизительно 4,5% масс., 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,01 или приблизительно 0,001% масс. или менее, или приблизительно 0% масс.

В рамках изобретения термин "замещенный" в комбинации с молекулой или органической группой, как определено в настоящем описании, относится к состоянию, при котором один или более атомов водорода, содержащихся в них, заменяют одним или более неводородными атомами. В рамках изобретения термин "функциональная группа" или "заместитель" относится к группе, которая может являться или быть замещенной на молекуле или органической группе. Неограничивающие примеры заместителей или функциональных групп включают галоген (например, F, Cl, Br и I); атом кислорода в таких группах, как гидроксигруппы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, аралкилоксигруппы, оксокарбонильные группы, карбоксильные группы, включая карбоновые кислоты, карбоксилаты и сложные эфиры карбоксилатов; атом серы в таких группах, как тиоловые группы, алкил- и арил-сульфидные группы, сульфоксидные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфонамидные группы; атом азота в таких группах, как амины, гидроксиамины, нитрилы, нитрогруппы, N-оксиды, гидразиды, азиды и енамины; и другие гетероатомы в различных других группах. Неограничивающие примеры заместителей, которые можно связывать с замещенным атомом углерода (или другим), включают F, Cl, Br, I, OR, $OC(O)N(R)_2$, CN, NO, NO_2, ONO_2, азидогруппу, CF_3, OCF_3, R, O (окосгруппу), S (тионогруппу), C(O), S(O), метилендиоксигруппу, этилендиоксигруппу, $N(R)_2$, SR, SOR, SO_2R, $SO_2N(R)_2$, SO_3R, C(O)R, C(O)C(O)R, $C(O)CH_2C(O)R$, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, $C(O)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, $C(S)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)R$, $(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)_2$, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, $N(R)N(R)CON(R)_2$, $N(R)SO_2R$, $N(R)SO_2N(R)_2$, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, $N(R)C(O)N(R)_2$, $N(R)C(S)N(R)_2$, N(COR)COR, N(OR)R, $C(=NH)N(R)_2$, C(O)N(OR)R, и C(=NOR)R, где R может являться водородом или функциональным фрагментом на основе углерода; например, R может являться водородом, $(C_1\text{-}C_{100})$алкилом, алкилом, ацилом, циклоалкилом, арилом, аралкилом, гетероциклилом, гетероарилом или гетероарилалкилом; или где две группы R, связанные с атомом азота или смежными атомами азота, вместе с атомом или атомами азота могут образовывать гетероциклил.

"Терапевтическое" лечение является лечением, которому подвергают индивидуума, демонстрирующего признаки патологии, в целях уменьшения или устранения этих признаков.

В рамках изобретения термин "тиоалкил" относится к атому серы, соединенному с алкильной группой, как определено в настоящем описании. Алкильная группа в тиоалкиле может являться неразветвленное или разветвленной. Неограничивающие примеры линейных тиоалкильных групп включают тиометил, тиоэтил, тиопропил, тиобутил, тиопентил, тиогексил и т.п. Неограничивающие примеры разветвленных алкоксигрупп включают изо-тиопропил, втор-тиобутил, трет-тиобутил, изо-тиопентил, изо-тиогексил и т.п. Атом серы может находиться в любом подходящем положении в алкильной цепи, например, на конце алкильной цепи или где-либо в пределах алкильной цепи.

В рамках изобретения термины "лечить" и "лечение" означают снижение частоты или тяжести, с которыми симптомы заболевания или состояния испытываются индивидуумом, посредством введения индивидууму средства или соединения.

На всем протяжении настоящего описания различные аспекты настоящего изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона представлено исключительно для удобства и краткости, и не следует истолковывать его как негибкое исключение объема настоящего изобретения. Таким образом, описание диапазона следует считать конкретно включающим все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такое как от 1 до 6, следует считать конкретно включающим поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.д., а также отдельные числа в диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это не зависит от ширины диапазона.

Соединения

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к бифункциональной молекуле формулы (I) или ее соли, геометрическому изомеру, стереоизомеру или сольвату:

$[TBM]_n$-[линкер]$_m$-$[LRP1BM]_o$ (I),

где

[TBM] представляет собой связывающий мишень мотив,

[LRP1BM] представляет собой LRP1-связывающий мотив,

m является целым числом от 0 до 15, и

каждый из n и o независимо является целым числом от 1 до 15.

В некоторых вариантах осуществления линкер является группой, имеющей валентность в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления валентность линкера составляет от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления валентность линкера составляет от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления валентность линкера составляет 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления линкер ковалентно связывает один или более связывающих мишень мотивов с одним или более LRP1-связывающими мотивами.

В некоторых вариантах осуществления m является целым числом в диапазоне от 0 до 15. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом в диапазоне от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления m является целым числом в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления m является 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый из n и o независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 15. В некоторых вариантах осуществления каждый из n и o независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления каждый из n и o независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 5.

В некоторых вариантах осуществления каждый из n и o независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления каждый из n и o независимо является 1, 2 или 3.

LRP1-*связывающий мотив*

В некоторых вариантах осуществления LRP1-связывающий мотив содержит пептид, нацеленный на белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1). В некоторых вариантах осуществления LRP1-связывающий мотив нацелен на LRP1 в головном мозге и/или на ГЭБ. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что LRP1 участвует в эндолизосомальном транспорте, а также рецептор-опосредованном трансцитозе через гематоэнцефалитический барьер, что свидетельствует о том, что пептиды, нацеленные на этот рецептор, могут быть способны к транспорту и деградации целевых неврологических белков.

В некоторых вариантах осуществления LRP1-связывающий мотив содержит одну из следующих аминокислотных последовательностей:

Angiopep-2: TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2) (SEQ ID NO: 1), Demeule, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(3):1064-1072;

L57: TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH (SEQ ID NO: 2), Sakamoto, et al., 2017, Biochemistry and biophysics reports 12:135-139;

Rap12: EAKIEKHNHYQKK/C-NH_2 (SEQ ID NO: 3), Ruan, et al., 2018, Journal of Controlled Release 279:306-315;

Rap22: EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLRK/C-NH_2 (SEQ ID NO: 4), Ruan, et al., 2018, Journal of Controlled Release 279:306-315;

Stapled (ST)-RAP12: R_8AKIEKHS_5HYQKK/C-NH_2 (SEQ ID NO: 5), где R_8 представляет собой (R)-2-(7-октенил)Ala-OH, S_5 представляет собой (S)-2-(4-пентенил)Ala-OH, и существует углеводородный мостик между положениями 1 и 8, Ruan et al., Chemical Engineering Journal, 2021, 403:126296;

ApoE (141-155): LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2 (SEQ ID NO: 6), Croy, et al., 2004, Biochemistry 43,23:7328-7335;

ApoE (130-149): TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2 (SEQ ID NO: 7), Croy, et al., 2004, Biochemistry 43,23:7328-7335;

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH_2 (SEQ ID NO: 8), где Nle представляет собой норлейцин, Toldo et al., 2017, JACC: Basic to Translational Science 2,5:561-574;

VKFNKPFVFLMIEQNTK (SEQ ID NO: 9), Toldo et al., 2017, JACC: Basic to Translational Science 2,5:561-574;

Angiopep-1: TFFYGGCRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2) (SEQ ID NO: 10), Demeule, et al., Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 324(3):1064;

Angiopep-5: TFFYGGSRGKRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2) (SEQ ID NO: 11), Demeule, et al., Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 324(3):1064;

Angiopep-7: TFFYGGSRGRRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2) (SEQ ID NO: 12), Demeule, et al., Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 324(3):1064;

Ретро-инверсный Angiopep-2: cyeetkfnnrkGrsGGyfft-OH (или-NH_2) (SEQ ID NO: 13), Wei et al., Molecular Pharmaceutics, 2014, 11(10): 3261;

последовательностей, полученных из С-концевой последовательности апротинина, включая, в качестве неограничивающих примеров:

TFFYGGCRAKRNNFKRAKY (SEQ ID NO: 14);

TFFYGGCRGKKNNFKRAKY (SEQ ID NO: 15);

PFFYGGCRGKRNNFKTEEY (SEQ ID NO: 16);

TFFYGGKRGKRNNFKTKEY (SEQ ID NO: 17);

TFFYGGCRGKRNNFKTKRY (SEQ ID NO: 18);

TFFYGGKRGKRNNFKTAEY (SEQ ID NO: 19);

TFFYGGKRGKRNNFKREKY (SEQ ID NO: 20);

RFKYGGCLGNKNNFLRLKY (SEQ ID NO: 21); и

RFKYGGCLGNKNNYLRLKY (SEQ ID NO: 22) (Demeuleet al., Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 324(3):1064);

где подчеркнутые аминокислоты в указанных выше последовательностях означают, что аминокислоты могут присутствовать или отсутствовать, и подчеркнутые K/C означают, что могут присутствовать K или C.

В некоторых вариантах осуществления амино-конец любой из SEQ ID NO: 1-22 связывается с линкерной группой или связывающим мишень мотивом. В других вариантах осуществления карбоксильный конец любой из SEQ ID NO: 1-22 связывается с линкерной группой или связывающим мишень мотивом. В других вариантах осуществления карбоксильный конец любой из SEQ ID NO: 1-22 является нереакционноспособной карбоксамидной группой, и амино-конец ковалентно связан с линкерной группой или связывающим мишень мотивом.

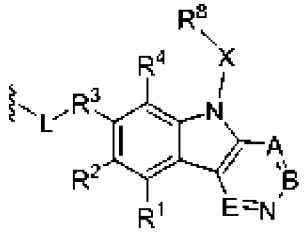
Связывающий мишень мотив

В некоторых вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит белок-связывающий функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается с патологическим белком. В одном из вариантов осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается с экзосомой, содержащей патологический белок. В некоторых вариантах осуществления патологический белок обнаруживают в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается нековалентно с патологическим белком. В некоторых вариантах осуществления патологический белок является внеклеточным белком. В других вариантах осуществления патологический белок является белком поверхности клетки. В других вариантах осуществления патологический белок является белком ЦНС. В некоторых вариантах осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается с белком, накапливающимся и/или агрегирующем у индивидуума, страдающего неврологическим заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления белок-связывающий функциональный фрагмент связывается с белком, накапливающимся и/или

агрегирующем в головном мозге индивидуума, страдающего неврологическим заболеванием или нарушением.

Патологический белок может являться любым патологическим белком, известным специалисту в этой области. Неограничивающие примеры патологических белков включают фактор комплемента B, фактор комплемента D, DPP4, компонент комплемента C3b, IgG, ФНО альфа, лизилоксидазу 2 (LOXL2), ИЛ-17, амилоид бета, тау, гормон-чувствительную липазу, липопротеин-ассоциированную фосфолипазу A2, фактор Xa, матричную металлопротеиназу IX (MMP-9), тромбин, эластазу, фактор XI, PKK (прекалликреин), BLyS, фактор активации B-лимфоцитов (BAFF), FGF23 (фактор роста фибробластов 23), антитела против ДНК, внеклеточную миелопероксидазу (MPO), ИЛ-18, транстиретин (неправильно свернутый), миостатин, CD40 (растворимый), CXCL12, лиганд CD40 (растворимый), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), PABA (защитный антиген Bacillus anthracis); фактор, вызывающий отек, suPAR (растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена), PF4, столбнячный токсин, ИЛ-6, VEGF, Beta2-m, IgA, SAA (сывороточный амилоид A), растворимый PSMA, MIF, ApoB-100, белковую аргининдезиминазу (PAD, PAD4), токсин B C. difficile, CJD-ассоциированный прион, гемолизин, ИЛ-2, антитела против ботулинического токсина, антитело против цитруллинированному пептиду (ACPA), HTT, IgG против ганглиозида, антитела против дипептидазного белка Klebsiella, антитела против анионных фосфолипидов, бета-2-гликопротеин-I, IgM, антитела против кардиолипина, волчаночный антикоагулянт, аутоантитела IgG, антитела против vWF, легкие цепи амилоида, аутоантитела IgA, IgE, IgG против тиреопероксидазы, тиреоглобулин, TSH рецепторы, sFlt1, ИЛ-21, ИЛ-13, ИЛ-5, компонент сывороточного амилоида P, белок-предшественник амилоида, C-реактивный белок (CRP), воспалительный цитокин, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), рецептор CGRP, рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), α-синуклеина, IAPP, транстиретин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления патологический белок выбран из воспалительного цитокина, пептида, связанного с геном кальцитонин (CGRP), рецептора CGRP, рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), миелопероксидазы (MPO), IAPP, транстиретина, внеклеточного тау, бета-амилоидв, белка-предшественника амилоида, прионного белка и α-синуклеина. В некоторых вариантах осуществления связывающий мишень мотив связывается с внеклеточным тау, бета-амилоидом, белком-предшественником амилоида, прионным белком, α-синуклеином или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит формулу (I):



или ее производное или пролекарство,

где:

A является N или CR^5;

B является N или CR^6;

E является N или CR^7;

L является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным алкениленом, замещенным или незамещенным алкиниленом, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, замещенным или незамещенным гетероалкиленом, связью, -O-, - NR^A-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O), -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -$S(O)_2NR^A$-, -$NR^AS(O)_2$- или их комбинацией;

X является связью или замещенным или незамещенным C_{1-12}-алкиленом, где один или более атомов углерода необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH или NC_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном, OH или C_{1-6}-алкилом;

R^8 является водородом, N_3, алкинилом, OH, галогеном, NH_2, $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, арилом, гетероарилом или защитной группой, где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, SO_2, NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^3 является -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$-C(=O)-, -$(CH_2)_n$-C(=O)-O-, -$(CH_2)_n$-O-, -A-$(CH_2)_n$-O-, -$(CH_2)_n$-A-O-, -A-O-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-S-, -A-$(CH_2)_n$-S-, -$(CH_2)_n$-A-S-, -A-S-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-NR^A-, -$(CH_2)_n$-A-NR^A-, -$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-A-(C=O)NR^A-, -A-NR^A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$-, -A-$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$- или -$(CH_2)_n$-A-$S(O)_2NR^A$-;

каждый случай R^A независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или азот-защитной группы при присоединении к атому азота, или две группы R^A соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца;

каждый случай A независимо выбран из замещенного или незамещенного гетероциклилена, замещенного или незамещенного арилена или замещенного или незамещенного гетероарилена;

каждый из R^1, R^2 и R^4-R^8 независимо является водородом, OH, галогеном, NH_2, CH_3, SO_2, NO_2, уходящей группой, защитной группой, арилом, гетероарилом, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкилом, $N(R^{12})_2$-гетероциклилом или -$(CH_2)_n$-R^{12};

R^{12} является водородом, -CH_3, арилом или гетероарилом; и

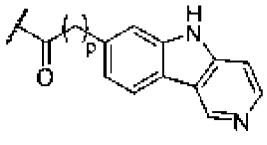
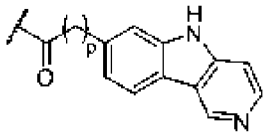
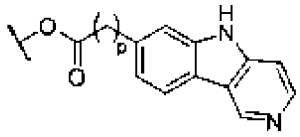
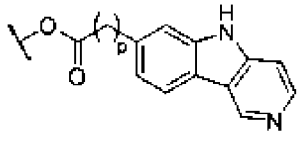
n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1-R^7 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или N(C_{1-6}-алкил)$_2$.

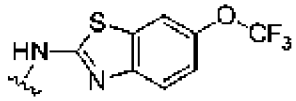
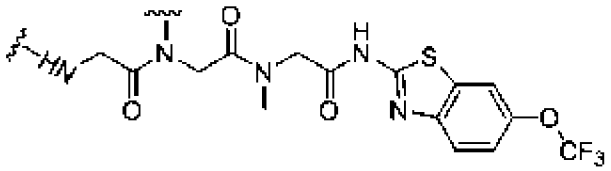
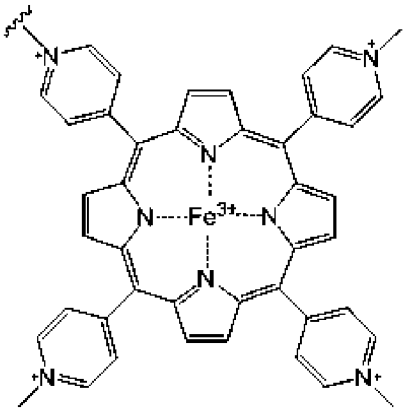
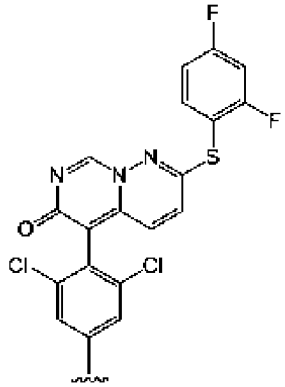
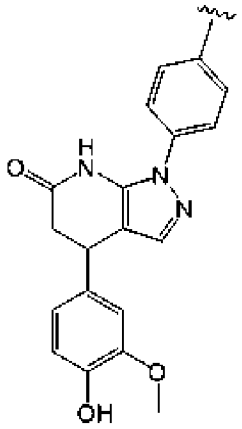
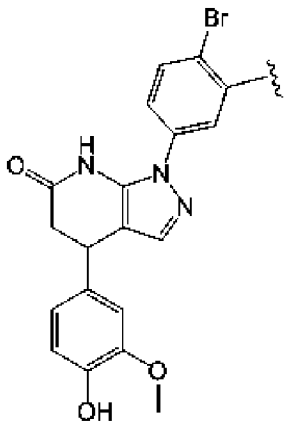
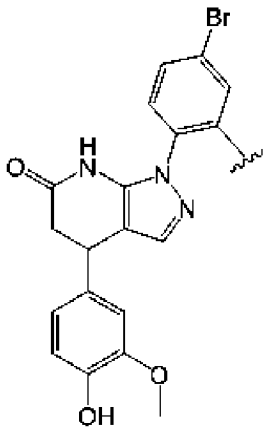
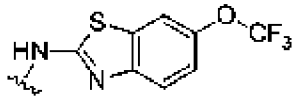
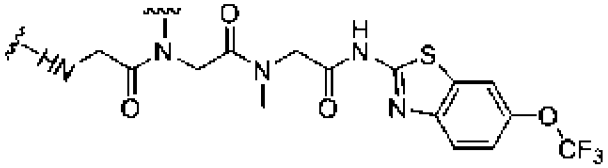
В одном из вариантов осуществления $\sim$ в формуле (I) означает возможные точки ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву.

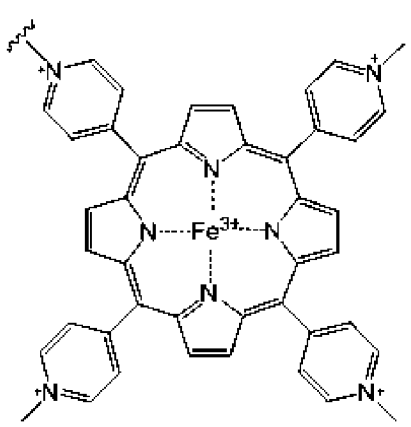
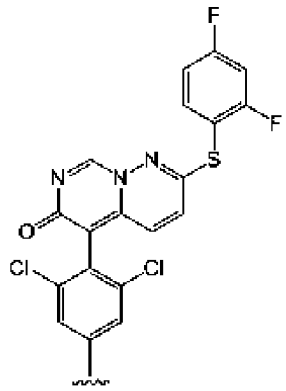
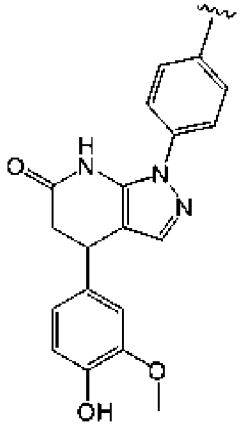
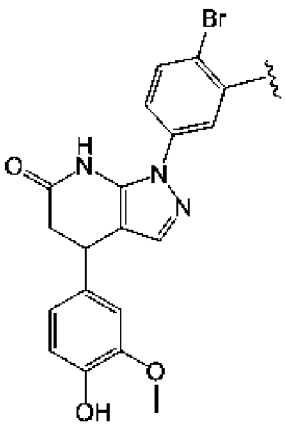
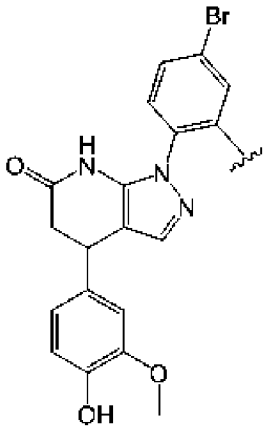
В одном из вариантов осуществления A является CR^5, B является CR^6, и E является CR^7. В другом варианте осуществления каждый из A, B и E является N.

В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (I) или его производное или пролекарство связывается с внеклеточным тау.

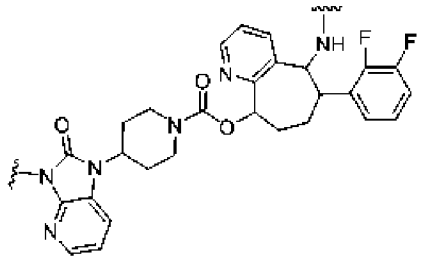
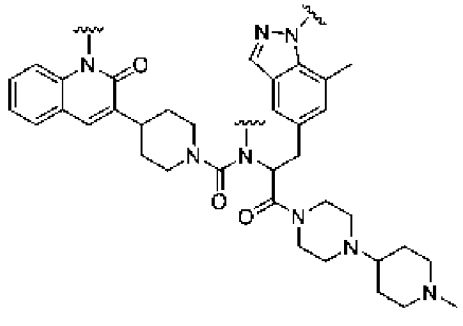
В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (I) представляет собой  или его производное или пролекарство, где p является целым числом 1-6. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2. В некоторых вариантах осуществления  и его производные или пролекарства связываются с внеклеточным тау. В другом варианте осуществления связывающий мишень мотив формулы (I) представляет собой  или его производное или пролекарство, где p является целым числом 1-6. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2. В некоторых вариантах осуществления  и его производные или пролекарства связываются с внеклеточным тау.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит следующую структуру:

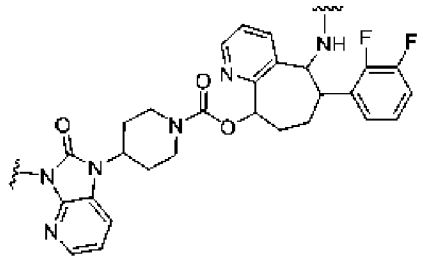

,

,

,

,

,


или или его производное или пролекарство, где ≀ означает возможные точки ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву. В некоторых вариантах осуществления

,

или , или его производное или пролекарство действует как модулятор глутамата. В одном из вариантов осуществления

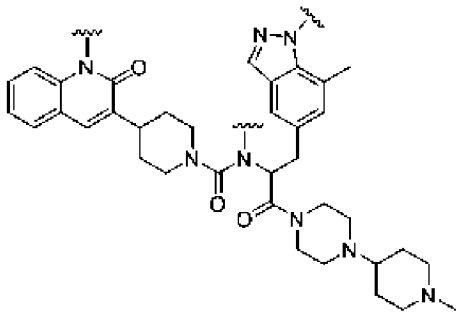






, или , или его производное или пролекарство направленно воздействует и/или связывается с прионным белком. В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит следующую структуру:

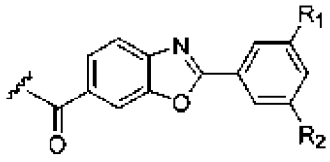
или ,

или его производное или пролекарство, где ~ означает возможные точки ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву. В некоторых вариантах осуществления  , или



, или его производное или пролекарство, связывается с CGRP или рецептором CGRP.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит формулу (II):



или ее производное или пролекарство,

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, $-N_3$, алкинила, -OH, галогена, $-NH_2$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, C_{1-6}-алкила, арила, гетероарила, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкила, $N(R^{12})_2$-гетероциклила, или $-(CH_2)_n-R^{12;}$

где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, $-SO_2$, NO_2, $-NH_2$ или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

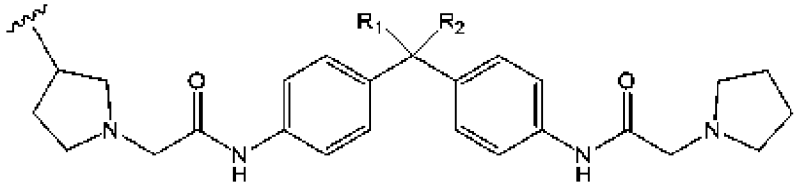
где один или более атомов углерода из R^1 или R^2 необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$.

В одном из вариантов осуществления в формуле (II) означает возможные точки ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву.

В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (II) или его производное или пролекарство связывается с транстиретином.

В одном из вариантов осуществления каждый из R_1 и R_2 формулы (II) независимо является F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления каждый из R_1 и R_2 из формулы (II) является Cl.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит формулу (III):



или ее производное или пролекарство,

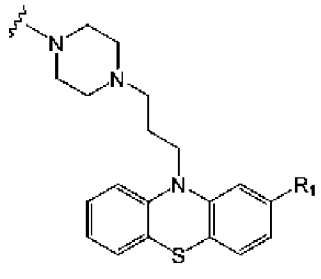
где

R_1 выбран из бензола, фенила, циклогексила, водорода и CF_3,

R_2 выбран из водорода и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву.

В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (III) или его производное или пролекарство, направленно воздействует и/или связывается с прионным белком.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит формулу (IV):  или ее производное или пролекарство,

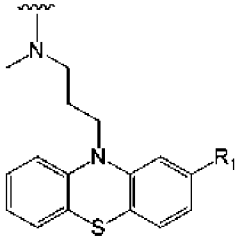
где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву.

В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (IV) или его производное или пролекарство направленно воздействует и/или связывается с прионным белком.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит формулу (V):

 или его производное или пролекарство,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к линкерной группе или LRP1-связывающему мотиву.

В одном из вариантов осуществления связывающий мишень мотив формулы (V) или его производное или пролекарство направленно воздействует и/или связывается с прионным белком.

В некоторых вариантах осуществления производное указанных выше структур содержит одну или более функциональных групп, описанных где-либо в настоящем описании.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит одну из следующих аминокислотных последовательностей, направленных на внеклеточный тау:

VY-WIW: SVWIWYE (SEQ ID NO: 23), (Seidler, P. M.et al., Journal of Biological Chemistry, 2019, 29:16451-16464); или

IN-M4: DVWIINKKLK (SEQ ID NO: 24), (Seidler, P. M. et al., Journal of Biological Chemistry, 2019, 29:16451-16464), где SEQ ID NO: 23 и 24 можно присоединять к линкеру или LPR1-связывающему мотиву через C- или N-конец.

В других вариантах осуществления связывающий мишень мотив содержит одну из следующих аминокислотных последовательностей, нацеленных на амилоид бета:

NCAM1 (N): MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2 (SEQ ID NO: 25),(Henning-Knechtel, A. et al., Cell Reports Physical Science, 2020, 26:100014);

N-Pr: MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-**KKRPKP**-NH_2 (SEQ ID NO: 26), (Henning-Knechtel, A. et al., Cell Reports Physical Science, 2020, 26:100014); или

N-Aβ: MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-**KKLVFF**-NH_2 (SEQ ID NO: 27), (Henning-Knechtel, A. et al., Cell Reports Physical Science, 2020, 26:100014),

где SEQ ID NO: 25-27 можно присоединять к линкеру или LPR1-связывающему мотиву через C- или N-конец. В некоторых вариантах осуществления выделенная полужирным шрифтом часть последовательности N-Pr или N-Aβ содержит аминокислоты, нацеленные на амилоид бета.

В некоторых вариантах осуществления амино конец любой из SEQ ID NO: 23-27 связывается с линкерной группой или LPR1-связывающим мотивом. В других вариантах осуществления карбоксильный конец любой из SEQ ID NO: 23-27 связывается с линкерной группой или LPR1-связывающим мотивом. В других вариантах осуществления карбоксильный конец любой из SEQ ID NO: 23-27 является нереакционноспособной карбоксамидной группой, и амино-конец ковалентно связан с линкерной группой или LPR1-связывающим мотивом.

В некоторых вариантах осуществления TBM (связывающий мишень мотив) может являться любым из ASGPR-связывающих функциональных фрагментов, описанных в: Reshitko, G. S., et al., "Synthesis and Evaluation of New Trivalent Ligands for Hepatocyte Targeting via the Asialoglycoprotein Receptor," Bioconjugate Chem, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00202; Majouga, A. G., et al., "Identification of Novel Small-Molecule ASGP-R Ligands," Current Drug Delivery, **2016**, 13, 1303-1312, doi: 10.2174/1567201813666160719144651; Olshanova, A. S., et al., "Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-D-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells," Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol. 69, No. 1, pp. 158-163, January 2020; Yamansarov, E. Yu., et al., "New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids," Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol.

68, No. 12, pp. 2331-2338, December 2019; Congdon, M. D., et al., "Enhanced Binding and Reduced Immunogenicity of Glycoconjugates Prepared via Solid-State Photoactivation ofAliphatic Diazirine Carbohydrates," Bioconjugate Chem, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00555; и Dhawan, V., et al., "Polysaccharide conjugates surpass monosaccharide ligands in hepatospecific targeting - Synthesis and comparative in silico and in vitro assessment," Carbohydrate Research 509 (2021) 108417, doi: 10.1016/j.carres.2021.108417.

Линкер

В некоторых вариантах осуществления m из формулы (I) составляет 0, линкер отсутствует, и связывающий мишень мотив ковалентно связан с LRP1-связывающим мотивом.

В некоторых вариантах осуществления линкер является аминокислотой, где аминокислота является любой природной или неприродной аминокислотой. В одном из вариантов осуществления аминокислота выбрана из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина. В одном из вариантов осуществления неприродная аминокислота выбрана из гидроксипролина, бета-аланина, цитруллина, орнитина, норлейцина, 3-нитротирозина, нитроаргинина, нафтилаланина, аминомасляной кислоты, 2,4-диаминомасляной кислоты, метионинсульфоксида, метионинсульфона и пироглутаминовой кислоты. В одном из вариантов осуществления, где линкер является лизином, глутаминовой кислотой или аспарагиновой кислотой, боковая цепь образует амидную связь со связывающим мишень мотивом или LRP1-связывающим мотивом.

В некоторых вариантах осуществления линкер является богатым глицином пептидом. В одном из вариантов осуществления линкер является богатым глицином пептидом, содержащим последовательность $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser]_n$ (SEQ ID NO: 28), где n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах осуществления линкер является богатым серином пептидом. В одном из вариантов осуществления линкер является богатым серином пептидом, содержащим последовательность $[Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Gly]_y$ (SEQ ID NO: 29), где y составляет ≥ 1. В одном из вариантов осуществления y составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В одном из вариантов осуществления линкер является богатым серином пептиом, имеющим последовательность Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser (SEQ ID NO: 30).

В некоторых вариантах осуществления линкер является полиэтиленгликоль-содержащим линкером, имеющим 1-12 остатков этиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру:

$-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCH_2-$, $-(CH_2)_mCH_2-$, $-[N(R^a)\text{-}CH(R^b)(C=O)]_m-$,или полипропиленгликоль или группу сополимера полипропилена-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом, или его комбинируют с R^b для получения пирролидина или гидроксипирролина;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3$-гуанидина, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(=O)OH$, $-(CH_2)$имидазола, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, бензила, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)$имидазола или $-(CH_2)$фенола; и

где m является целым числом в диапазоне от 1 до 15.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру $-[N(R'-(CH_2)_{1-15}-C(=O)]_m-$, где R' является H или C_1-C_3-алкилом, необязательно замещенным 1-2 гидроксильными группами, и m является целым числом в диапазоне от 1 до 100.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру

-Z-D-Z'-,

где:

каждый из Z и Z' независимо является связью, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-N(R)-$,

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

каждый R независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом;

каждый R^2 независимо является H или C_1-C_3-алкилом;

каждый Y независимо является связью, O, S или N(R);

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

D является связью, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_{m'}-$ или $-[(CH_2)_n-X_1)]_j-$ при условии, что каждый из Z, Z' и D не является одновременно связью;

X_1 является O, S или N(R);

j является целым числом в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления - от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления - 1, 2, 3, 4 или 5;

m' является целым числом в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления - от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления - 1, 2, 3, 4 или 5;

n является целым числом в диапазоне от 1 до 100; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 75; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 60; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 55; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 50; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 45; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 40; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 35; в некоторых вариантах осуществления - от 3 до 30; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 10; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 8; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 6; в некоторых вариантах осуществления - 1, 2, 3, 4 или 5.

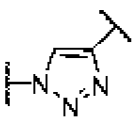
В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру:

$-CH_2-(OCH_2CH_2)_n-CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_{n'}CH_2CH_2-$ или $-(CH_2CH_2CH_2O)_n-$,

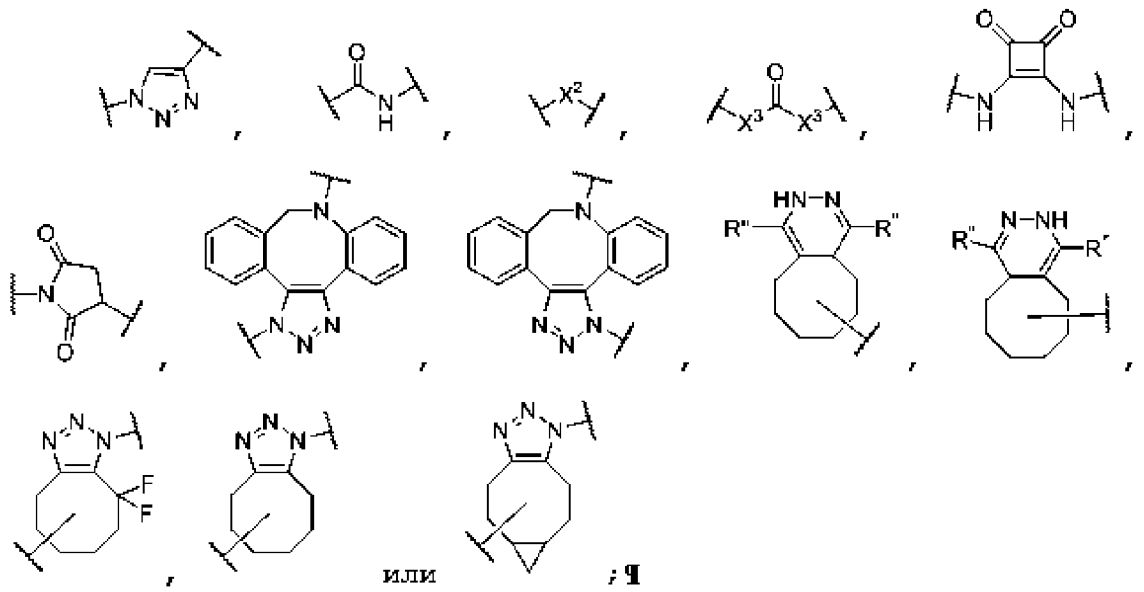
где каждое n и n' независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 25; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 15; в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 12; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 11; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 10; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 8; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 6; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 5; в некоторых вариантах осуществления - от 2 до 4; в некоторых вариантах осуществления - от 2 или 3; в некоторых вариантах осуществления - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру:

-ПЭГ-CON-ПЭГ-

где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON является триазольной группой  .

В некоторых вариантах осуществления CON содержит структуру:



где R' и R" каждый из независимо является H, метилом или связью.

В некоторых вариантах осуществления CON содержит диамидную структуру:

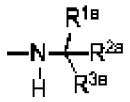
$-C(=O)-N(R^1)-(CH_2)_{n"}-N(R^1)C(=O)-$,

$-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n"}-C(=O)N(R^1)-$ или

$-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n"}-N(R^1)C(=O)-$;

где каждый R^1 независимо является H или C_1-C_3-алкилом, и n" независимо является целым числом от 0 до 8, в некоторых вариантах осуществления - от 1 до 7, в некоторых вариантах осуществления - 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых вариантах осуществления CON содержит структуру:



где:

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

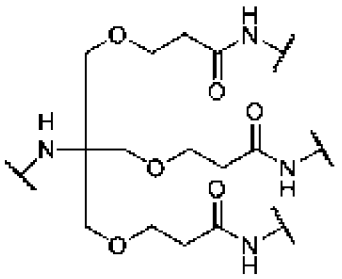
каждый M1 независимо составляет 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления - 1 или 2;

каждый M2 независимо составляет 0, 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления - 0, 1 или 2;

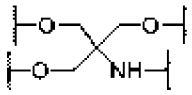
каждый M3 независимо составляет 0 или 1; и

каждый R^4 независимо является H, C_1-C_3-алкилом, C_1-C_6-алканолом или $-C(=O)(C_1$-C_3-алкил) при условии, что все из M2 и M3 в одном и том же R^{1a}, R^{2a} и R^{3a} не могут одновременно являться 0.

В некоторых вариантах осуществления CON содержит структуру:



В других вариантах осуществления CON содержит структуру:



Дополнительные ASGPR-связывающие функциональные фрагменты на основе галактозы и талозы

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые можно использовать для удаления циркулирующих белков, ассоциированных с заболеванием или состоянием у пациента или индивидуума, с общей химической структурой формулы II:

Формула II

В рамках изобретения термин "нацеленный на внеклеточный белок лиганд" используют взаимозаменяемо с термином CPBM (связывающий клеточный белок функциональный фрагмент). В рамках изобретения термин "ASGPR-лиганд" используют взаимозаменяемо с термином "связывающий рецептор асиалогликопротеина (ASGPR) функциональный фрагмент", как определено в настоящем описании.

В соединении формулы II каждый [CON] является необязательным соединительным химическим функциональным фрагментом, который, когда присутствует, соединяется напрямую с [CPBM] или [CRBM] или соединяет [линкер-2] с [CPBM] или [CRBM].

В соединении формулы II:

[линкер-2] является химическим функциональным фрагментом, имеющим валентность от 1 до 15, ковалентно соединенным с одной или более группами [CRBM] и/или [CPBM], необязательно, через [CON], включая группу [MULTICON], где указанный [линкер-2] необязательно сам содержит одну или более групп [CON] или [MULTICON];

k’ является целым числом от 1 до 15;

j’ является целым числом от 1 до 15;

каждый из h и h’ независимо является целым числом от 0 до 15;

i_L является целым числом от 0 до 15;

при условии, что по меньшей мере один из h, h’ и i_L составляет по меньшей мере 1, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом или полиморфом.

Группа [MULTICON] может соединять одну или более из [CRBM] или [CPBM] с одним или более из [линкер-2]. В различных вариантах осуществления [линкер-2] имеет валентность от 1 до 10. В различных вариантах осуществления [линкер-2] имеет валентность от 1 до 5. В различных вариантах осуществления [линкер-2] имеет валентность 1, 2 или 3. В различных вариантах осуществления в соединении формулы II [линкер-2] включает один или более из линкера^{A}, линкер^{B}, линкер^{C}, линкер^{D} и/или их комбинациями, как определено в настоящем описании.

В соединении формулы II xx независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

В соединении формулы II yy независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

В соединении формулы II zz независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

В соединении формулы II X^1 представляет собой от 1 до 5 смежных атомов, независимо выбранных из O, S, N(R^b) и C(R^4)(R^4), где, если X^1 является 1 атомом, то X^1 является O, S, N(R^6) или C(R^4)(R^4), если X^1 представляет собой 2 атома, то не более 1 атома X^1 является O, S или N(R^6), если X^1 представляет собой 3, 4 или 5 атомов, то не более 2 атомов X^1 представляют собой O, S или N(R^6);

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, гетероалкила, галогеналкила (включая -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CH_2CF_3, -CH_2CH_2F и -CF_2CF_3), арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила и гетероарила, гетероцикла, -OR^8 и -NR^8R^9;

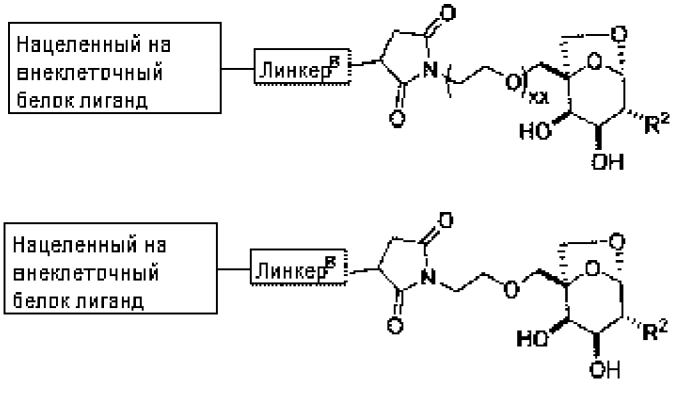
R^4 в каждом случае независимо выбран из водорода, гетероалкила, алкила, галогеналкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, -OR^6, -NR^6R^7,

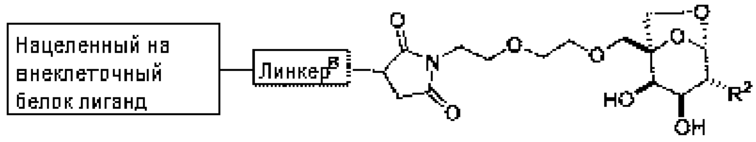
R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбраны из водорода, гетероалкила, алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила и галогеналкила, гетероарила, гетероцикла, -алкил-OR^8, -алкил-NR^8R^9, C(O)R^3, S(O)R^3, C(S)R^3 и $S(O)_2R^3$;

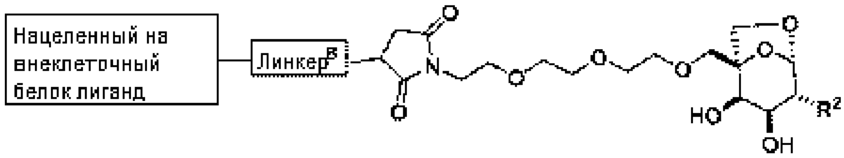
R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, гетероалкила, алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и гетероцикла.

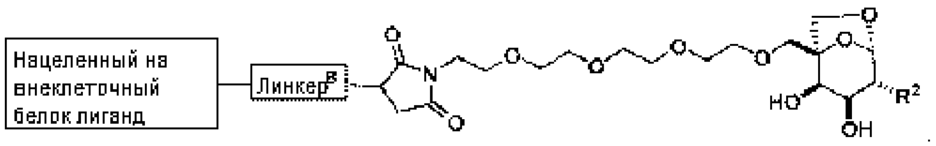
A. ASGPR-*связывающие, связывающие клеточный рецептор функциональные фрагменты на основе галактозы формулы II*

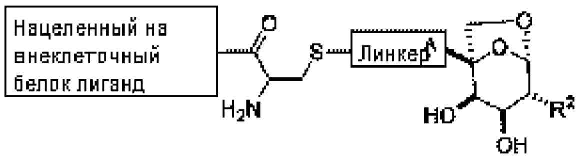
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

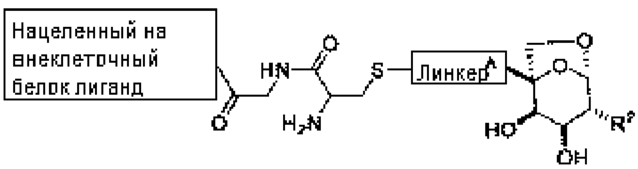


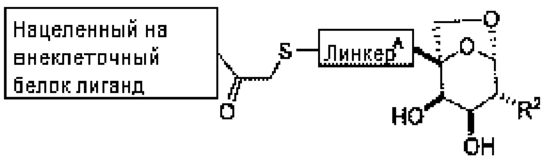

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
ЛинкерB
O
N
O
HO
OH
R2

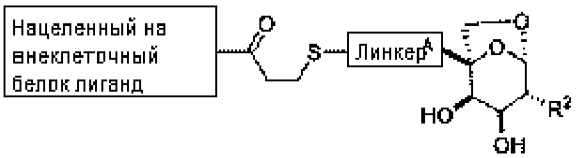

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
ЛинкерB
O
N
O
HO
OH
R2

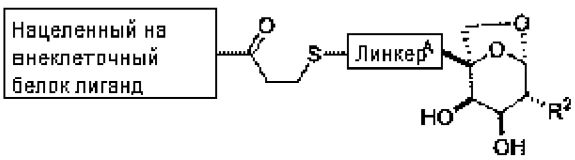

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
ЛинкерB
O
N
O
HO
OH
R2

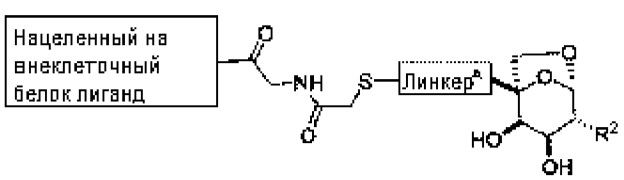

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
S
ЛинкерA
H2N
HO
OH
R2

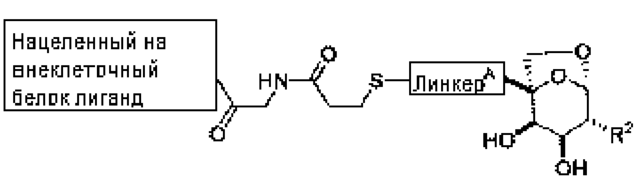

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HN
O
S
ЛинкерA
H2N
HO
OH
R2

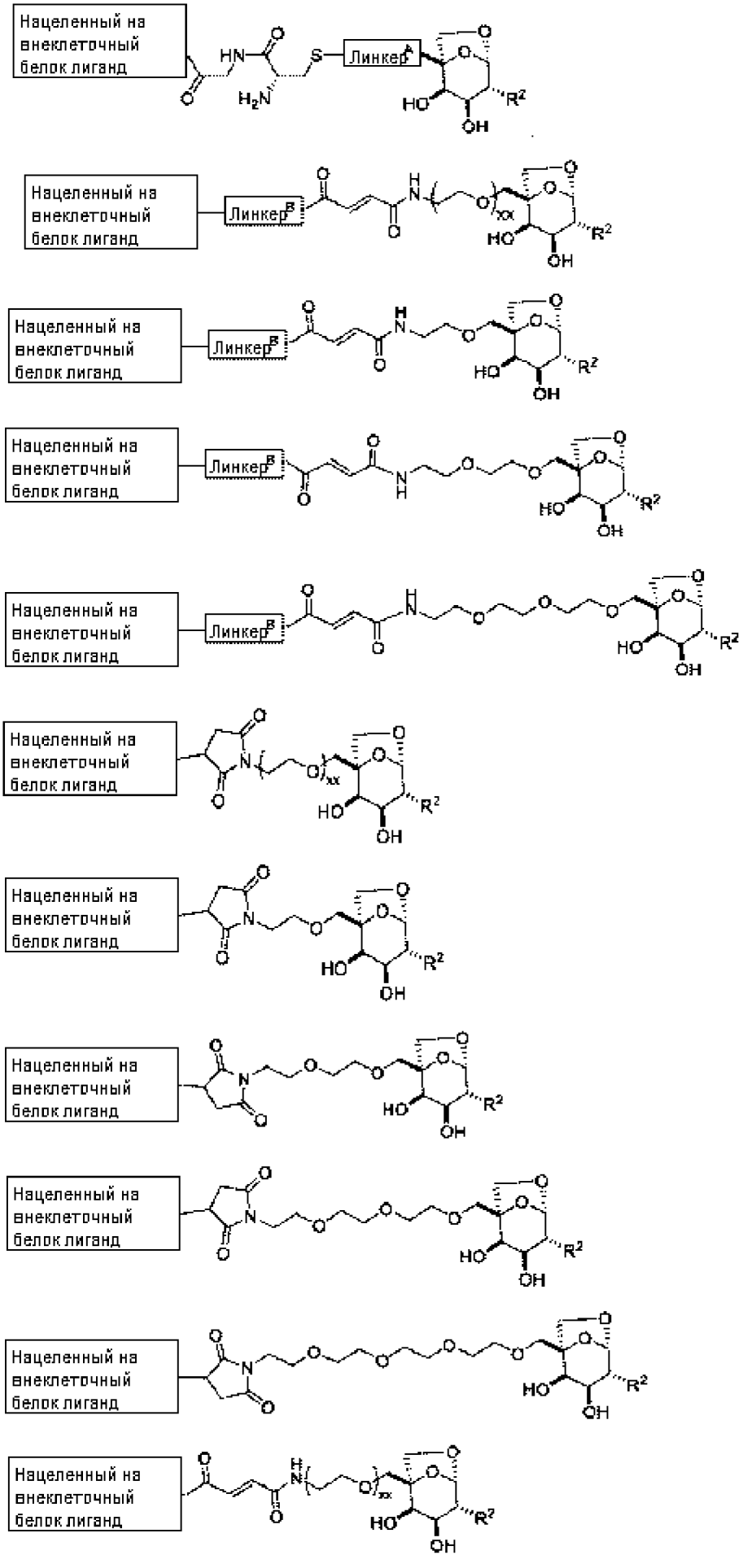

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
S
ЛинкерA
O
HO
OH
R2

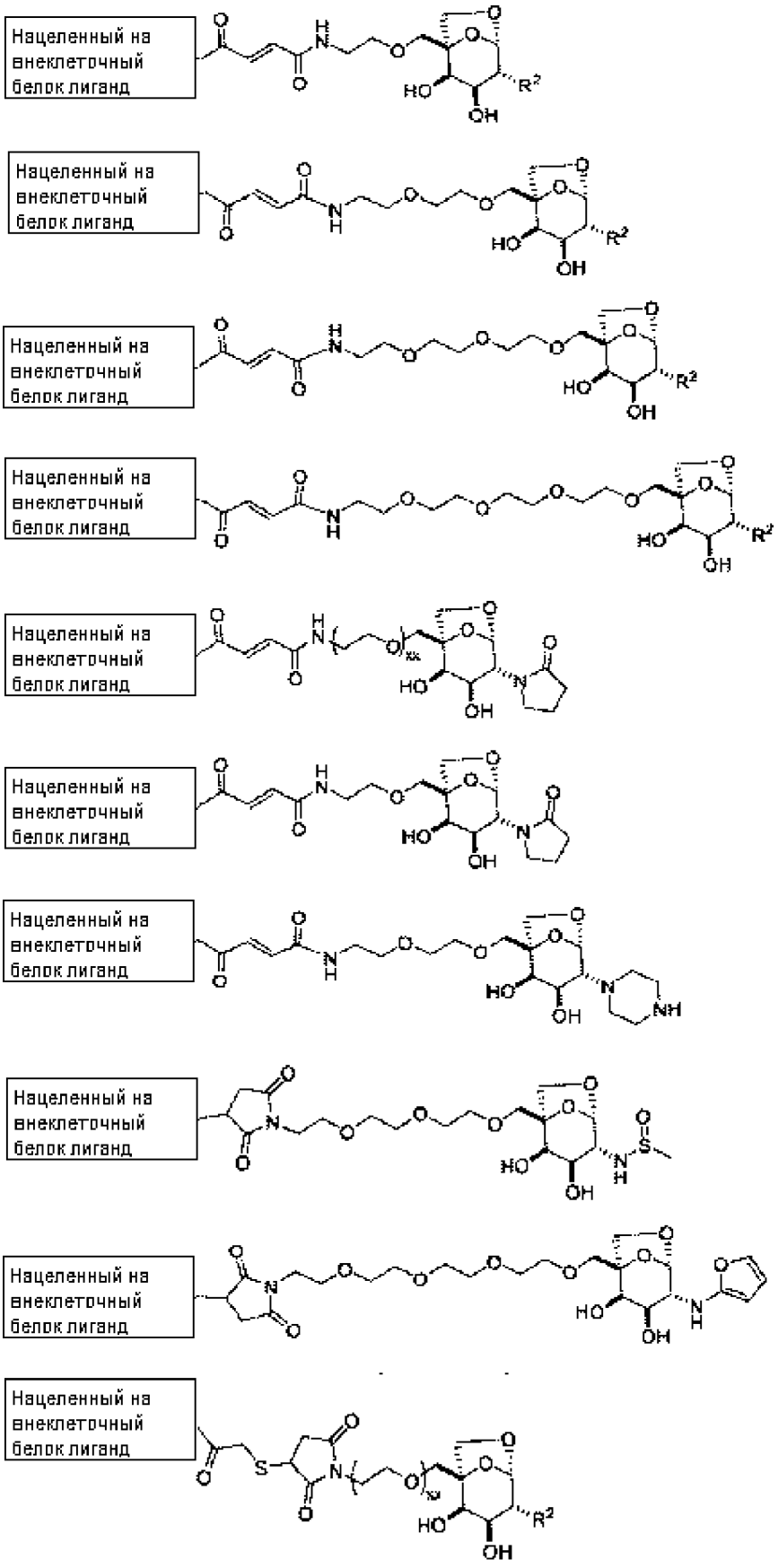

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
S
ЛинкерA
HO
OH
R2

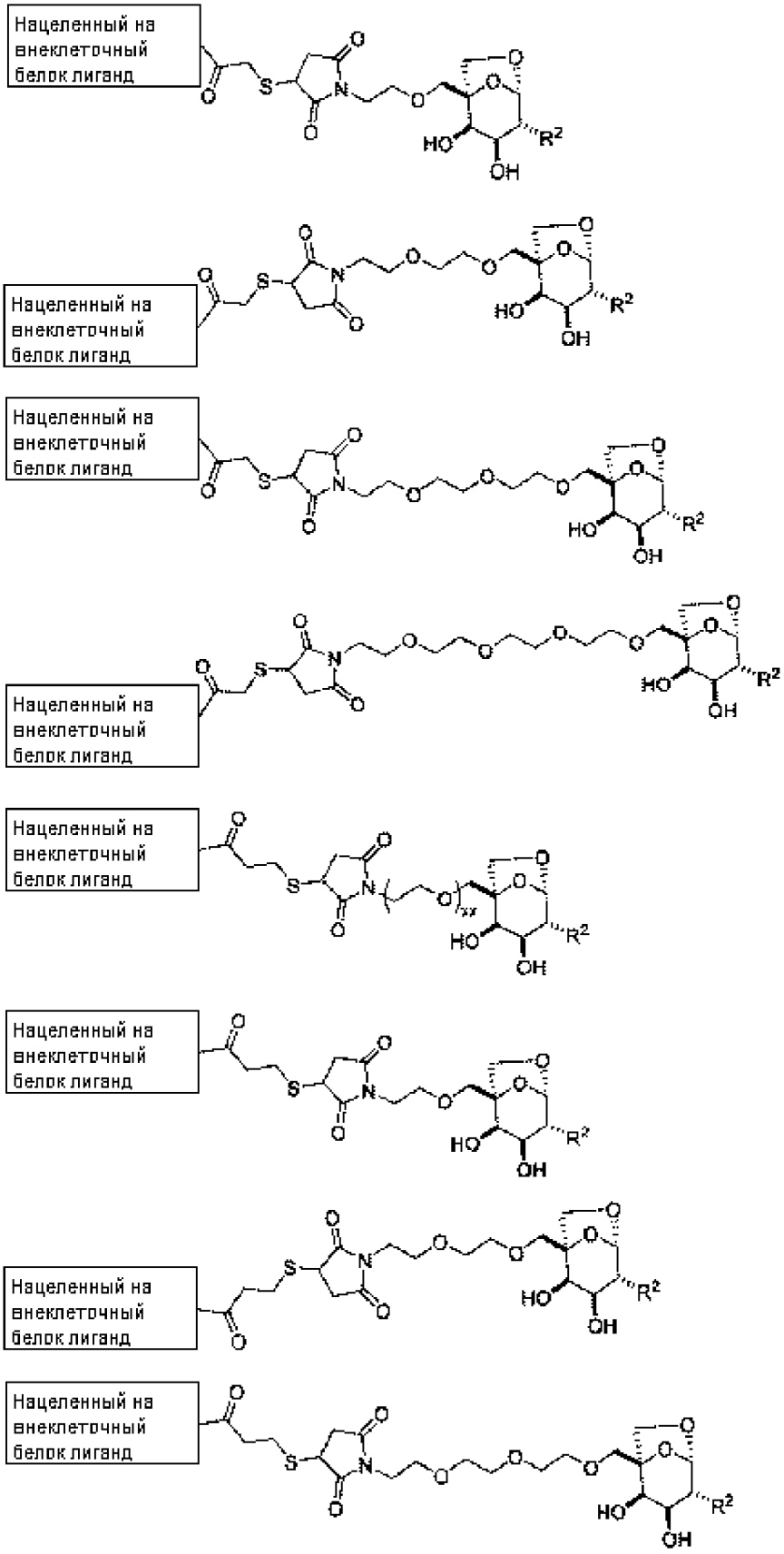

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
S
ЛинкерA
HO
OH
R2

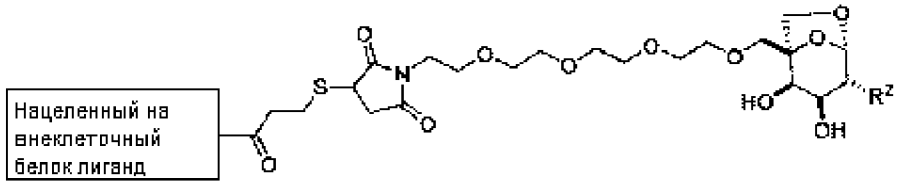

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
NH
S
ЛинкерA
O
HO
OH
R2

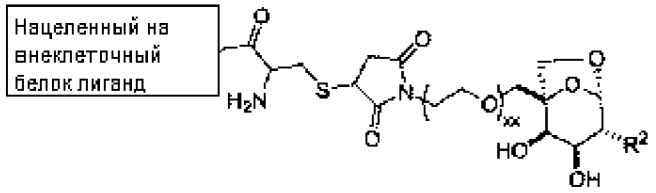

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HN
O
S
ЛинкерA
O
HO
OH
R2

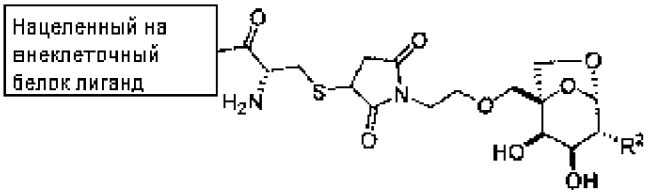

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

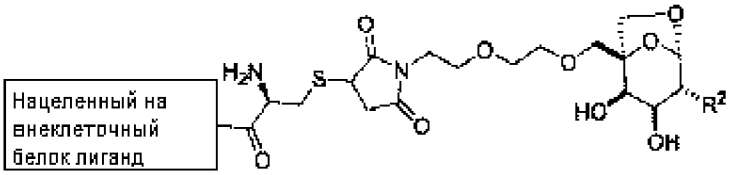

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

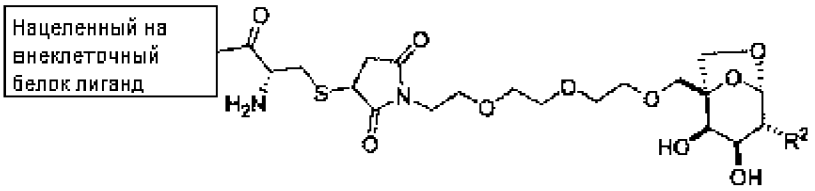

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

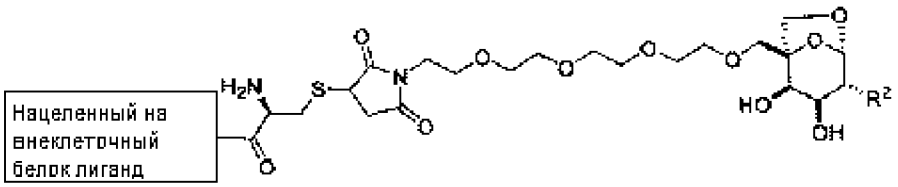

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

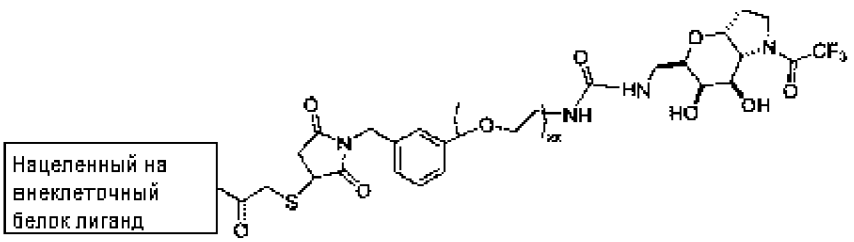

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

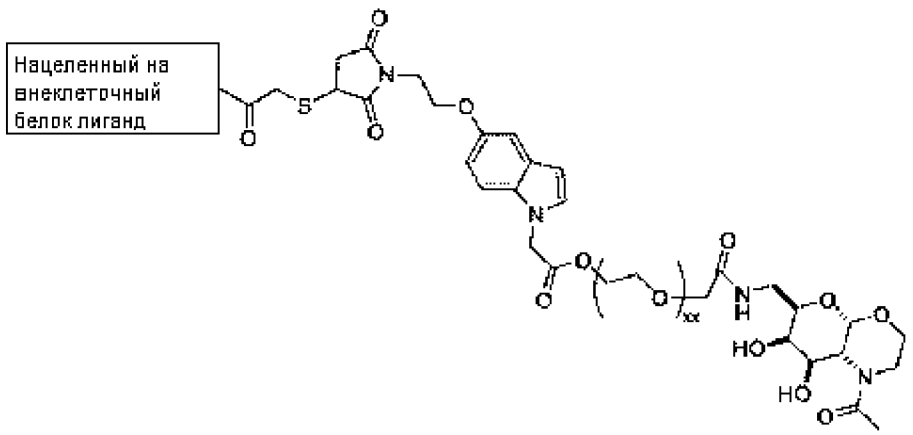

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

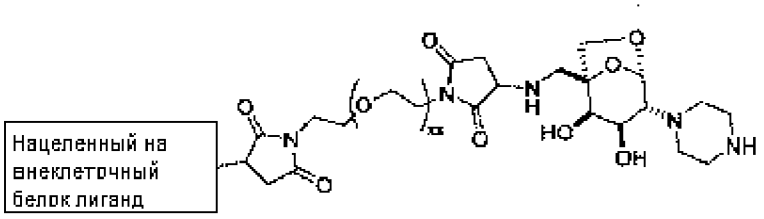

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

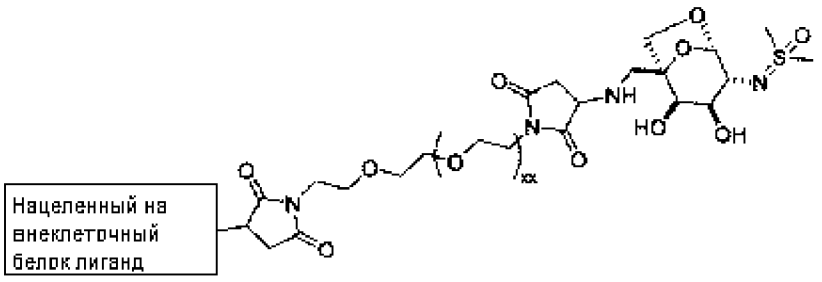

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

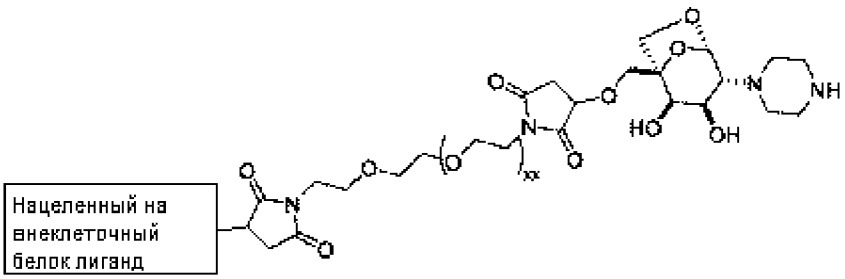

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

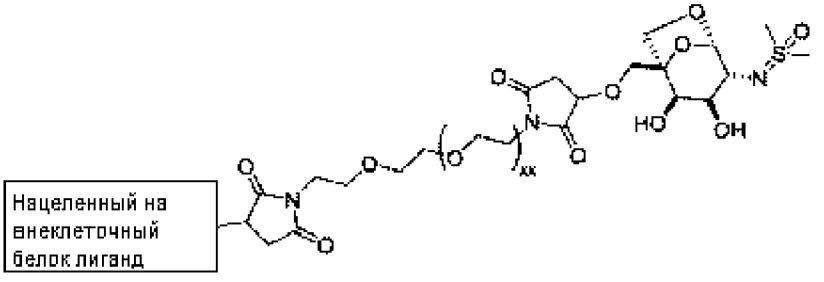

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

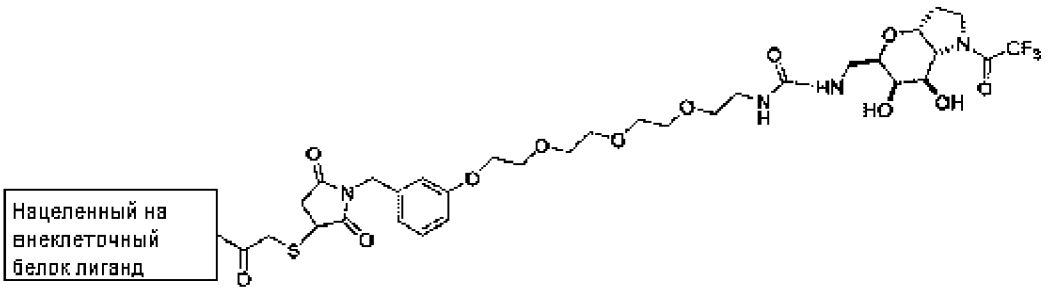

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

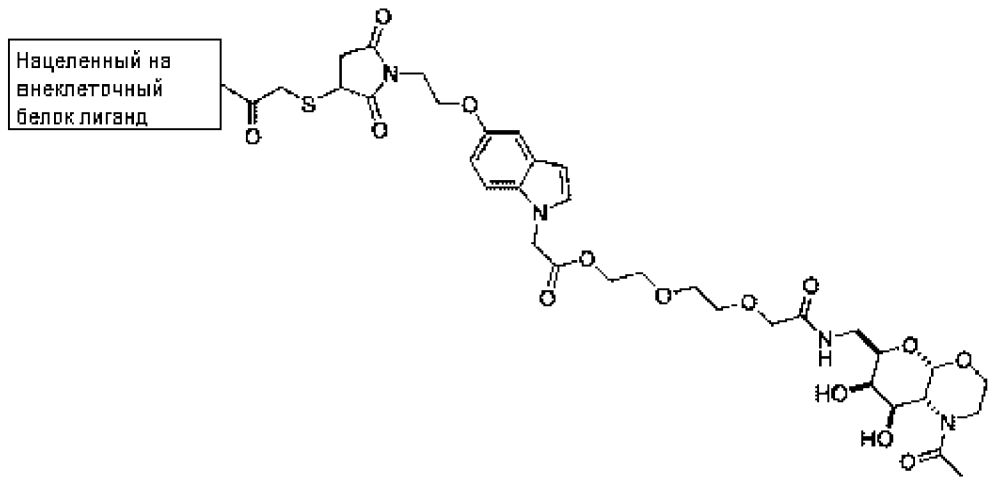

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

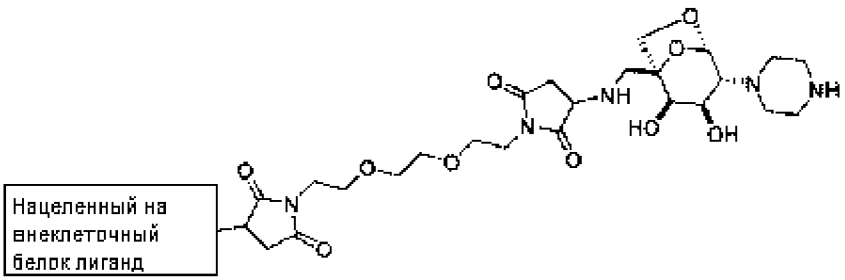

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

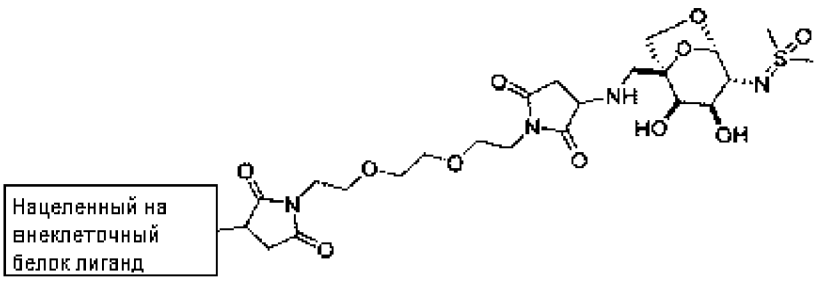

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

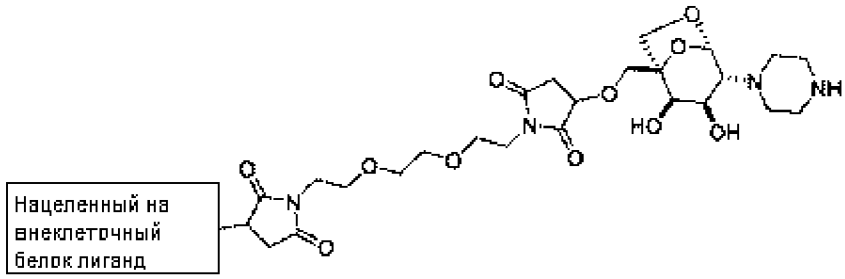

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

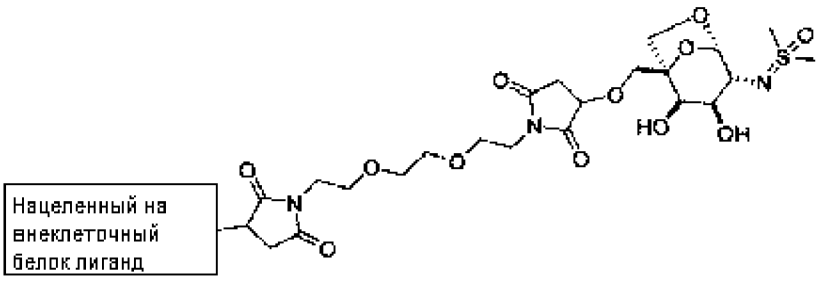

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

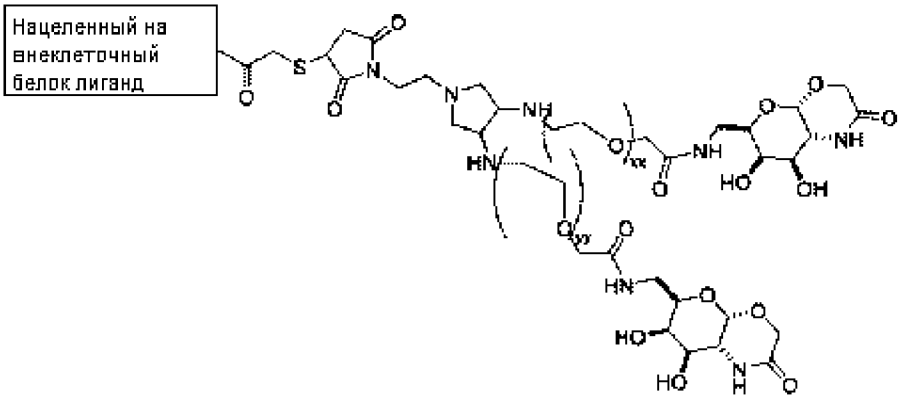

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

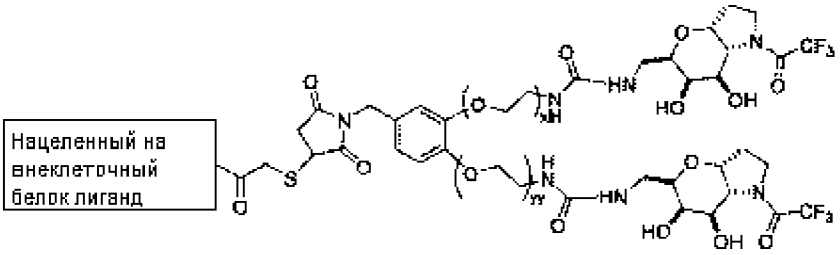

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

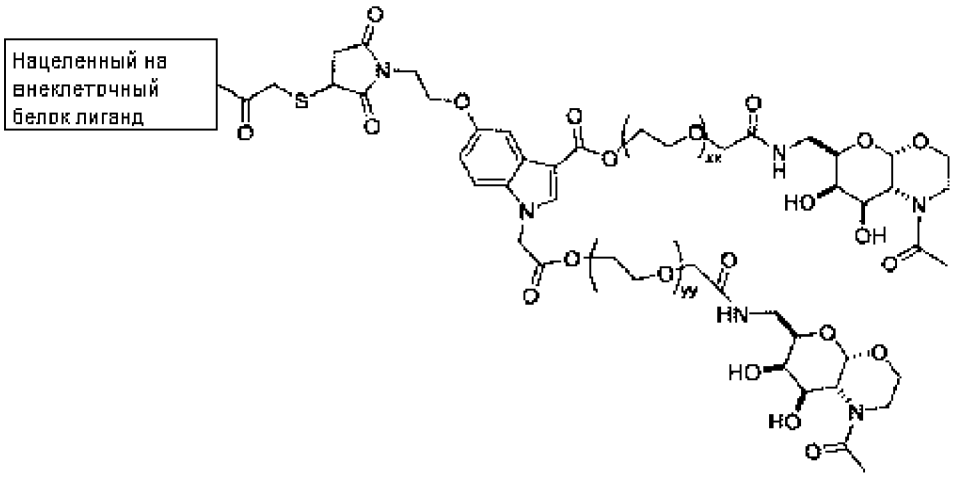

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

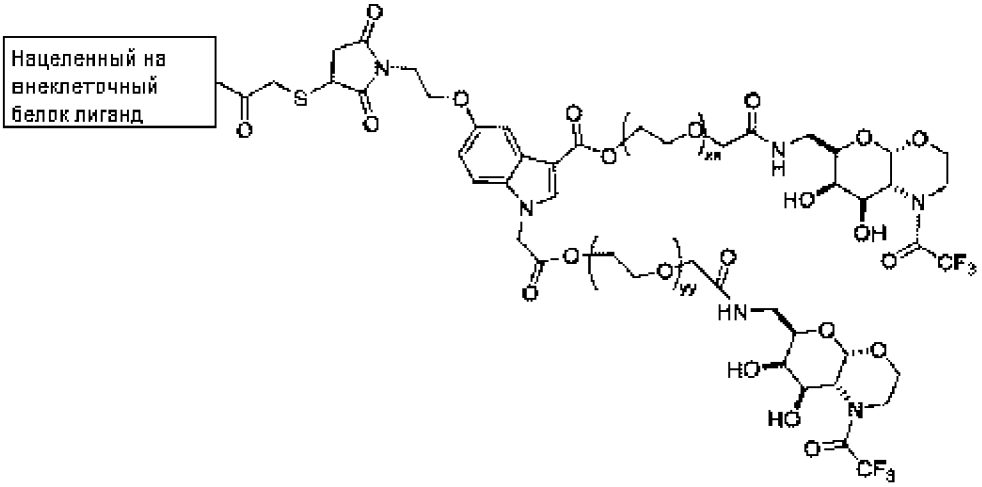

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

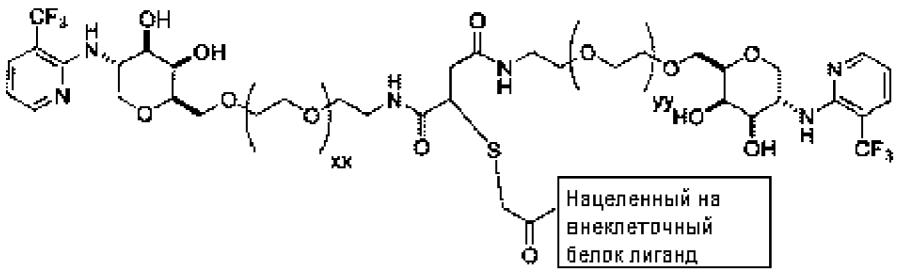

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

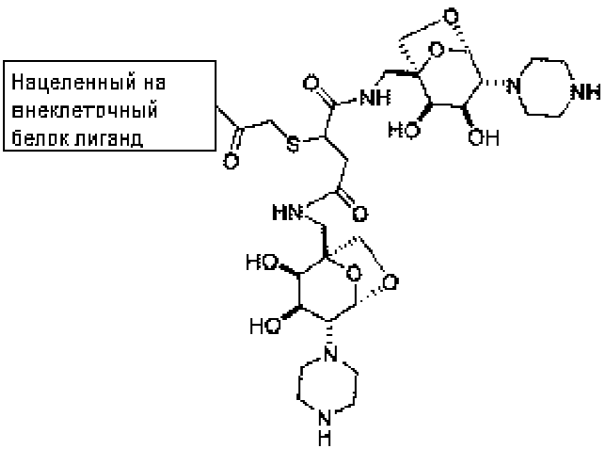

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

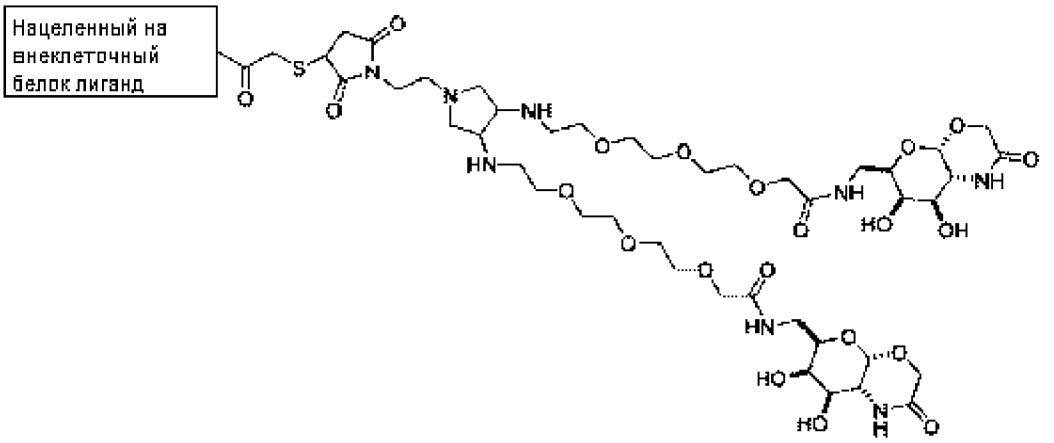

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

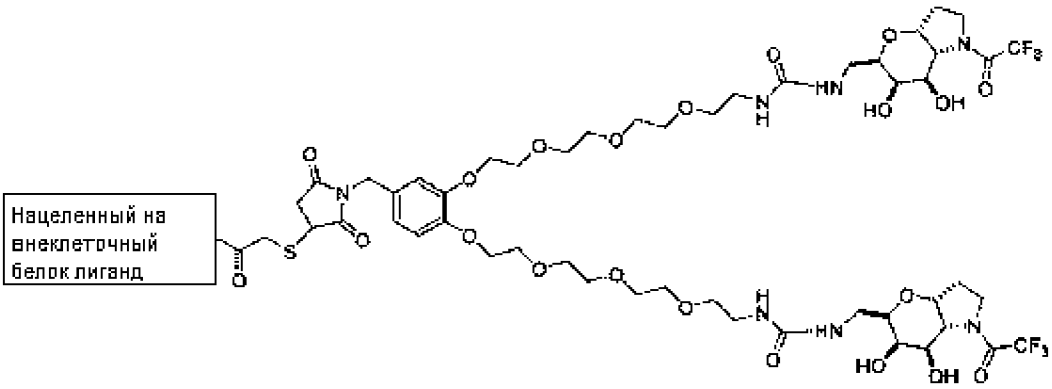

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

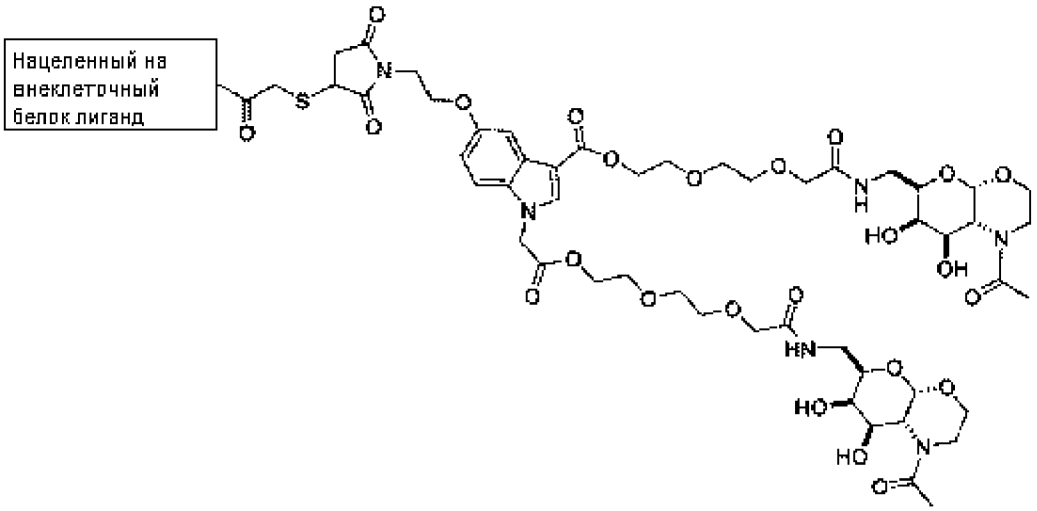

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

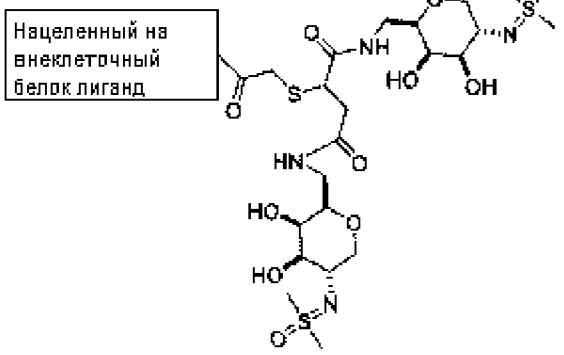

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

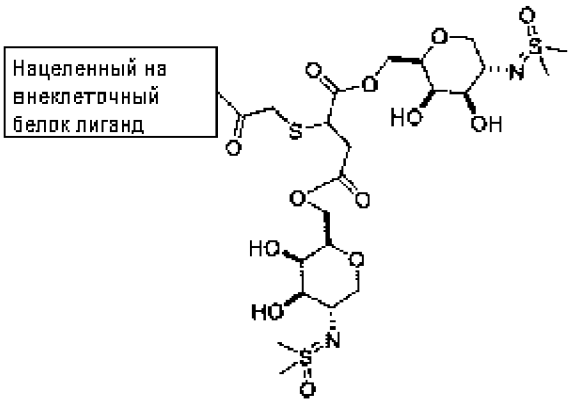

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

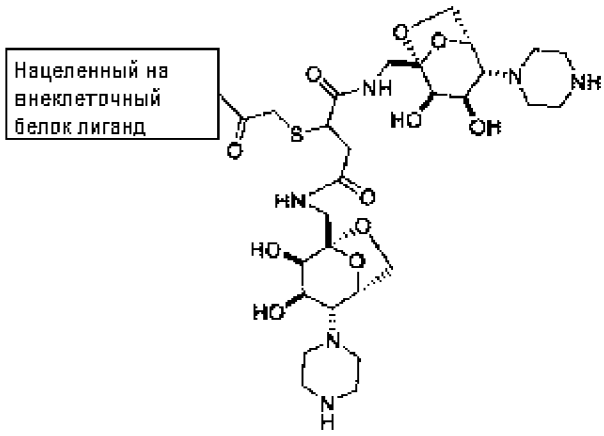

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

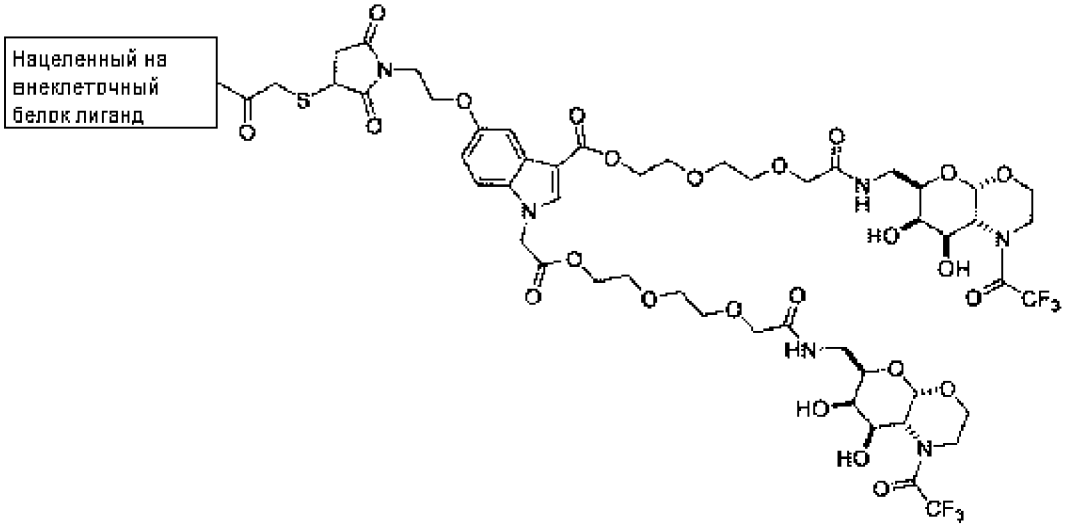

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

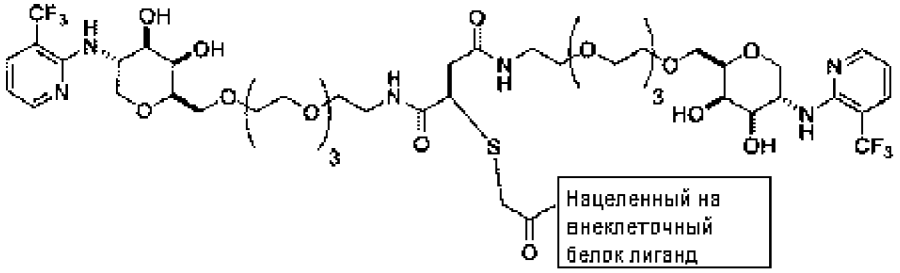

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

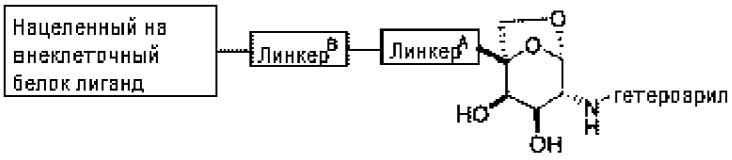

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

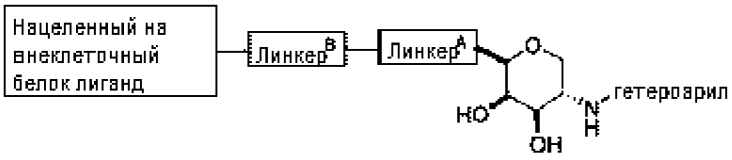

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

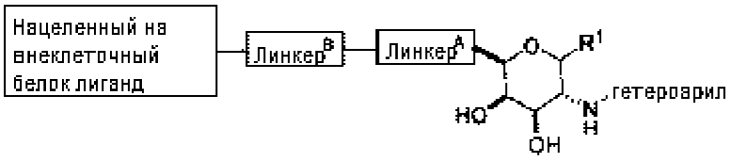

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

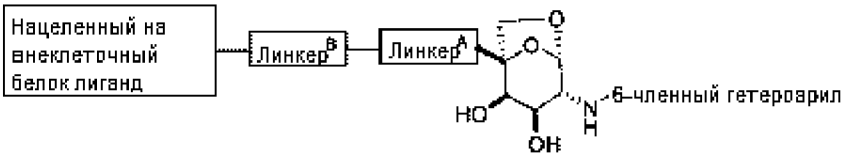

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

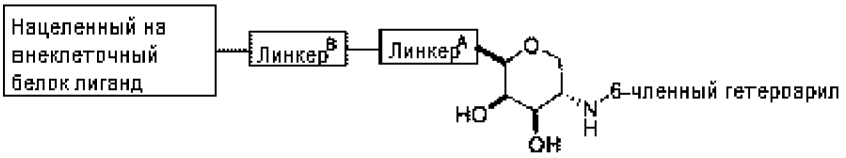

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

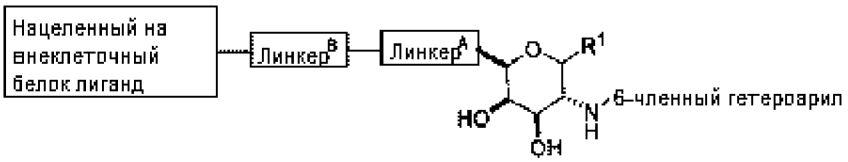

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
гетероарил

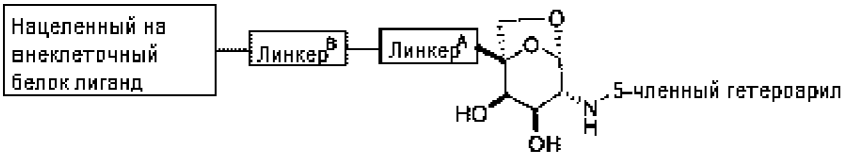

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
гетероарил

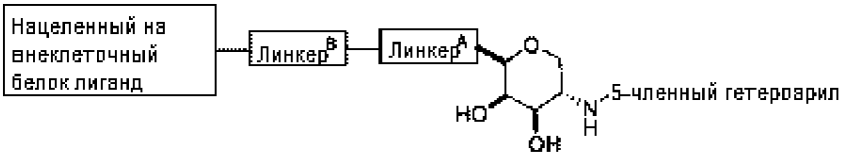

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
гетероарил

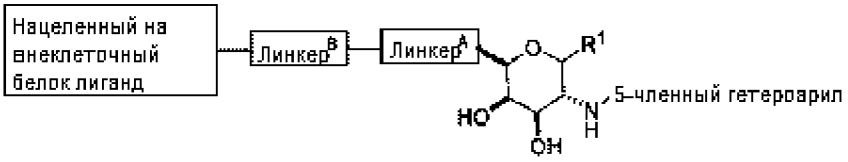

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
6-членный гетероарил

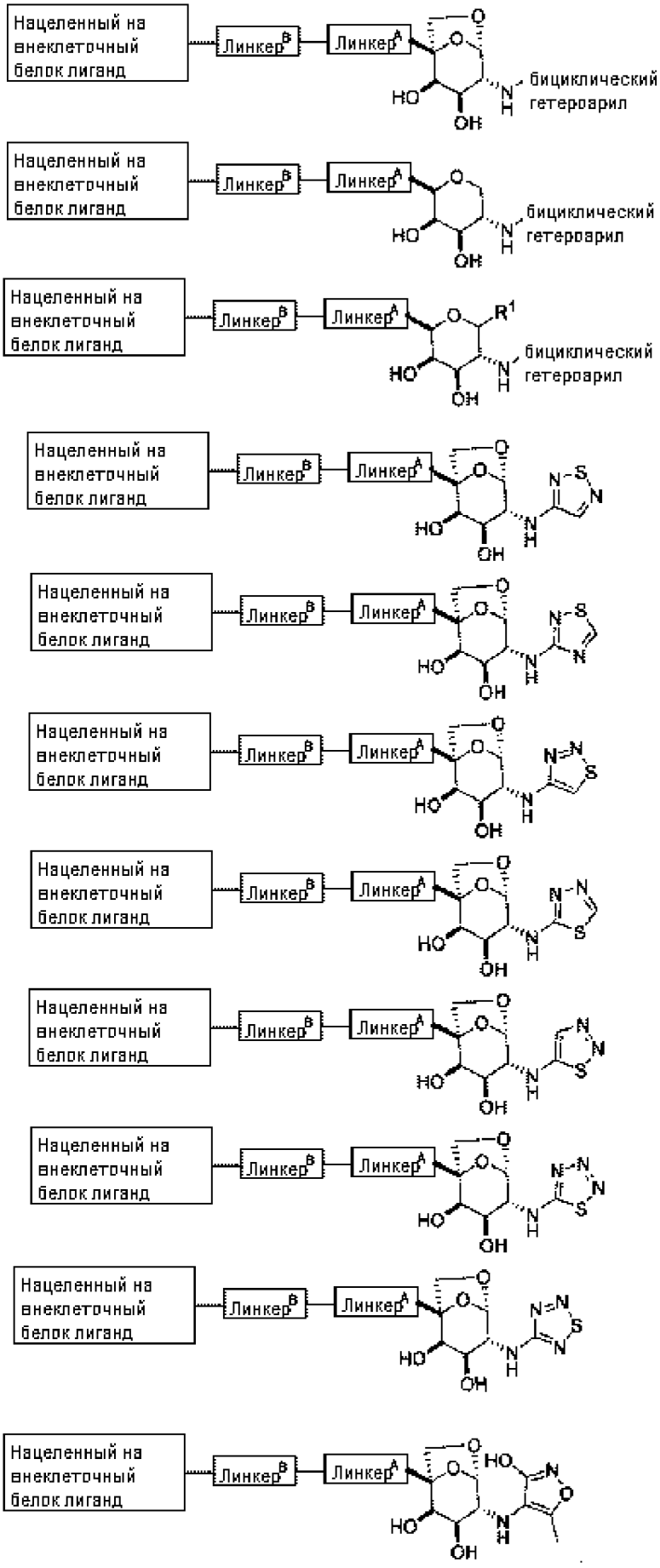

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
6-членный гетероарил

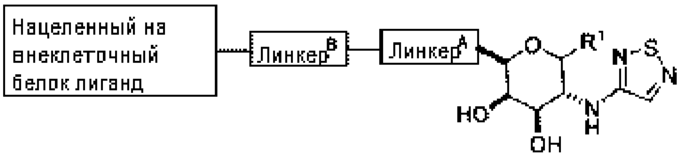

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
6-членный гетероарил

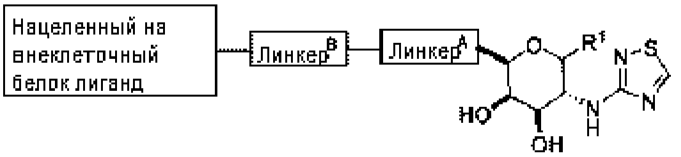

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
5-членный гетероарил

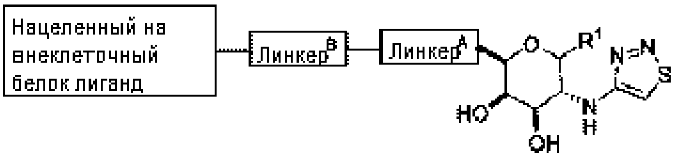

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
5-членный гетероарил

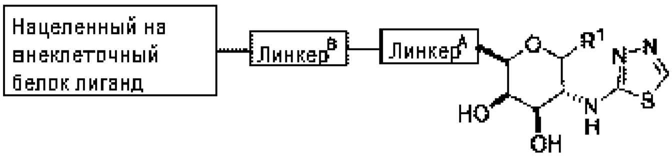

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
5-членный гетероарил

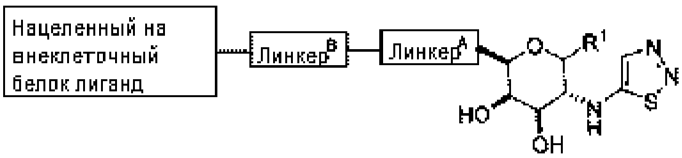

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
бициклический гетероарил
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
бициклический гетероарил
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R1
бициклический гетероарил
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A

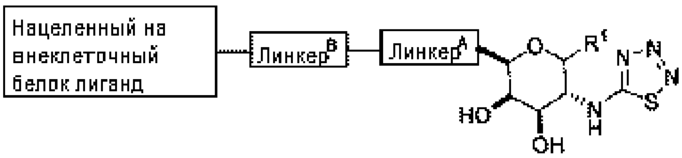

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N-S
N
N
H

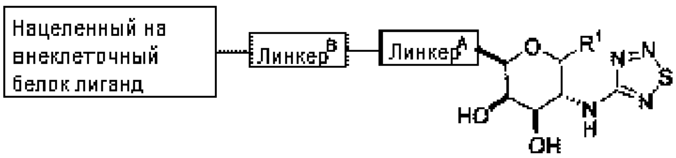

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N-S
N
N
H

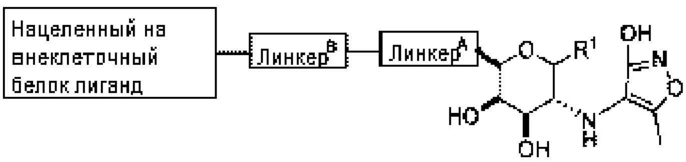

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N=N
S
N
H

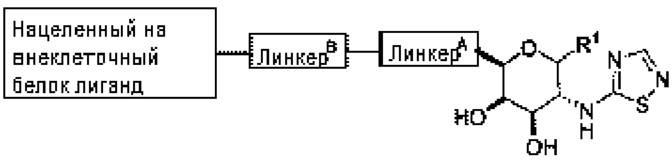

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N-N
S
N
H

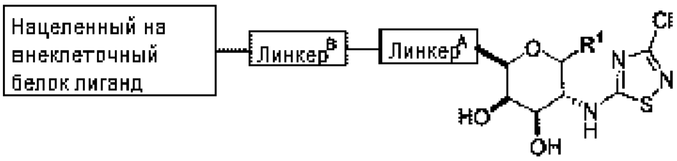

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N
N
S
N
H

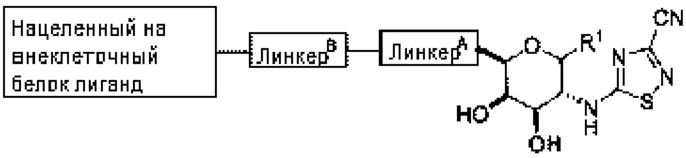

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N-N
N
S
N
H

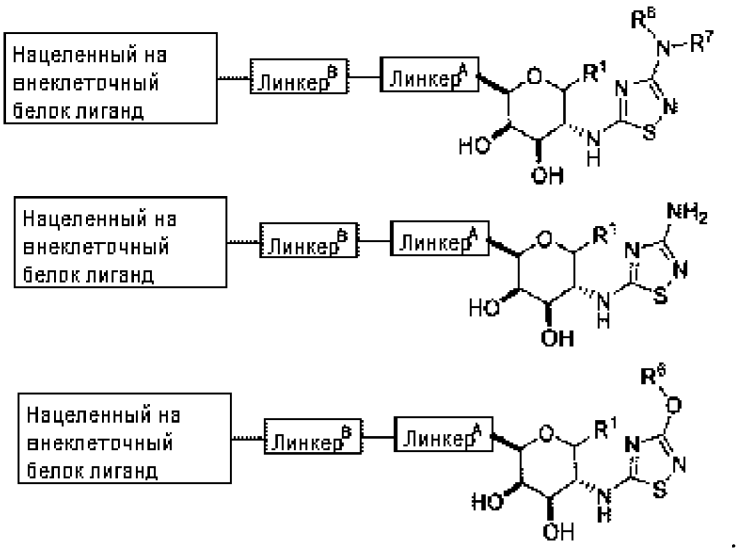

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
HO
OH
N=N
S
N
N
H


Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
OH
N
O
HO
OH
N
H

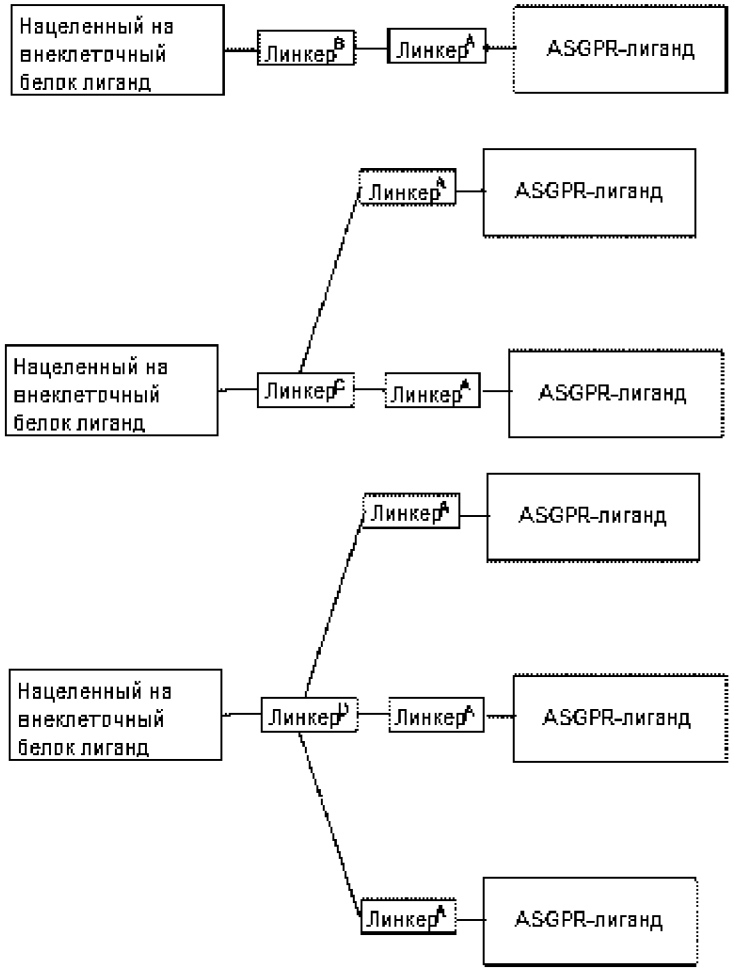

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
N
N
S
HO
OH
N
H


Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
Cl
N
N
S
HO
OH
N
H

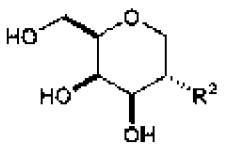

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
R^1
CN
N
N
S
HO
OH
N
H



В одном из вариантов осуществления соединение формулы II имеет одну из следующих структур:

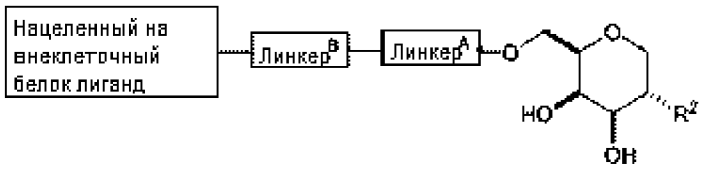


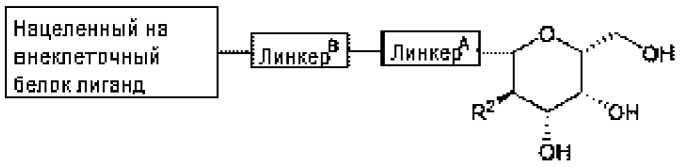
В различных вариантах осуществления ASGPR-лиганд связывают с положением C^1 или C^5 (R^1 или R^5) для получения деградирующего соединения. В различных вариантах осуществления ASGPR-лиганд связывают с положением C^6 для получения деградирующего соединения. Например, если ASGPR-лиганд представляет собой



,

неограничивающие примеры ASGPR-связывающих соединений формулы II включают:

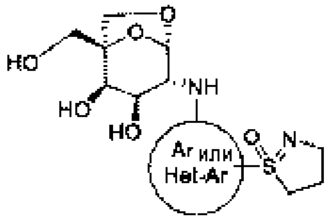
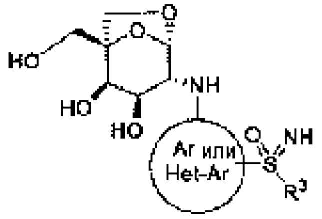
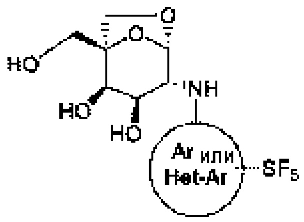


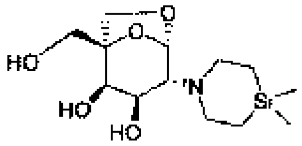
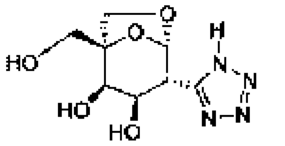
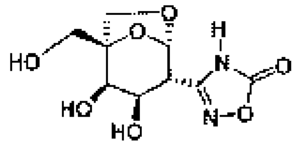


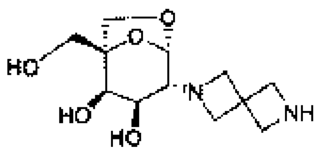
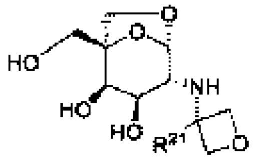
или их би- или три-замещенные версии или фармацевтически приемлемые соли, где термин "би-замена или "три-замена" относится к количеству дополнительных производных галактозы, присоединенных к линкерному функциональному фрагменту.

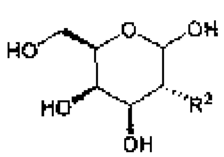
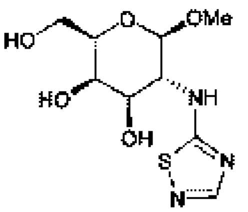
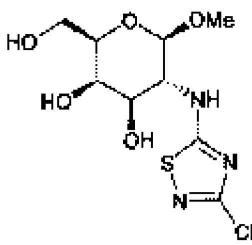
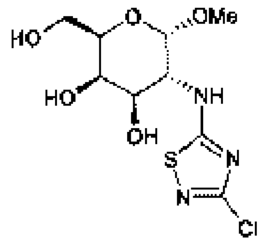
В любом из вариантов осуществления в настоящем описании, в которых ASGPR-лиганд предназначен для использования в деструкторе, ASGPR-лиганд, как правило, связывают через нацеленный на внеклеточный белок лиганд в положении C^5 (например, что может относиться к гидроксилу смежного C^6-углерода или другому функциональному фрагменту, который можно использовать для связывания). Если линкер и нацеленный на внеклеточный белок лиганд соединяют через положение C^1, этот атом углерода соответствующим образом функционализируют для связывания, например, с помощью гидроксильной группы, аминогруппы, аллильной группы, алкиновой группы или гидроксил-аллильной группы.

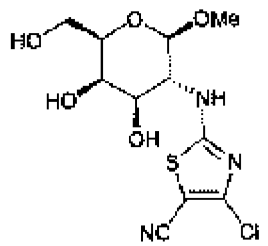
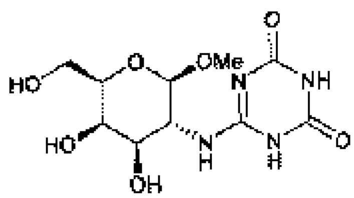
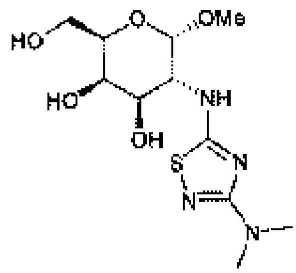
В различных вариантах осуществления ASGPR-лиганд не связывают в положении C^3 или C^4, т.к. эти положения образуют хелат с кальцием при связывании ASGPR в печени. В некоторых вариантах осуществления ASGPR-лиганд, который можно использовать для включения в соединение формулы II, выбран из:

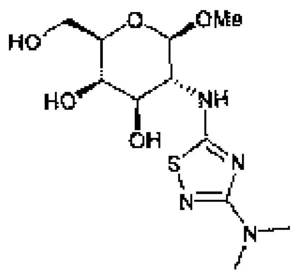
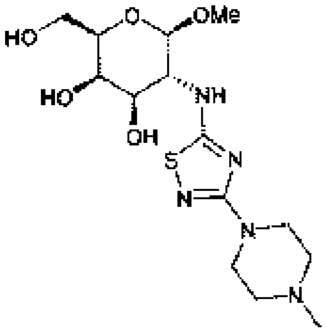




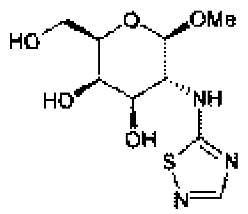
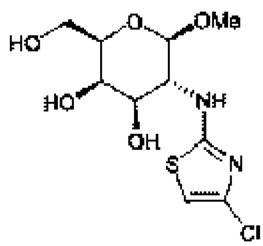
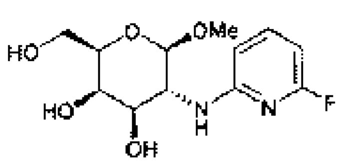




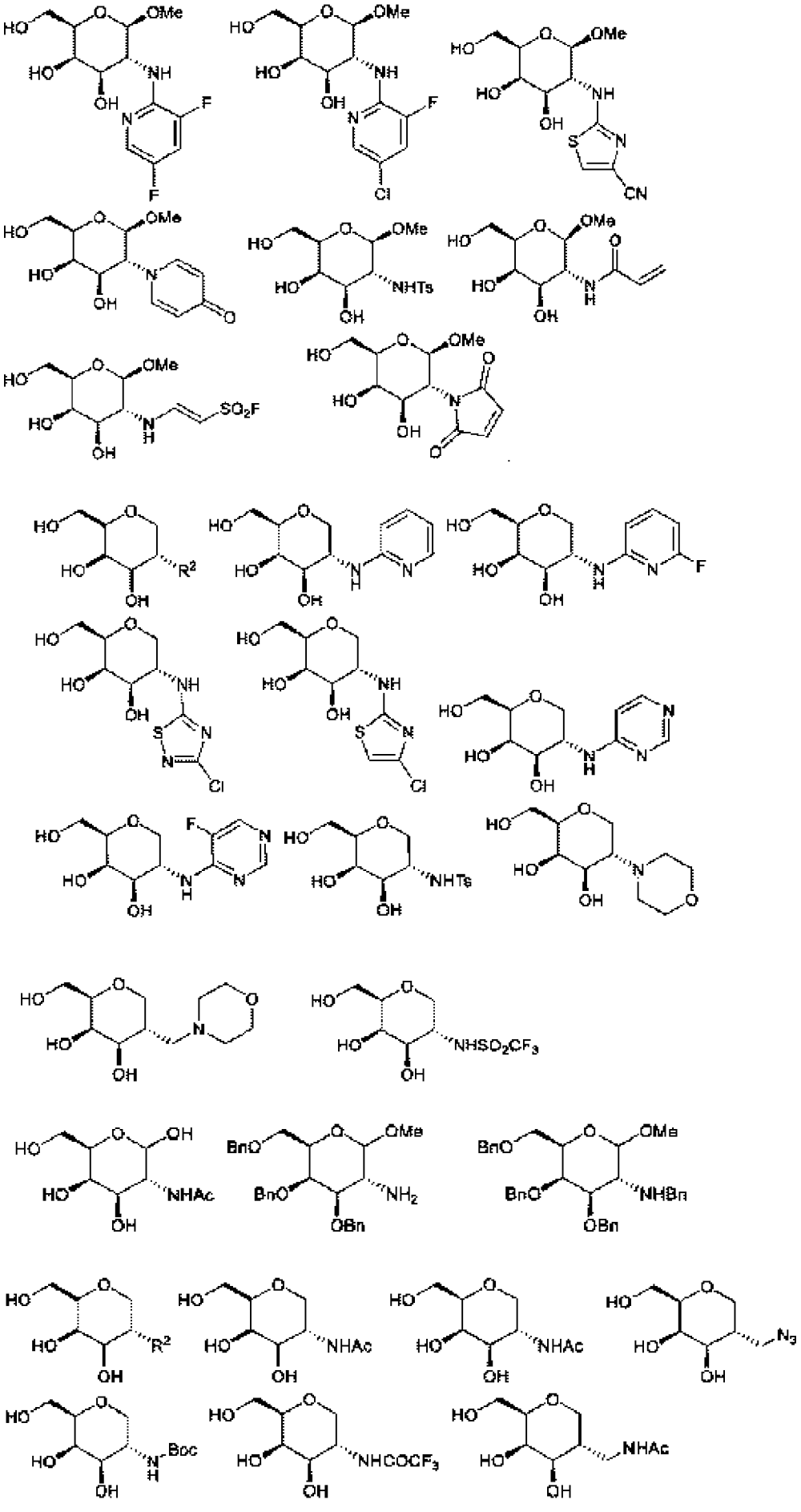



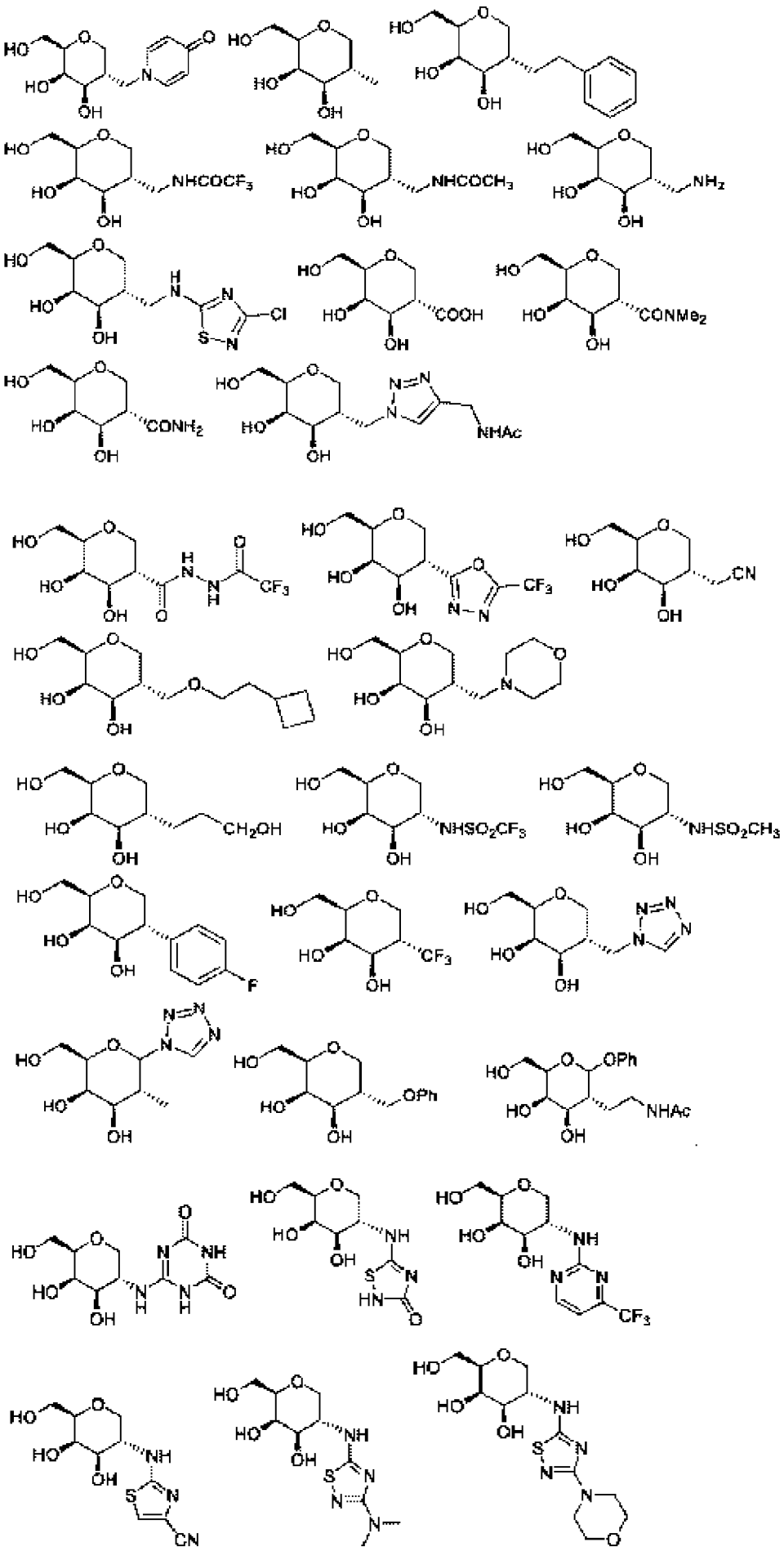





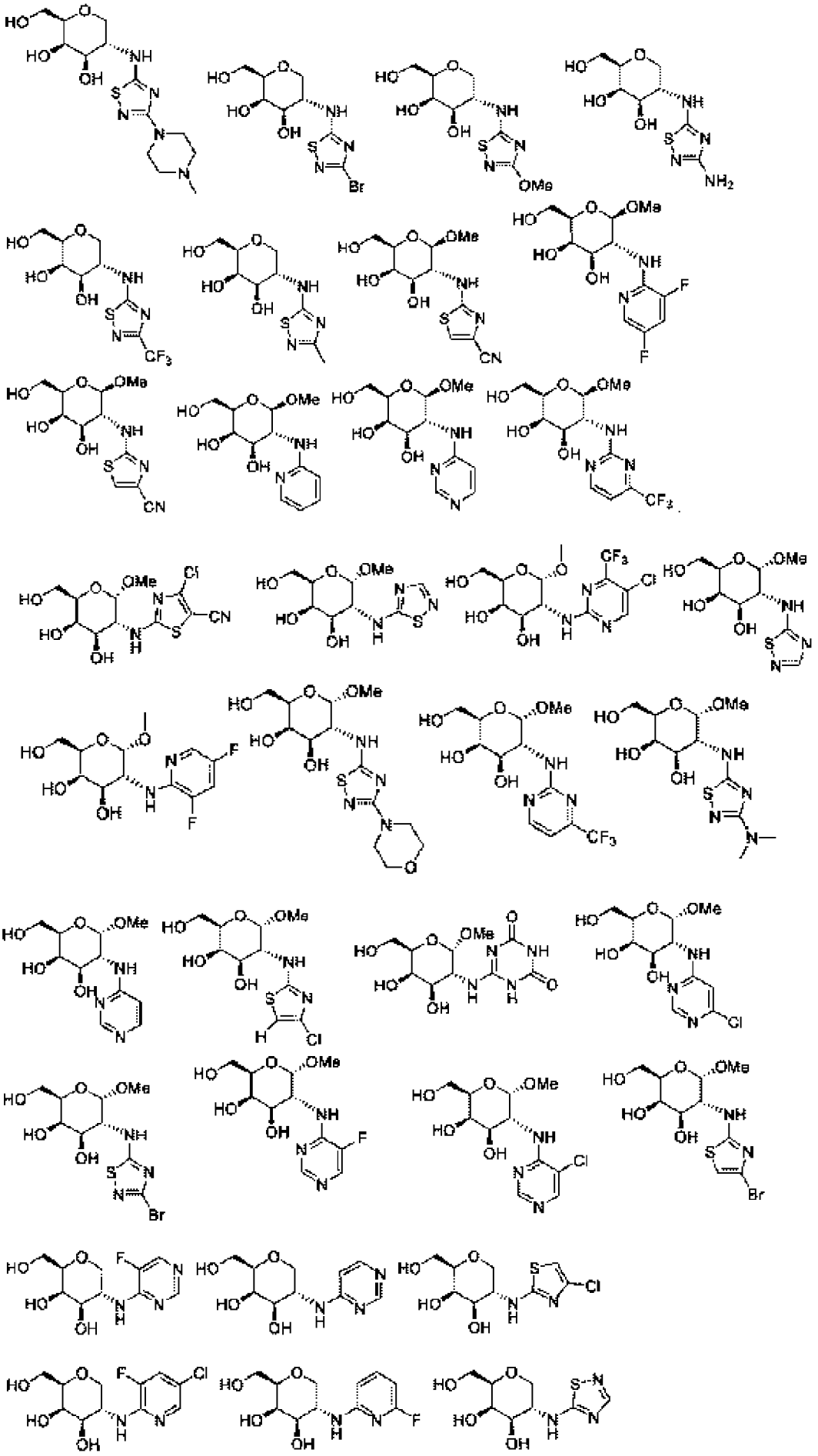




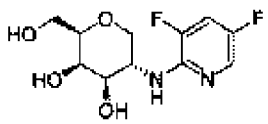



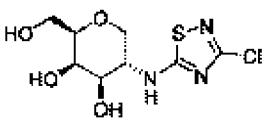




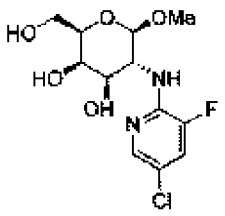


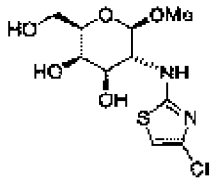


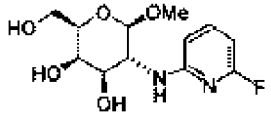


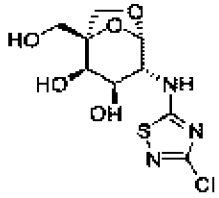


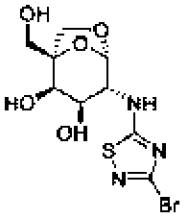


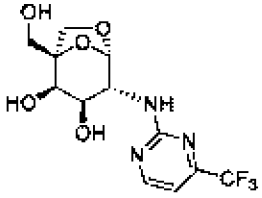


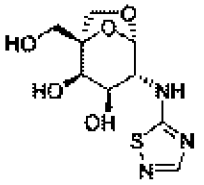


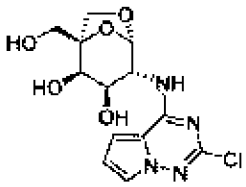


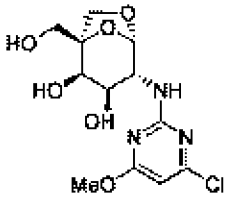


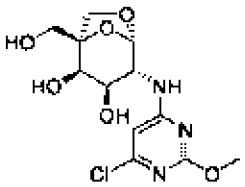


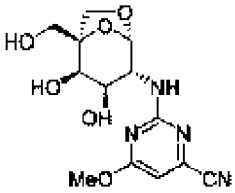


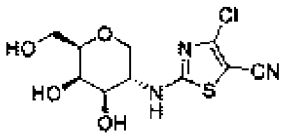


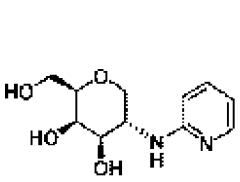


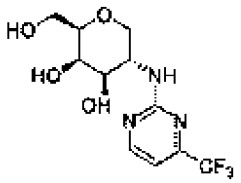


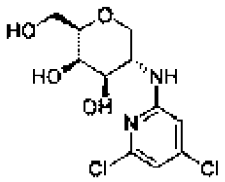


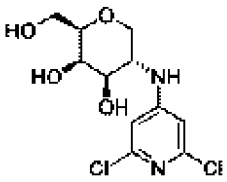


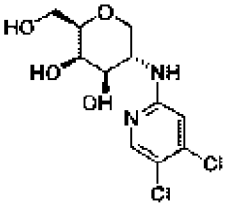


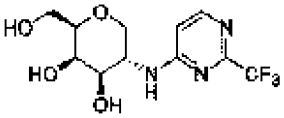


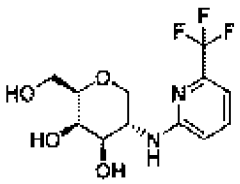


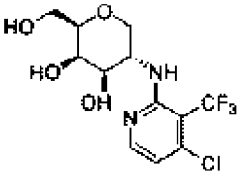


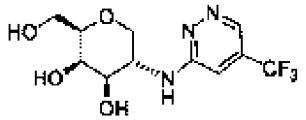


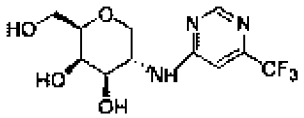


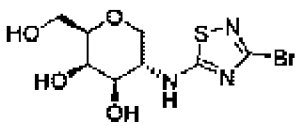


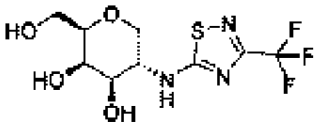


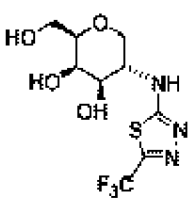


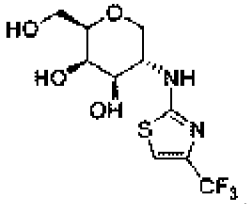


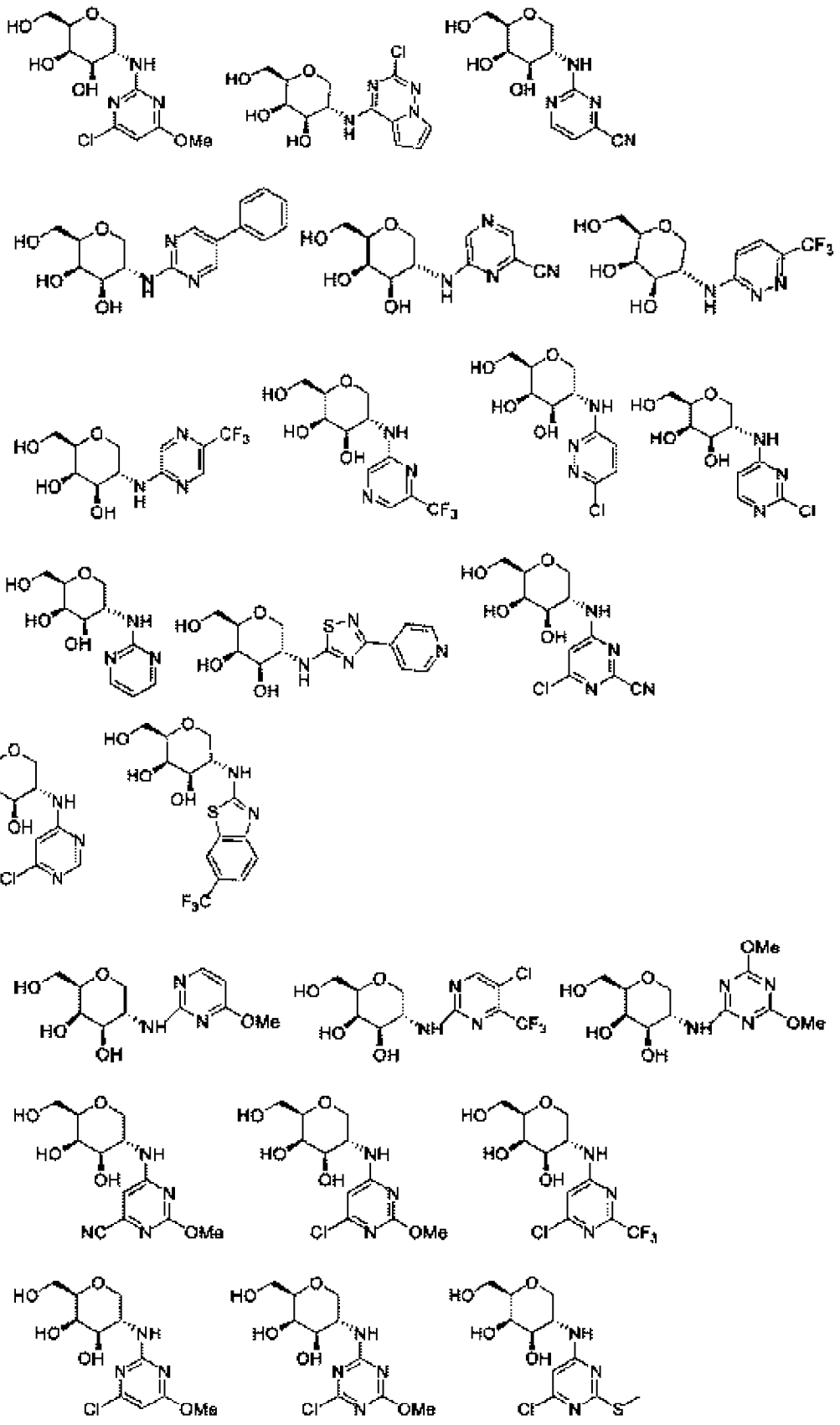


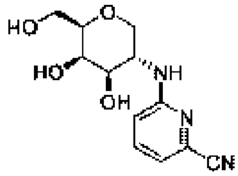
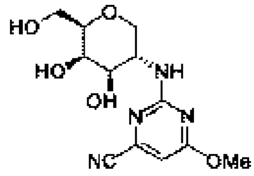


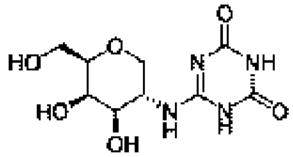
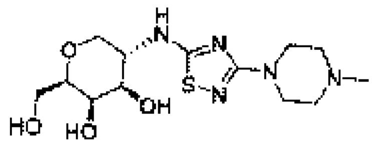
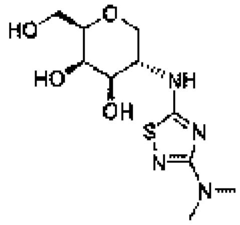


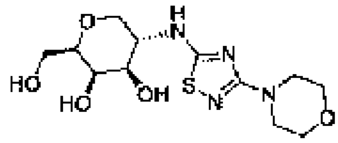
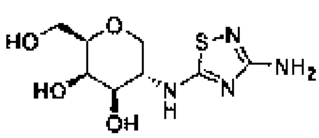
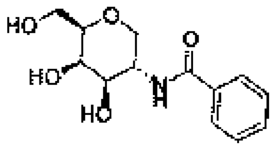


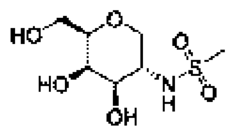
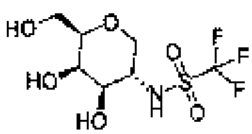
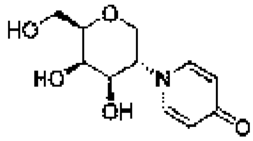
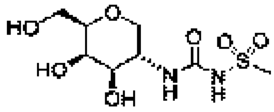


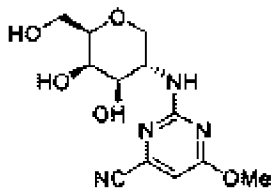
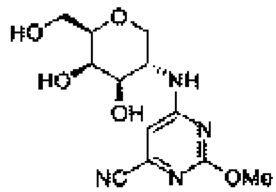
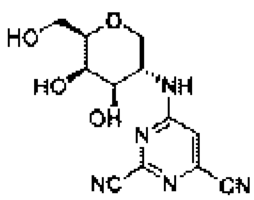


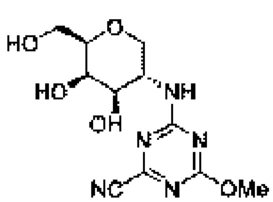
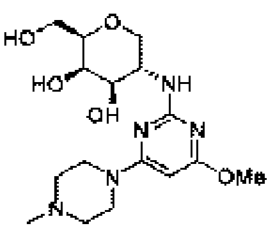
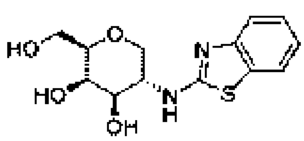



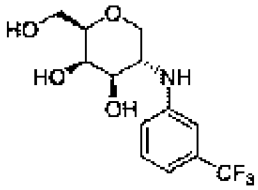
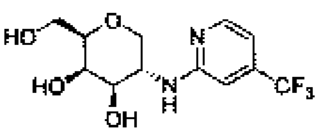
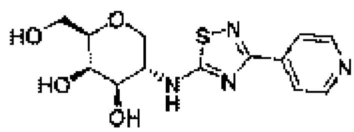




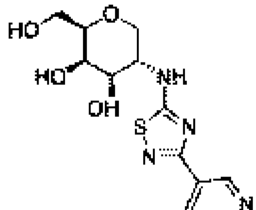
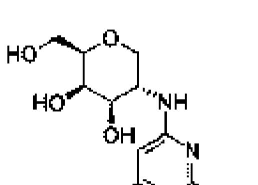
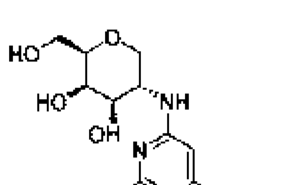




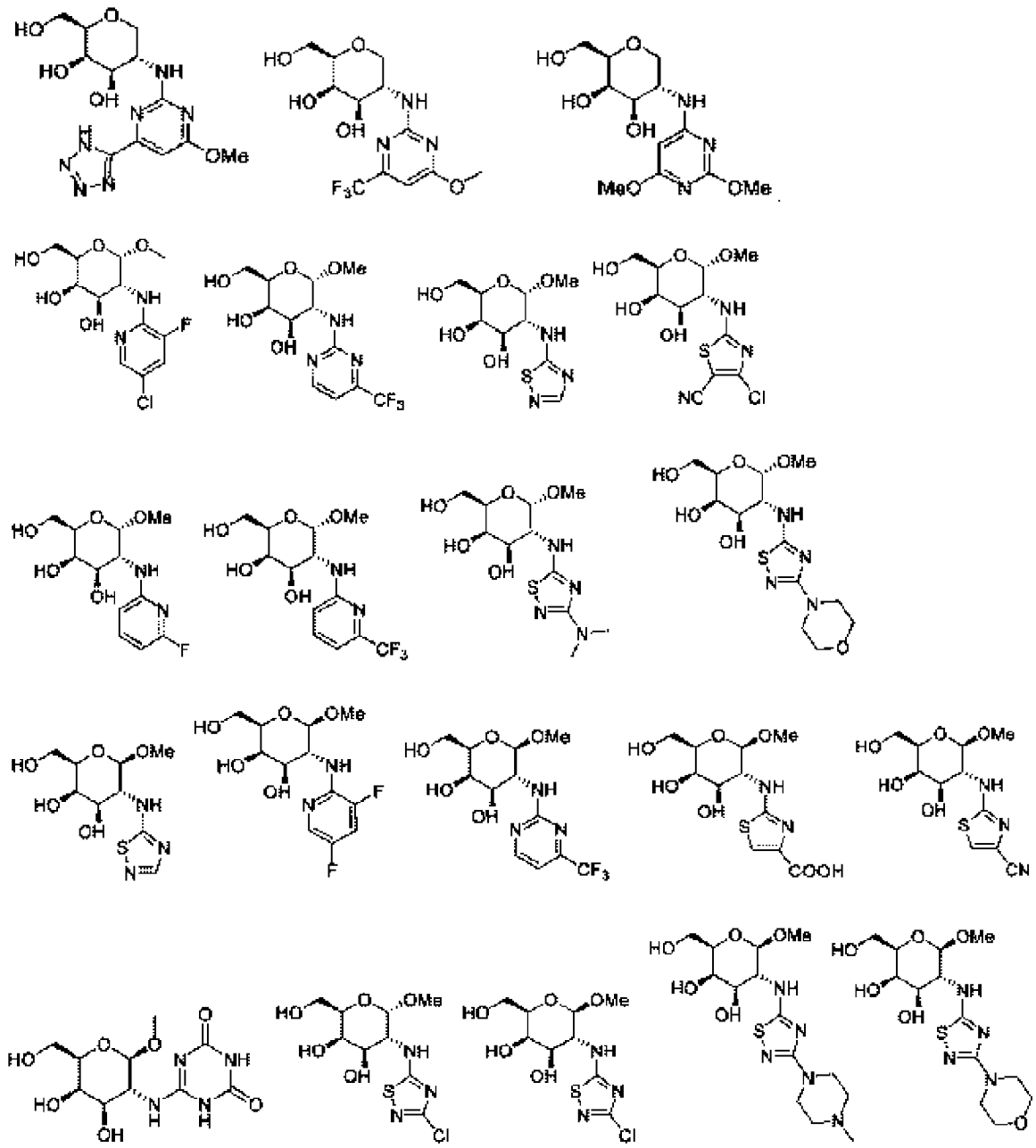





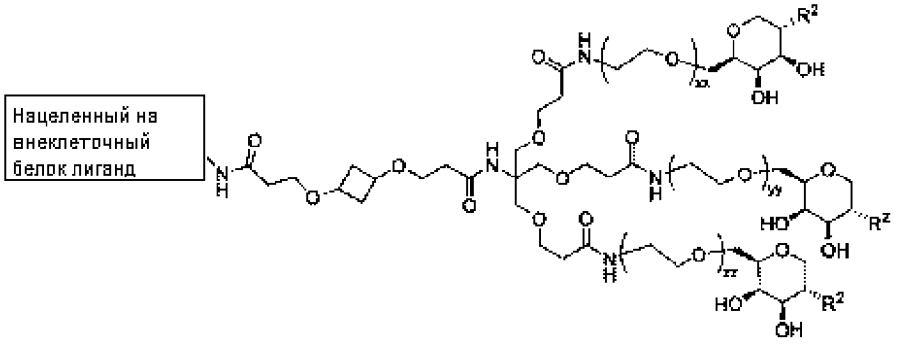




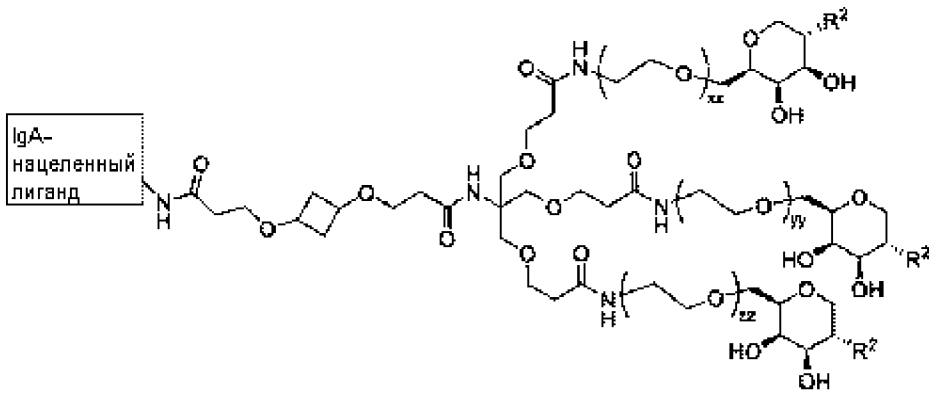




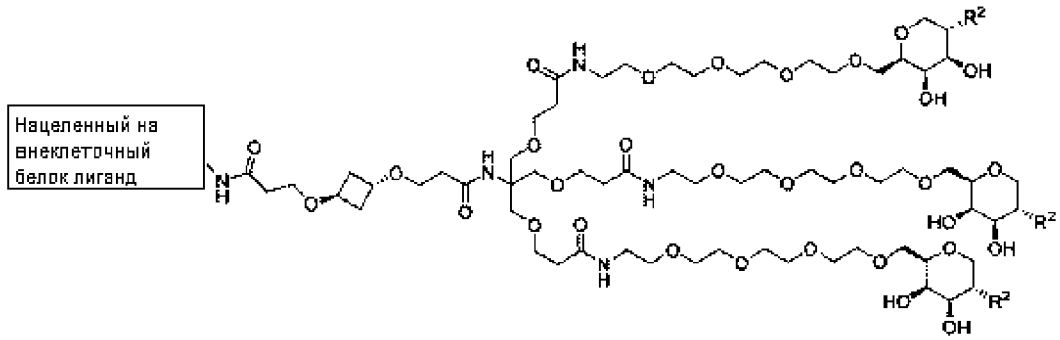




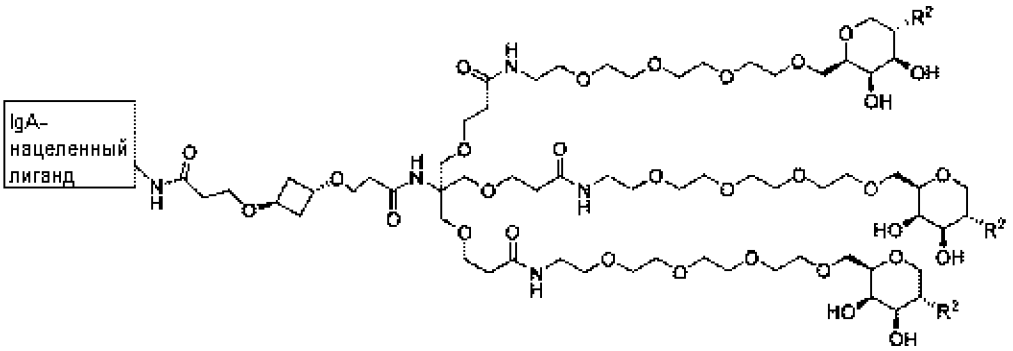


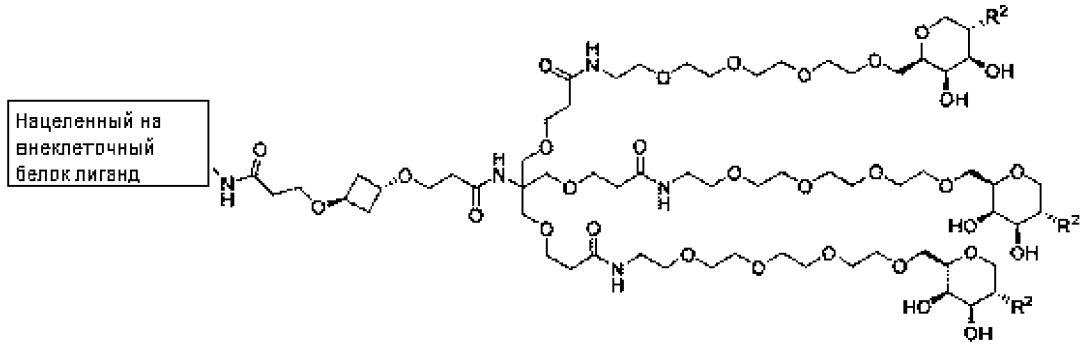
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

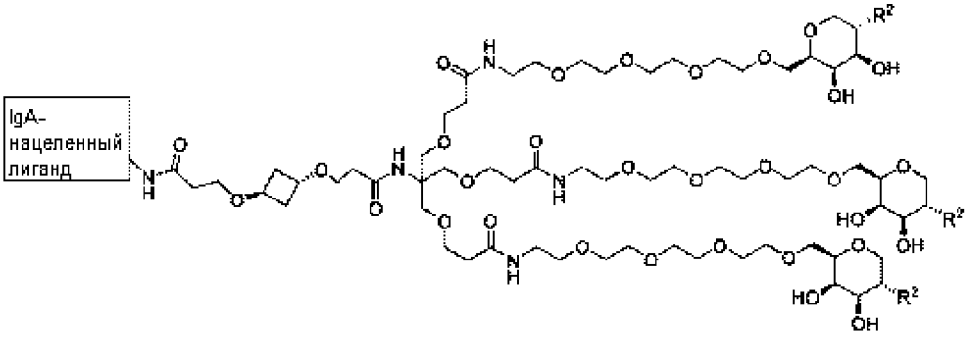


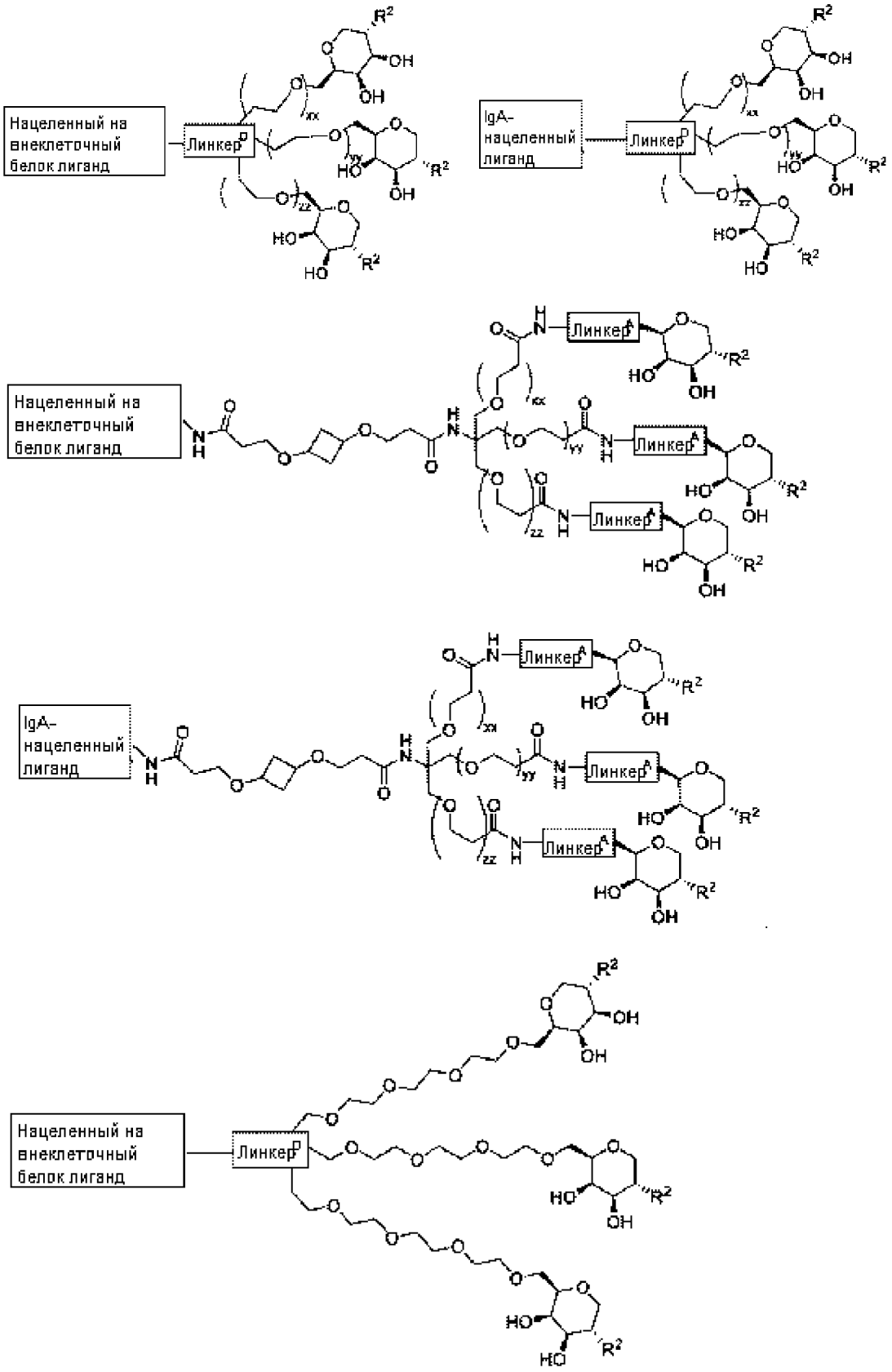

IgA-
нацеленный
лиганд

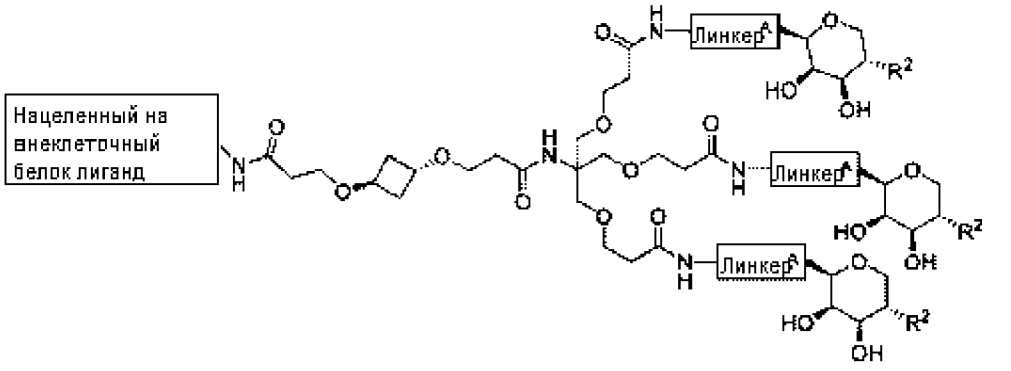

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд


IgA-
нацеленный
лиганд


Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд

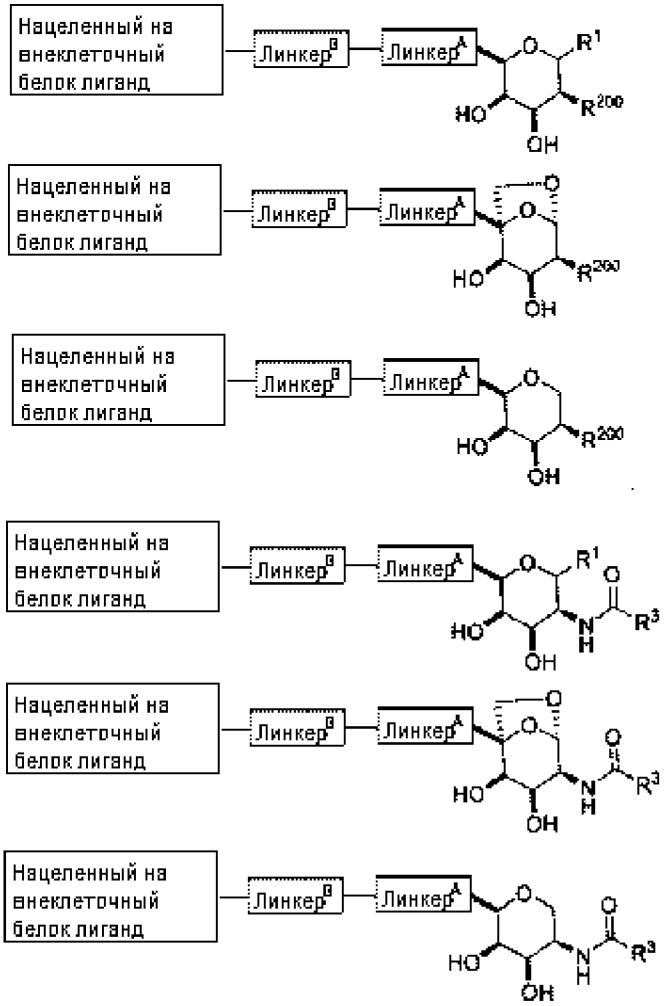

IgA-
нацеленный
лиганд

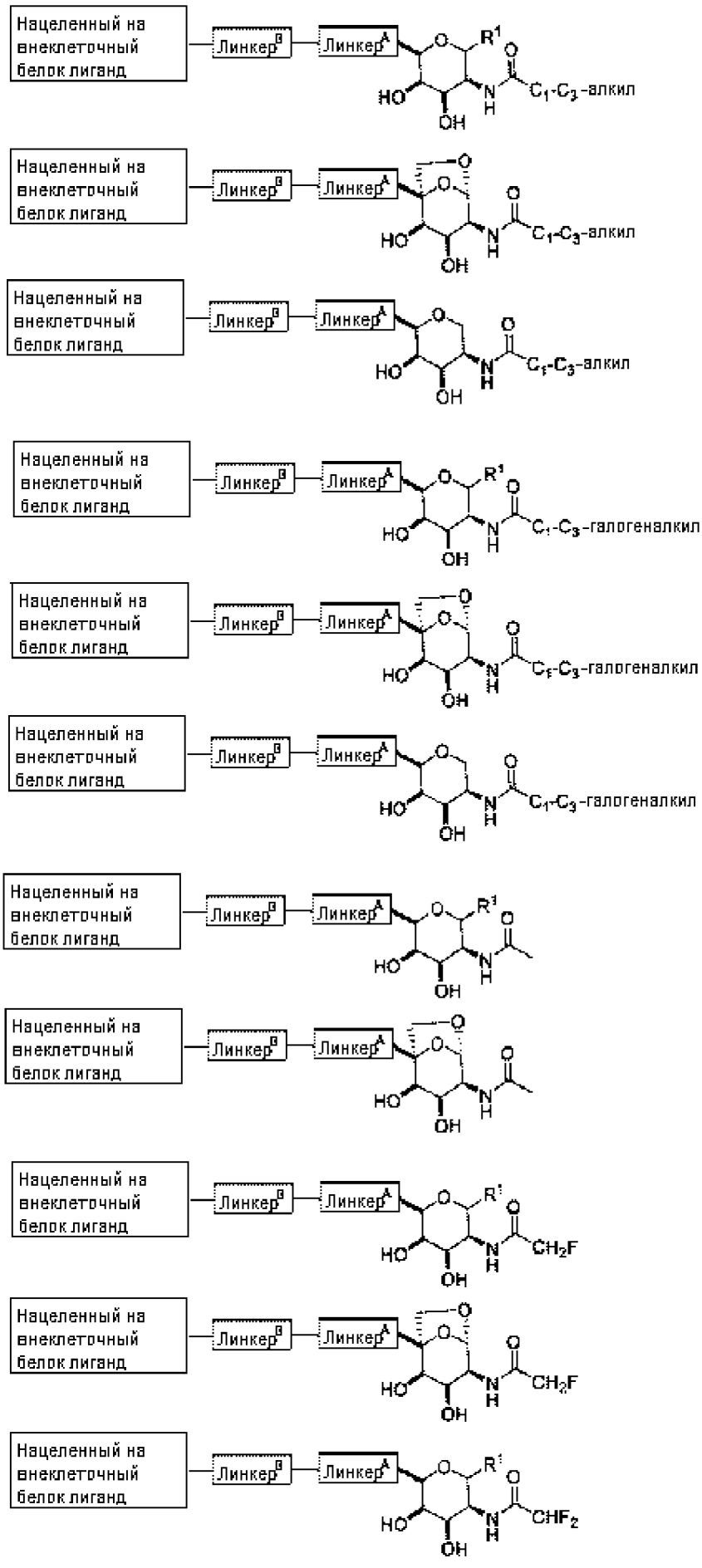

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер D
IgA-нацеленный лиганд
Линкер A

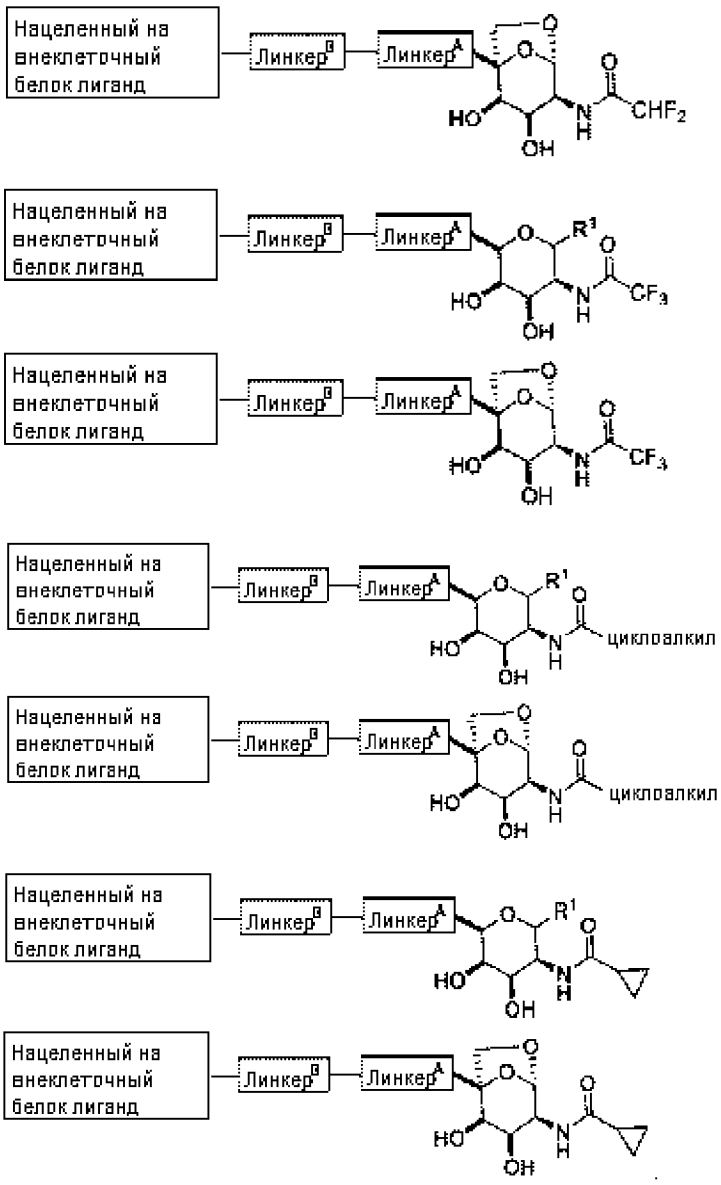


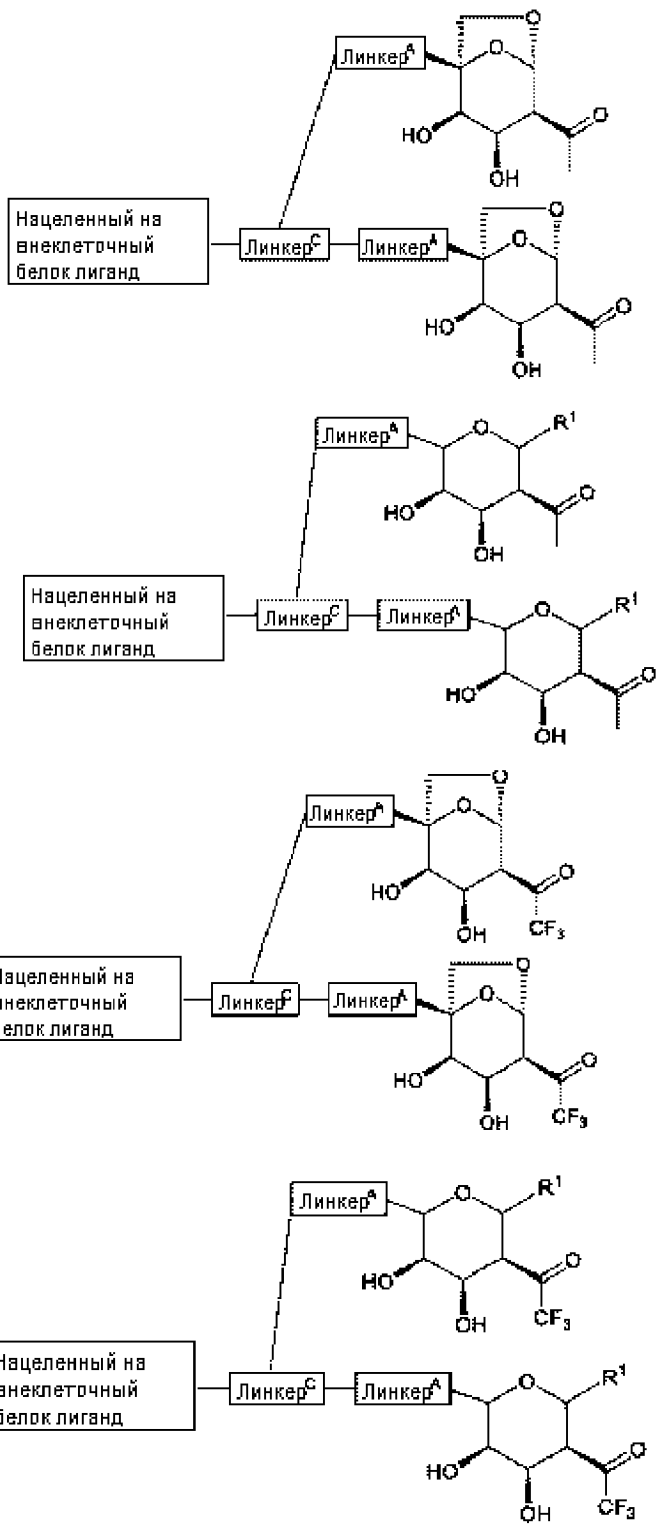
B. ASGPR-*связывающие, связывающие клеточный рецептор функциональные фрагменты на основе талозы формулы II*

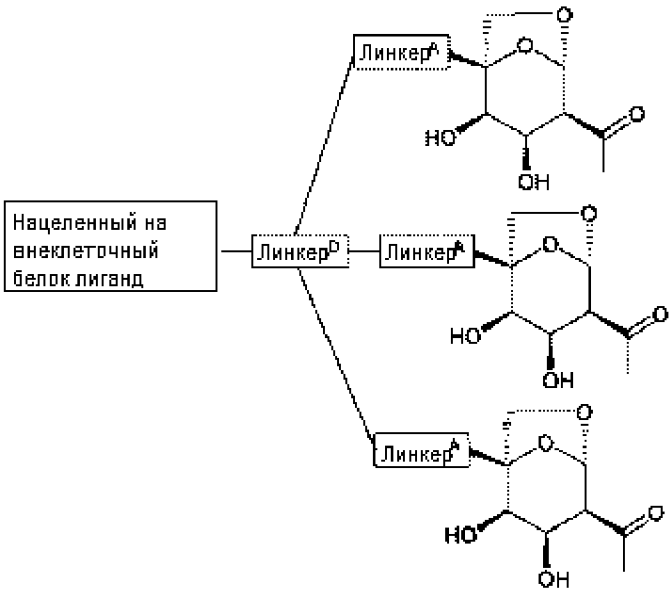
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

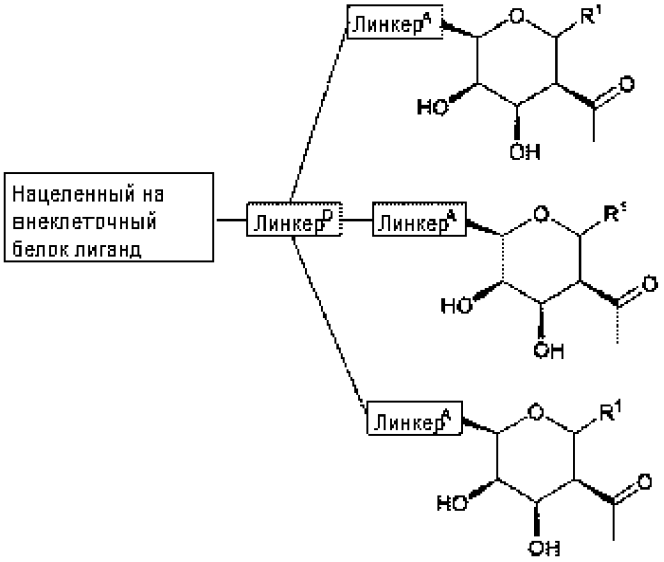


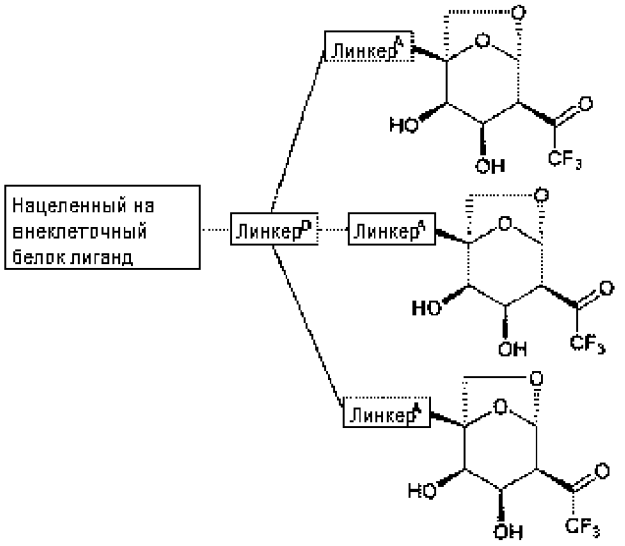

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
C1-C3-алкил
C1-C3-галогеналкил
CH2F
CHF2

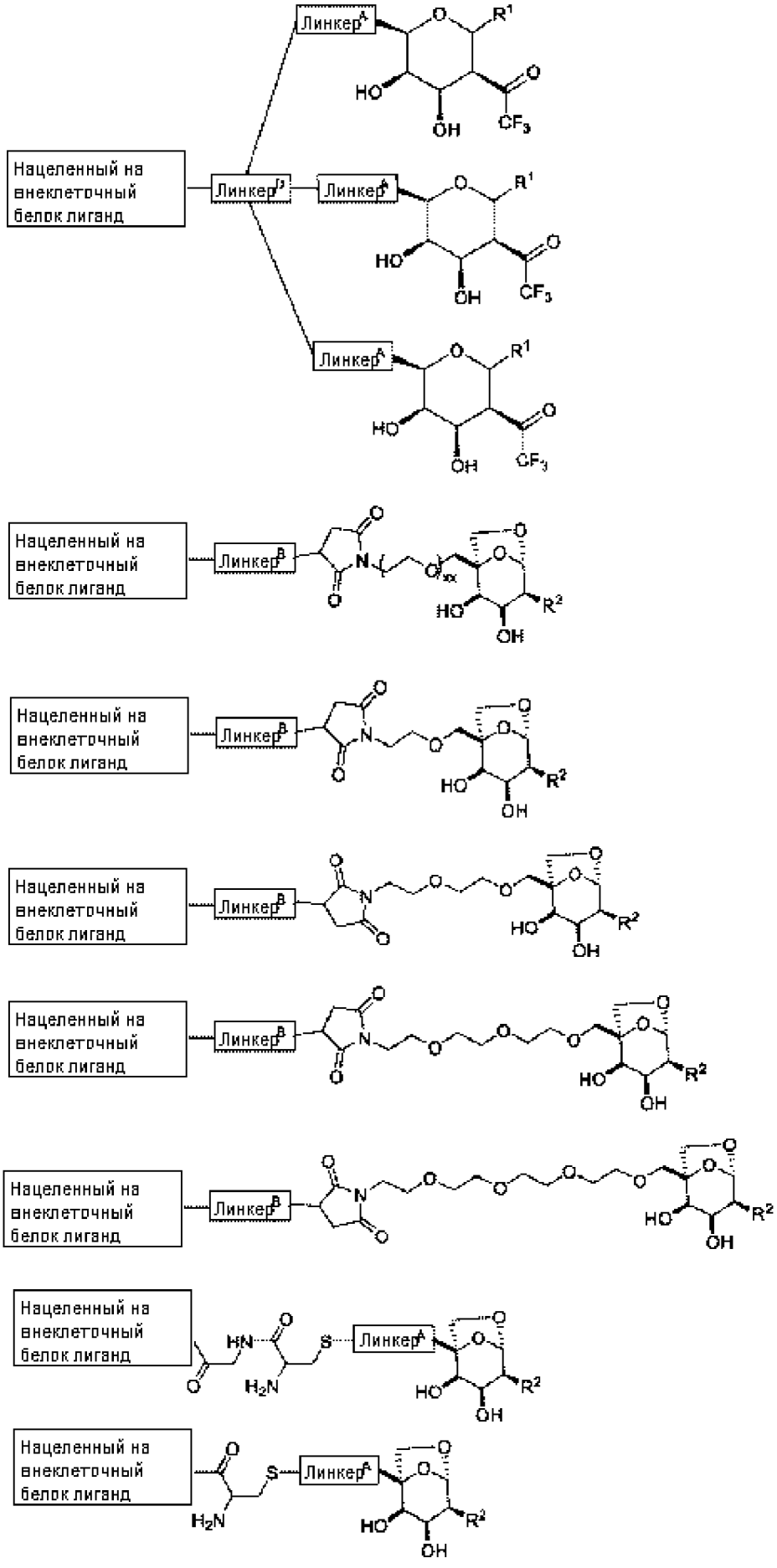

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Линкер A
HO
OH
N
H
O
CHF2
CF3
R1
циклоалкил

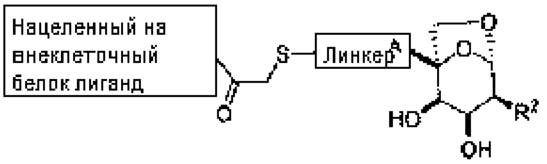

Линкер A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C
Линкер A
HO
OH
O
R1
CF3

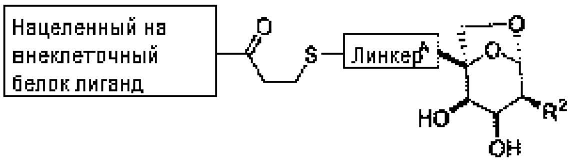

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
HO
OH
O

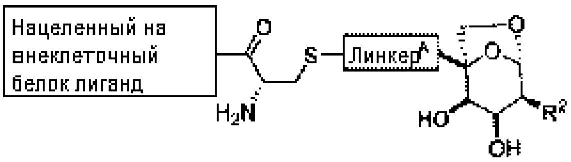

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
R^1
HO
OH
O

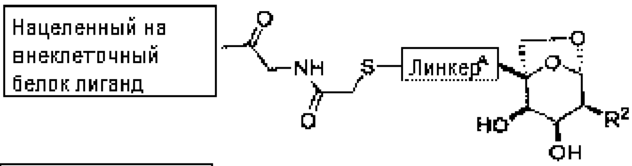

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
HO
OH
O
CF3

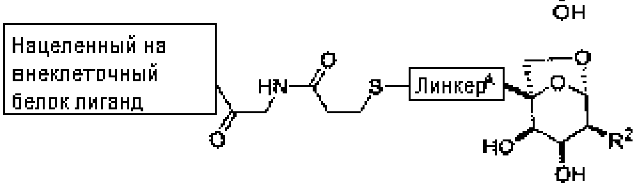

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A
Линкер B
Линкер A
Линкер A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A

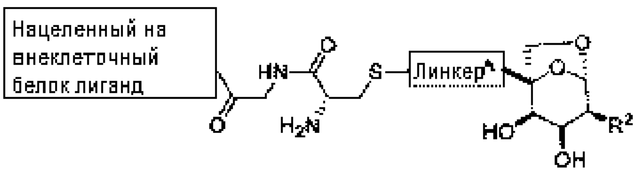

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
S
Линкер^A
O
HO
OH
R^2

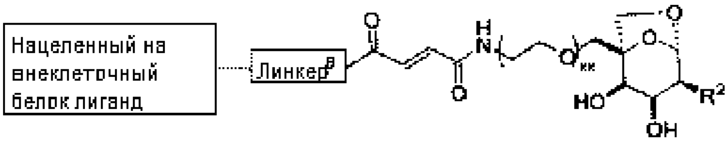

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
S
Линкер^A
HO
OH
R^2

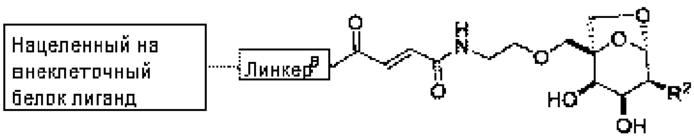

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
S
Линкер^A
H2N
HO
OH
R^2

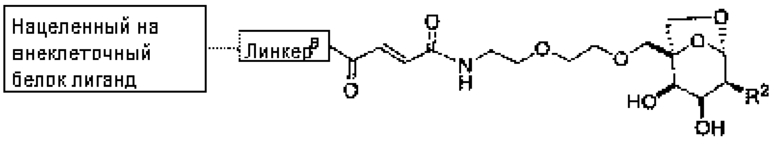

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
NH
S
Линкер^A
HO
OH
R^2

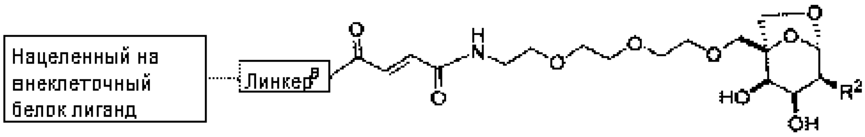

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HN
O
S
Линкер^A
HO
OH
R^2

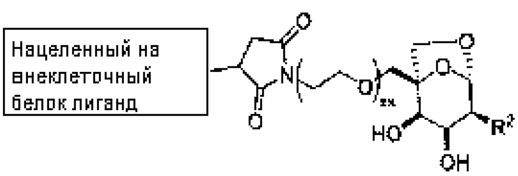

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HN
O
S
Линкер^A
H2N
HO
OH
R^2

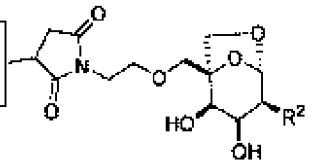

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
O
N
H
kk
HO
OH
R^2

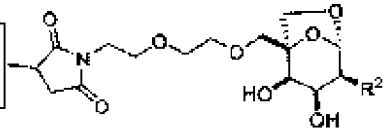

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
O
N
H
HO
OH
R^2

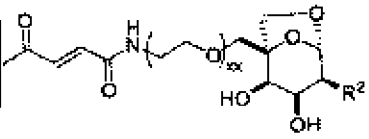

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
O
N
H
HO
OH
R^2

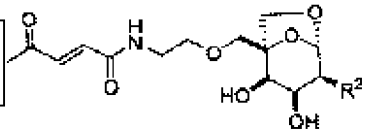

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
O
N
H
HO
OH
R^2

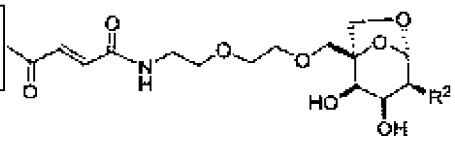

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
O
N
kk
HO
OH
R^2

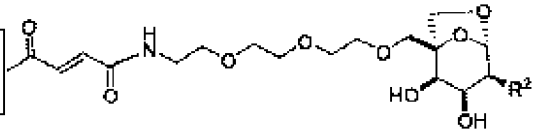
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

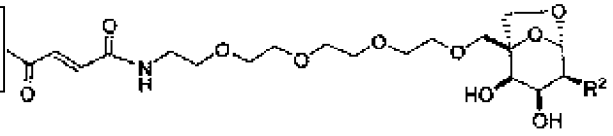
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

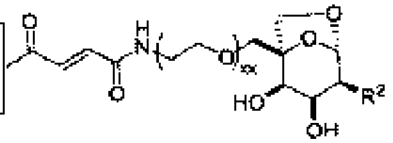
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

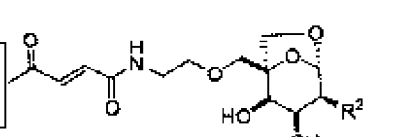
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

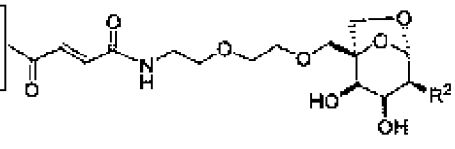
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

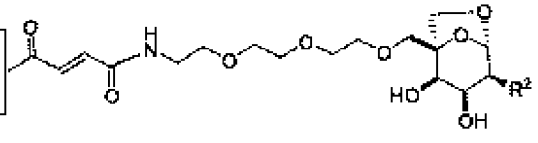
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

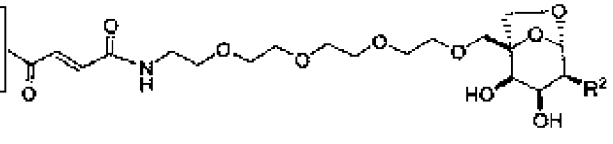
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

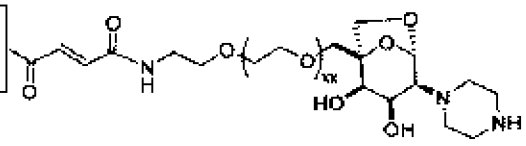
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

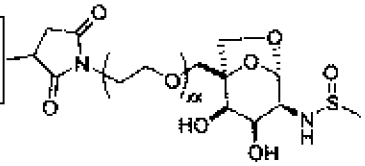
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд 

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

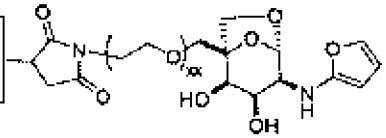
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд



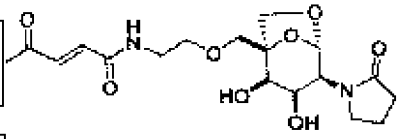
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд



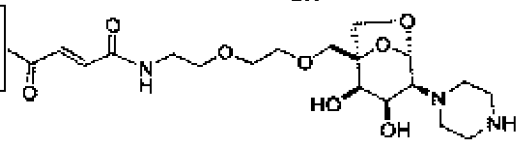
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд



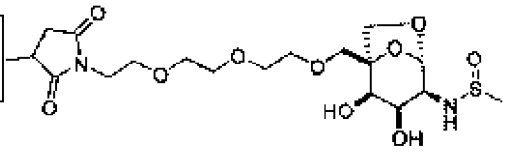
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд



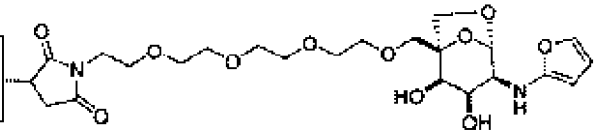
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд



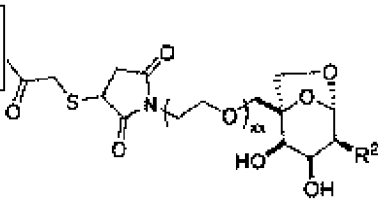
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

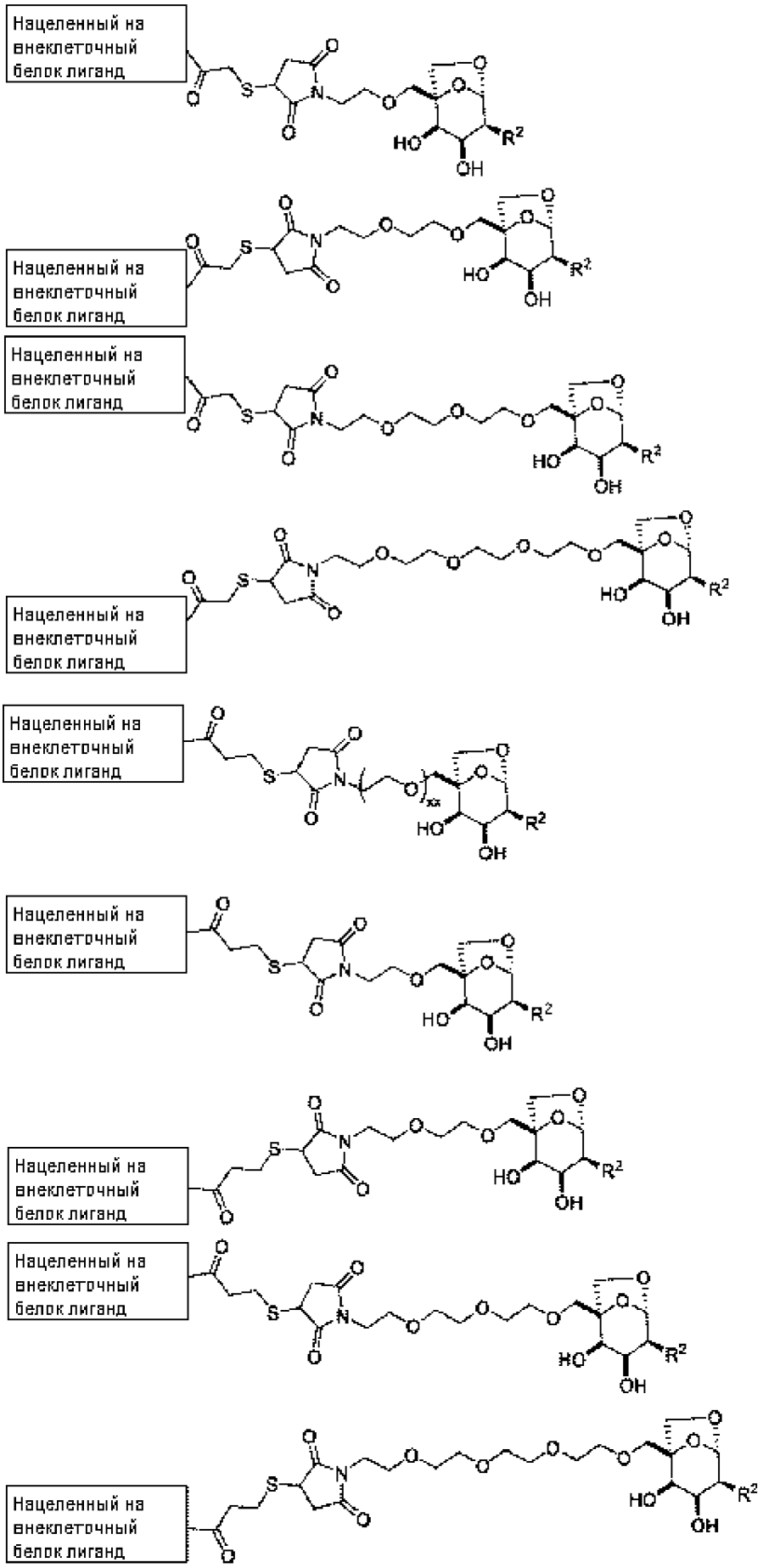


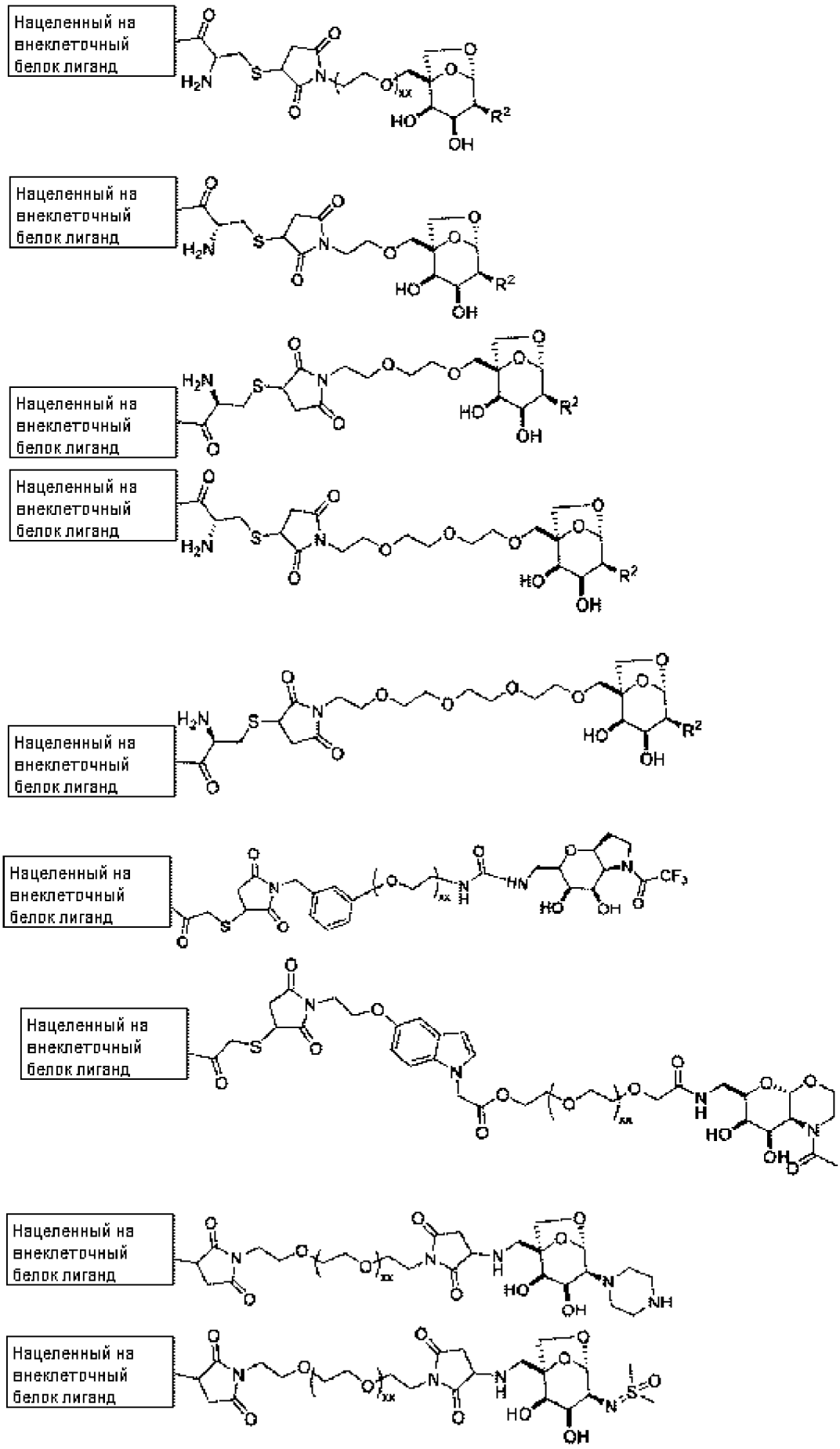
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

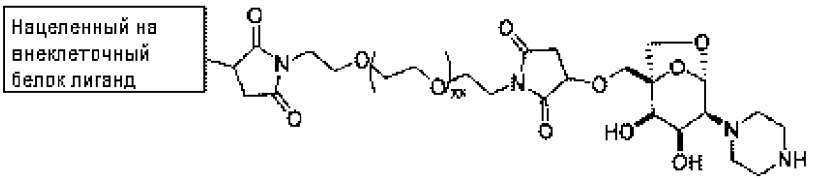


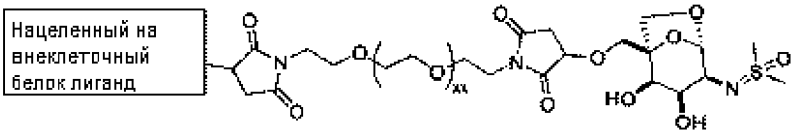
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

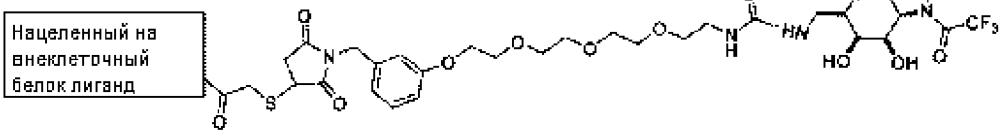


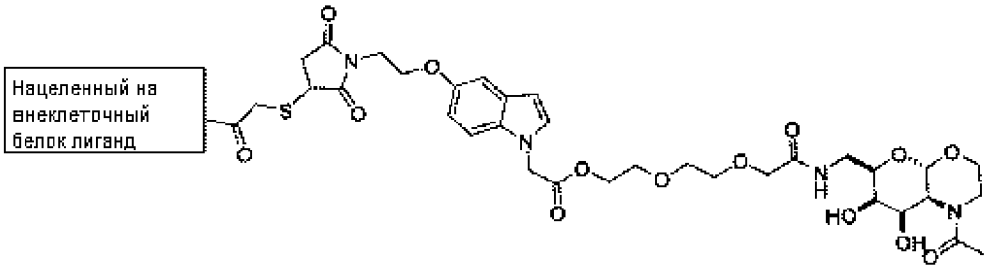

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

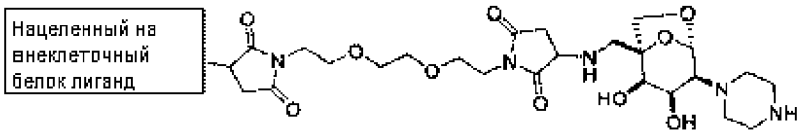

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

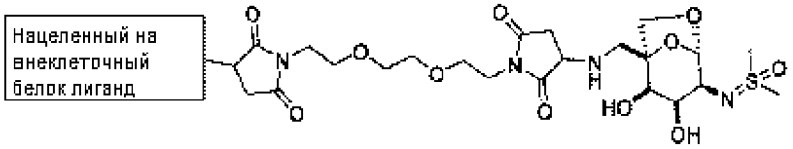

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

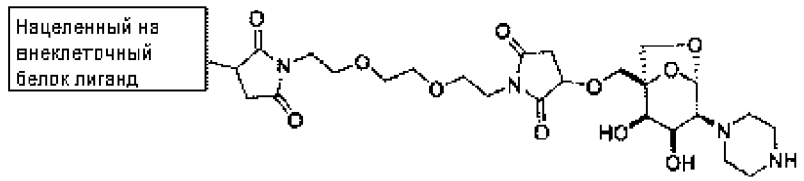

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

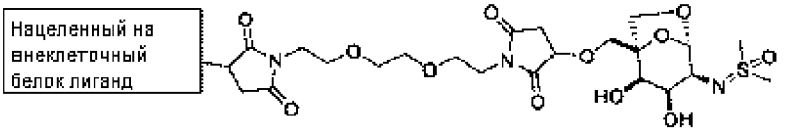

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

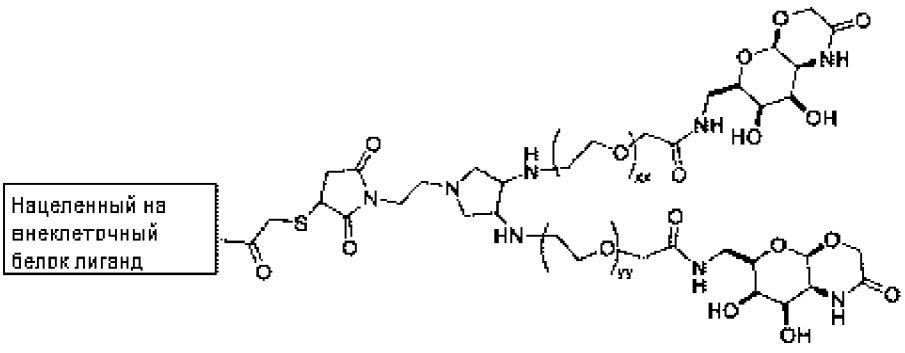

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

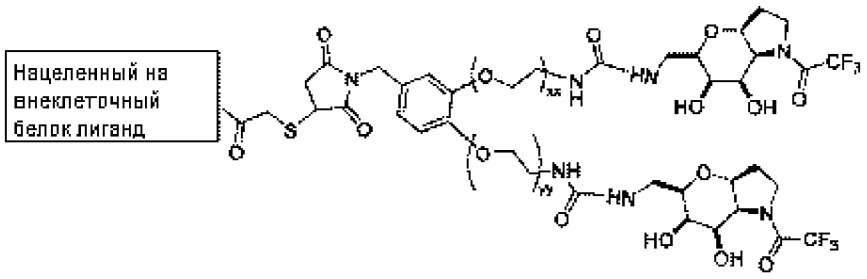

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

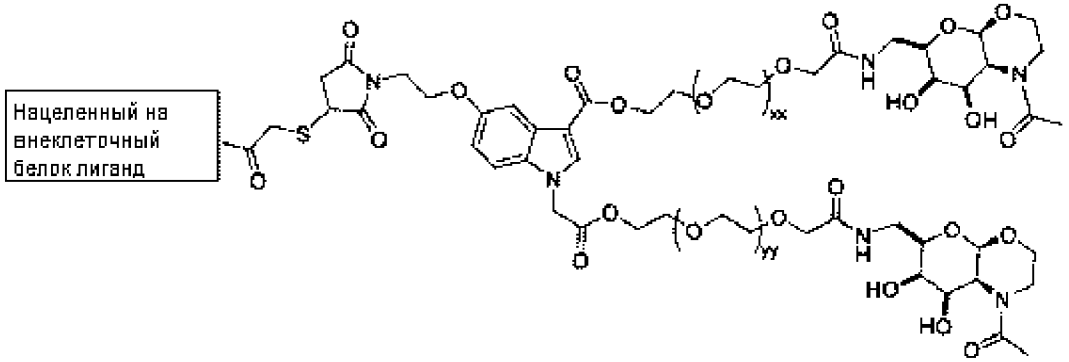

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

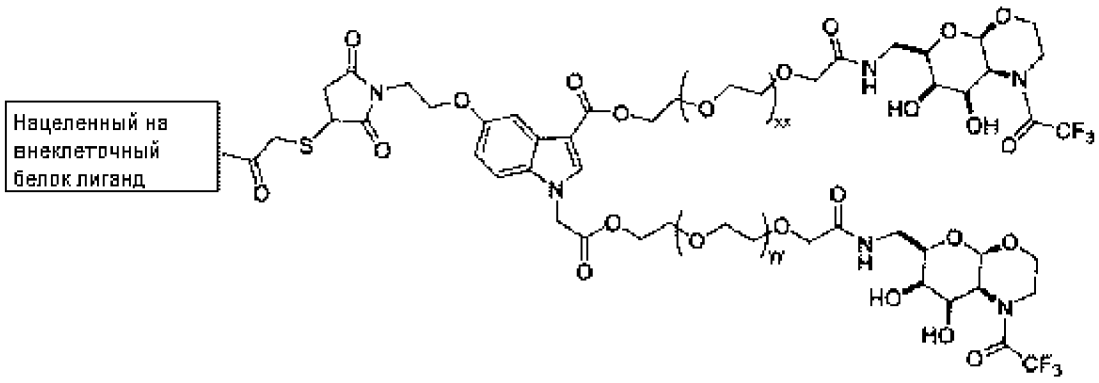

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

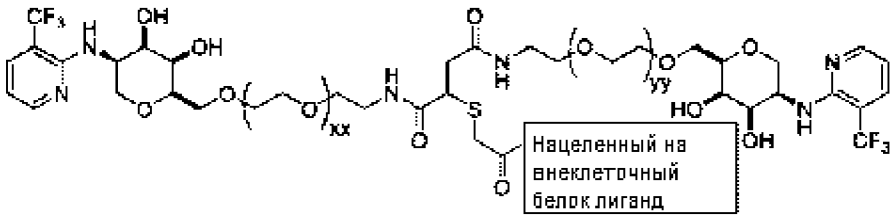

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

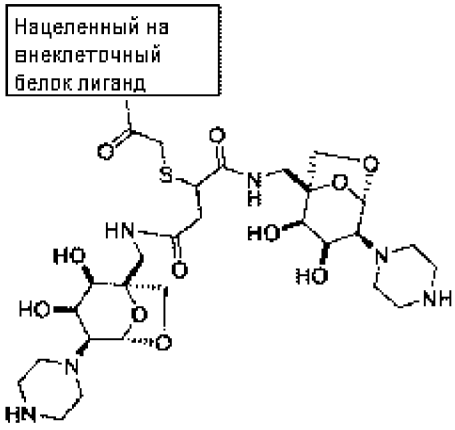

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

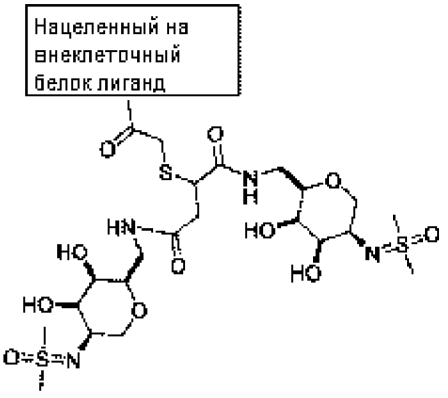

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

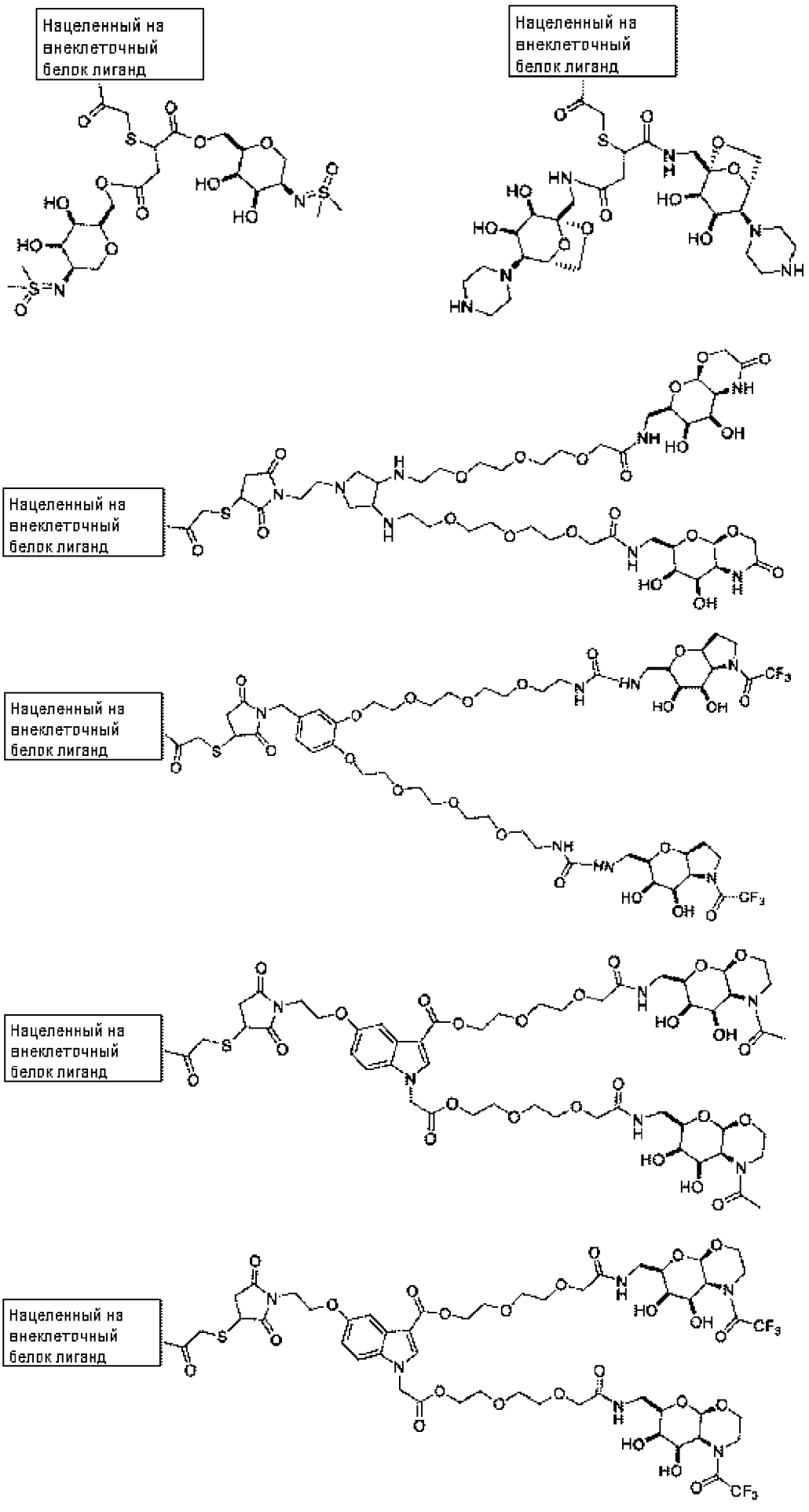

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

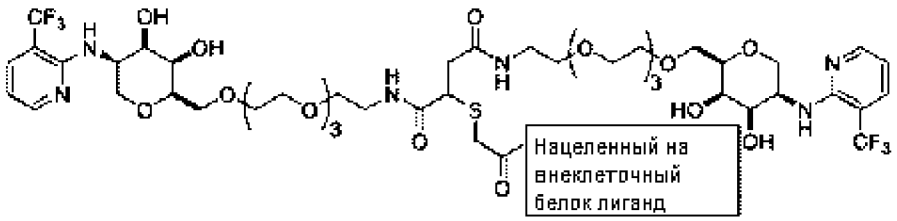

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

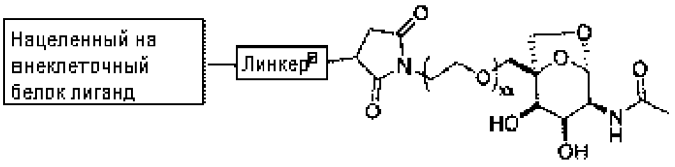

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

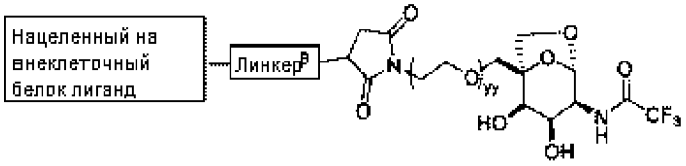

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

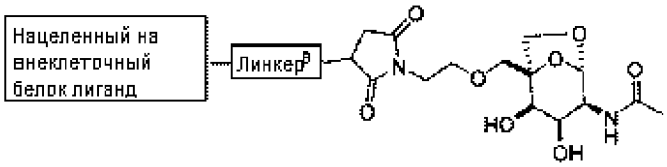

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

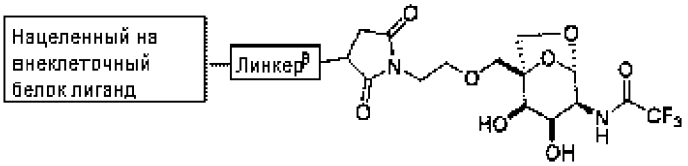

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

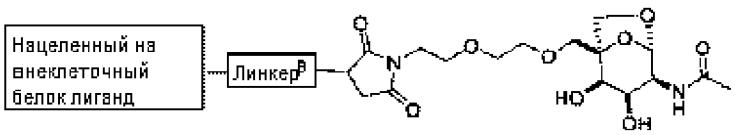

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

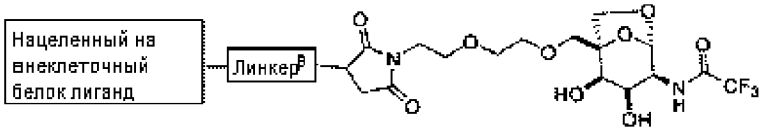

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

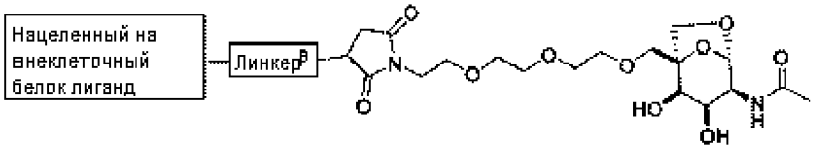

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

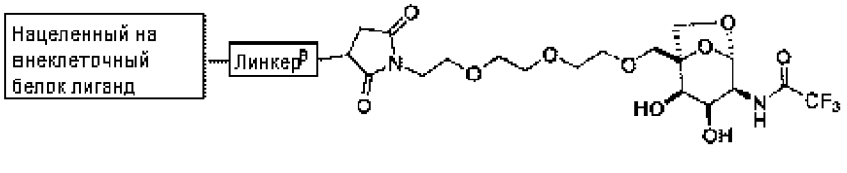

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

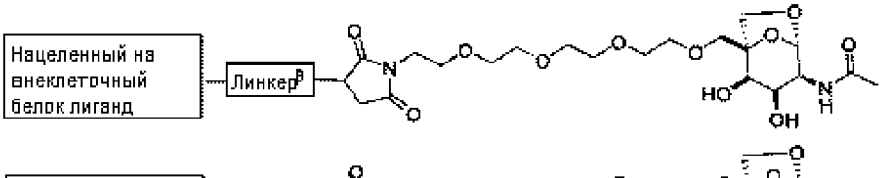

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

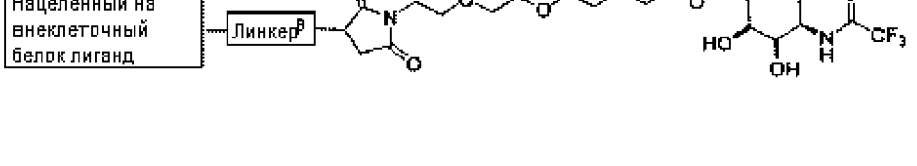

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

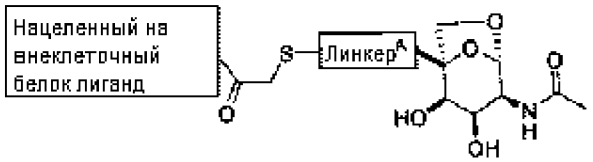

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

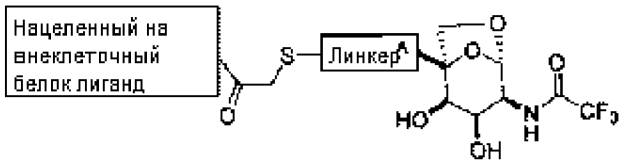

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

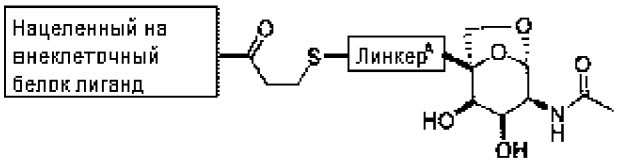

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

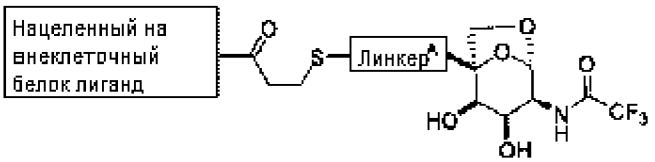

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

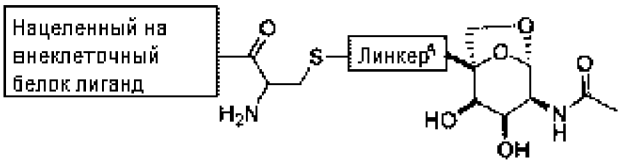

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер$^{\beta}$

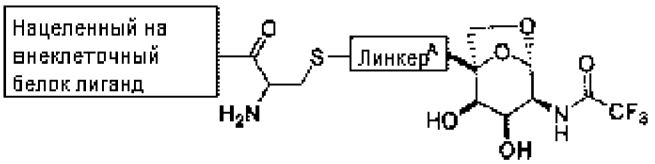

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H

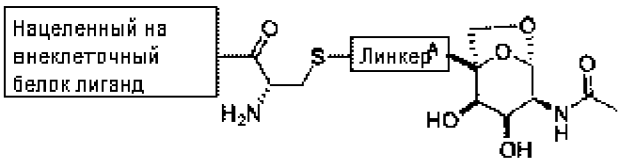

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H
CF3

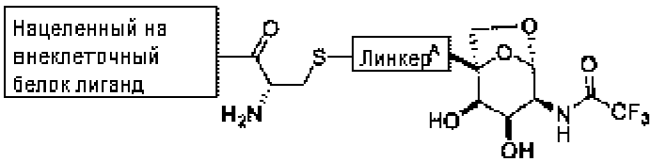

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H

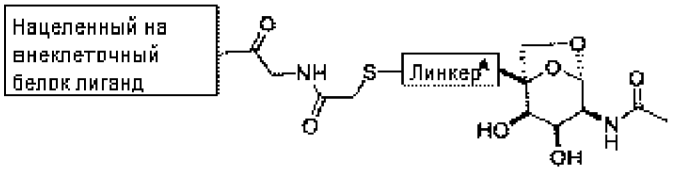

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H
CF3

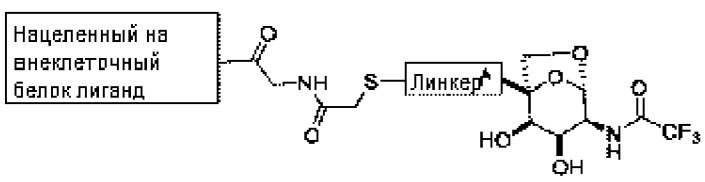

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
H2N
HO
OH
N
H

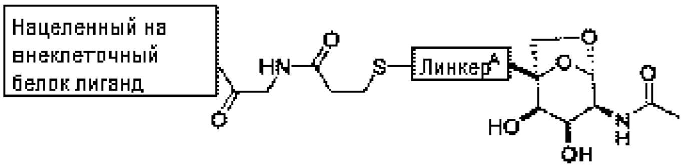

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
H2N
HO
OH
N
H
CF3

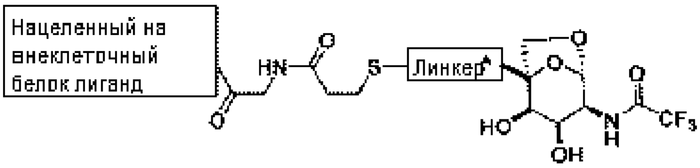

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
H2N
HO
OH
N
H

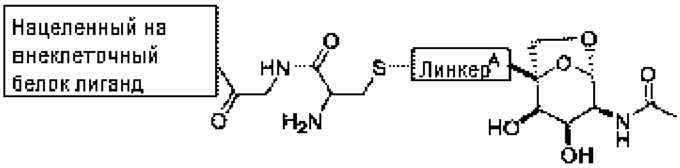

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
A
S
O
H2N
HO
OH
N
H
CF3

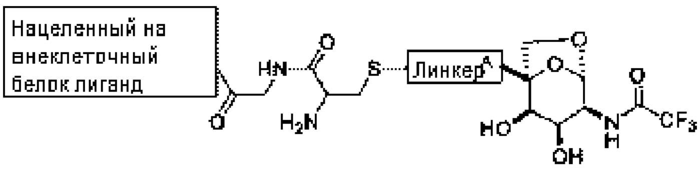

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
NH
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H

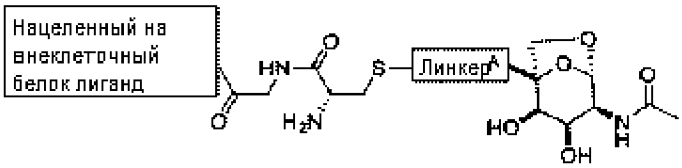

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
NH
Линкер
A
S
O
HO
OH
N
H
CF3

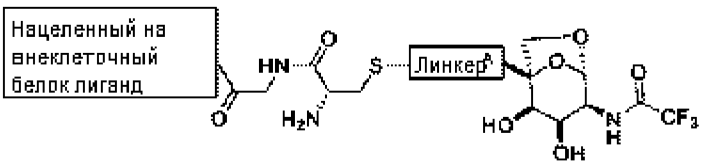

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

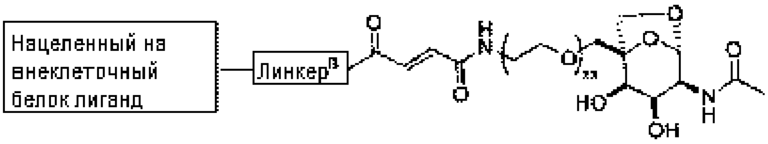

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

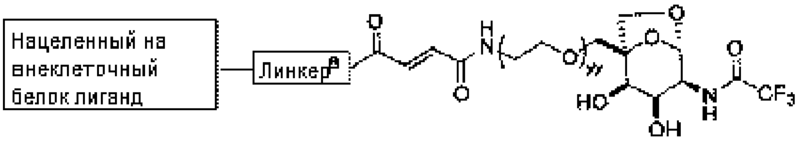

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

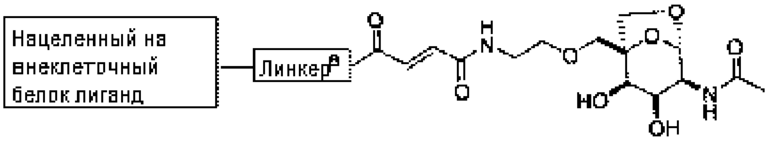

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

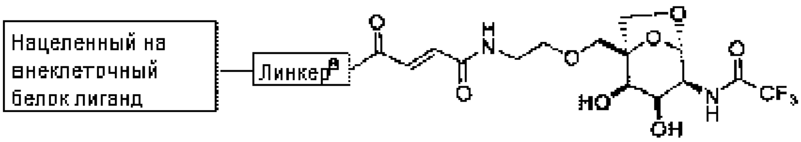

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

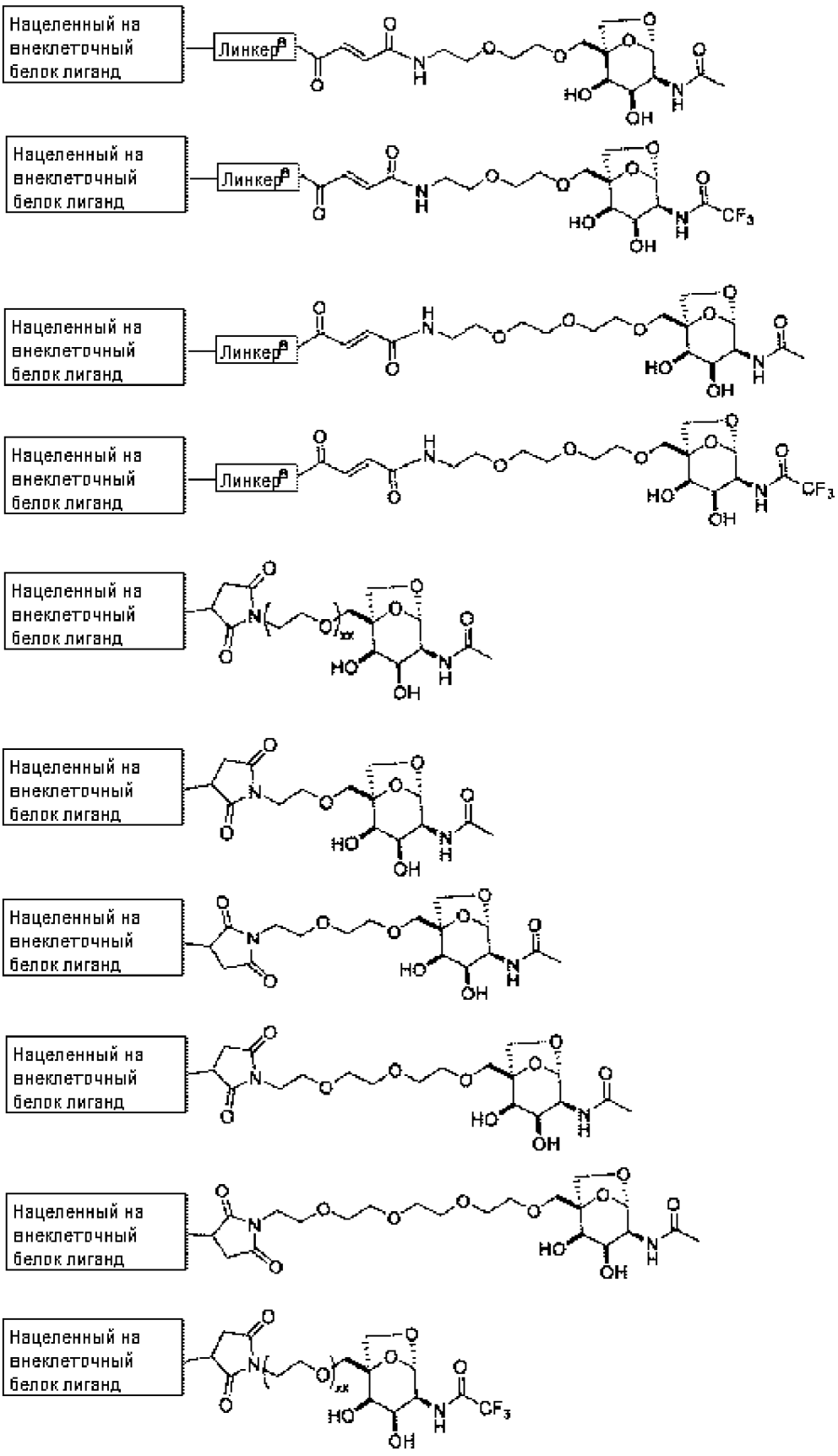

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A

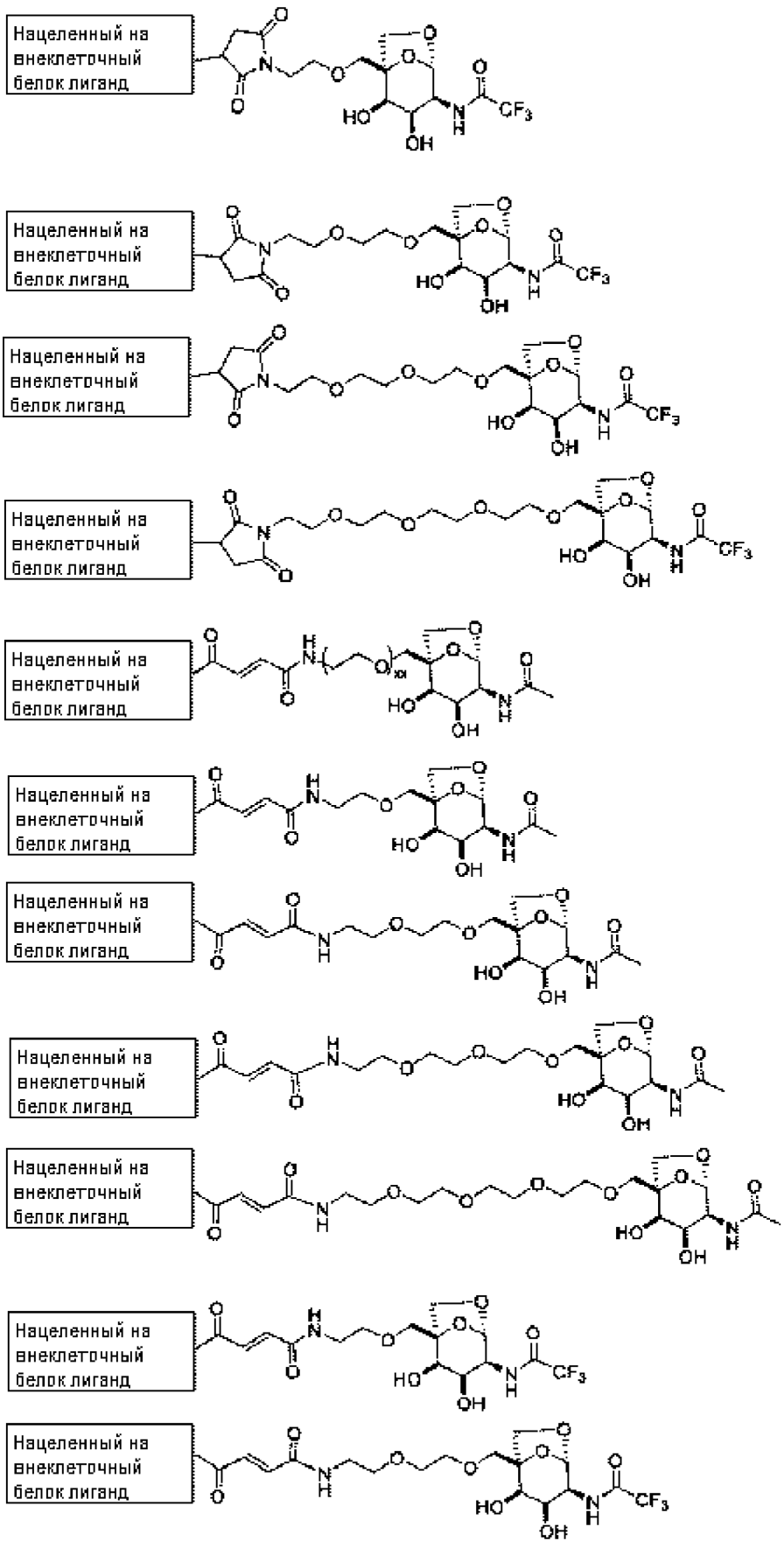

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B

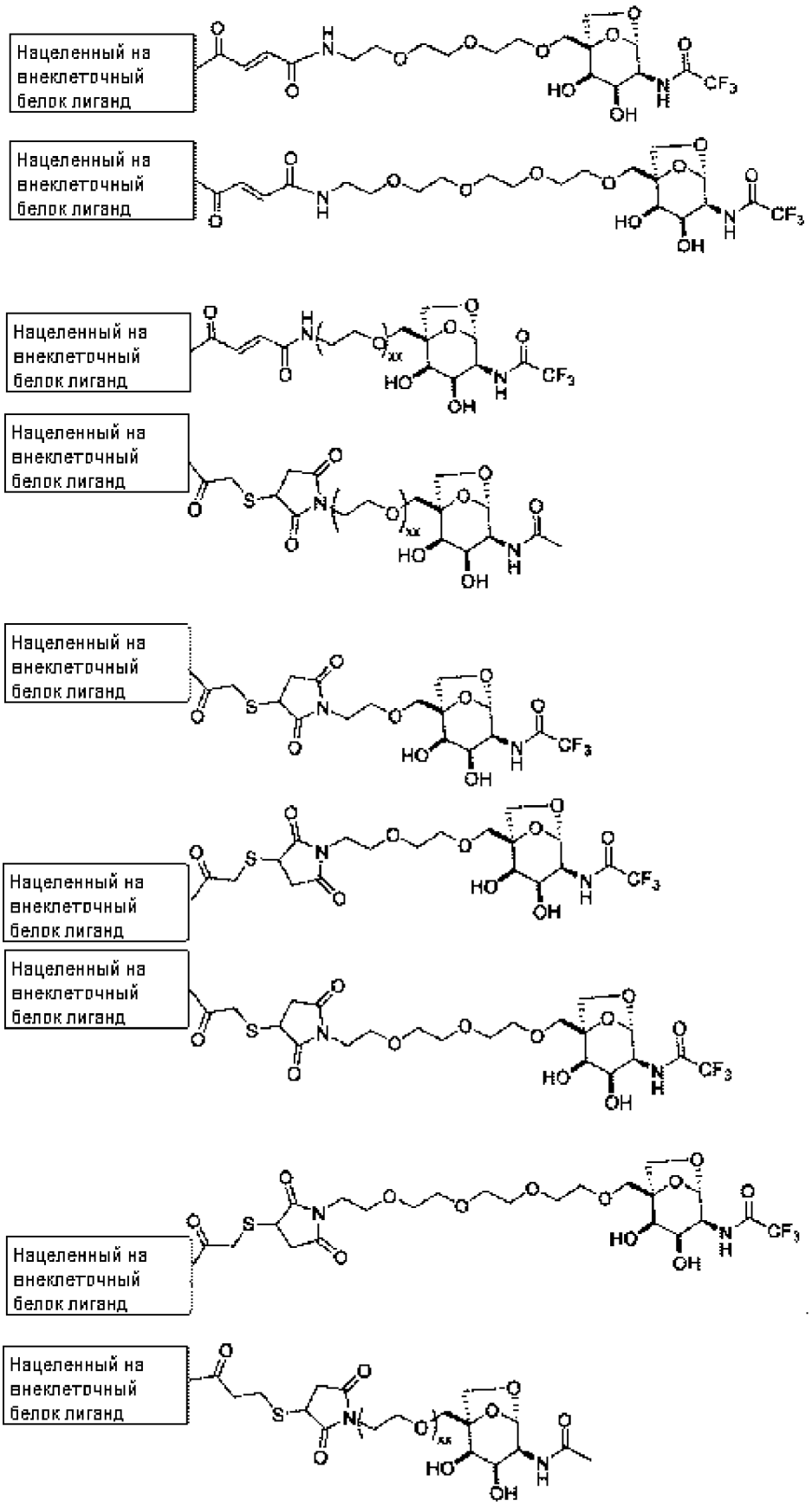

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B

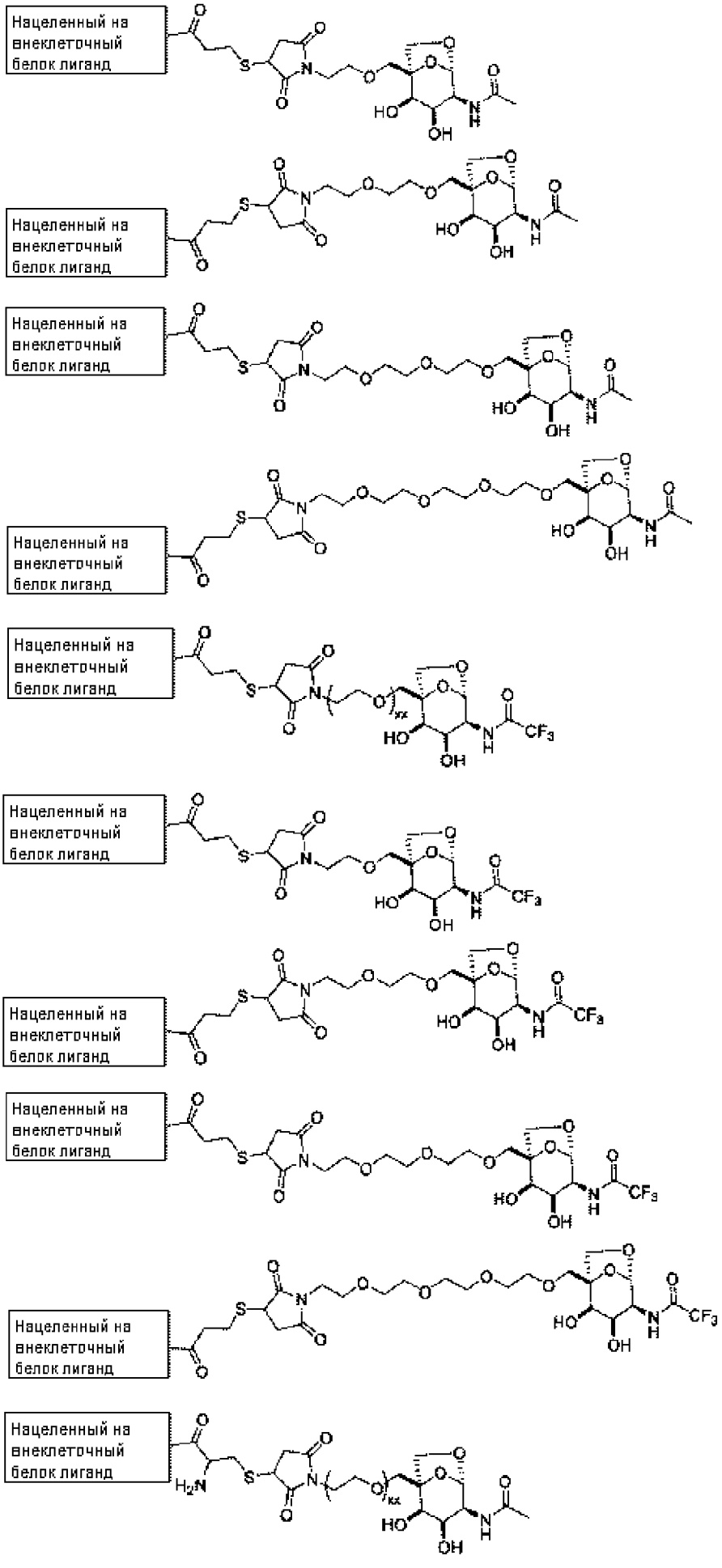

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B

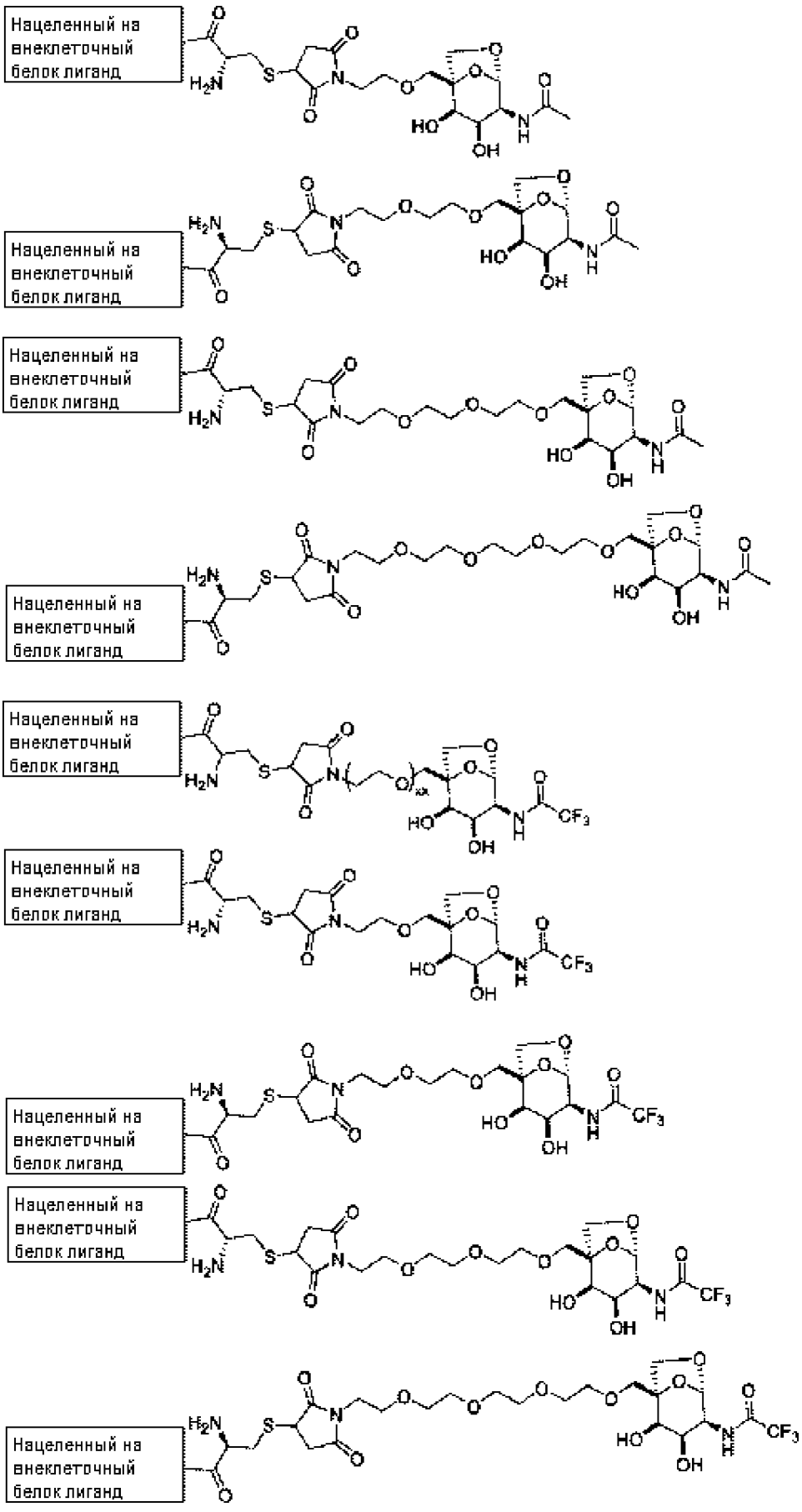

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B

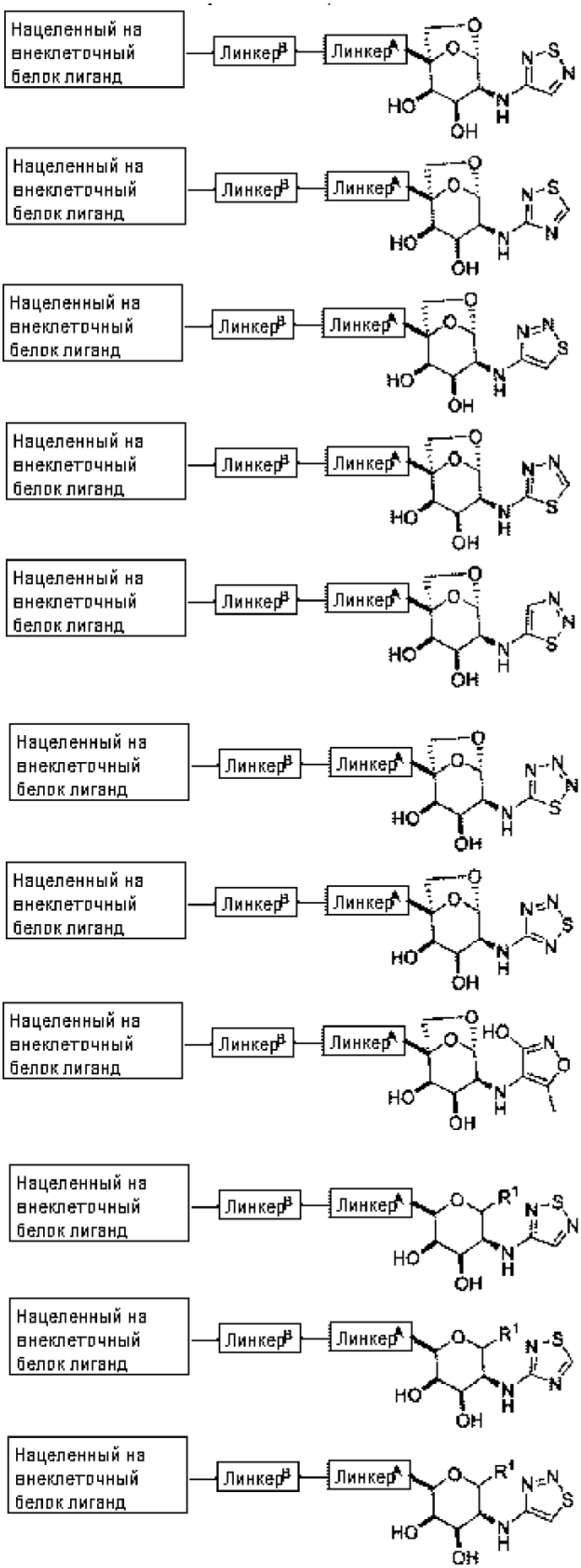

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

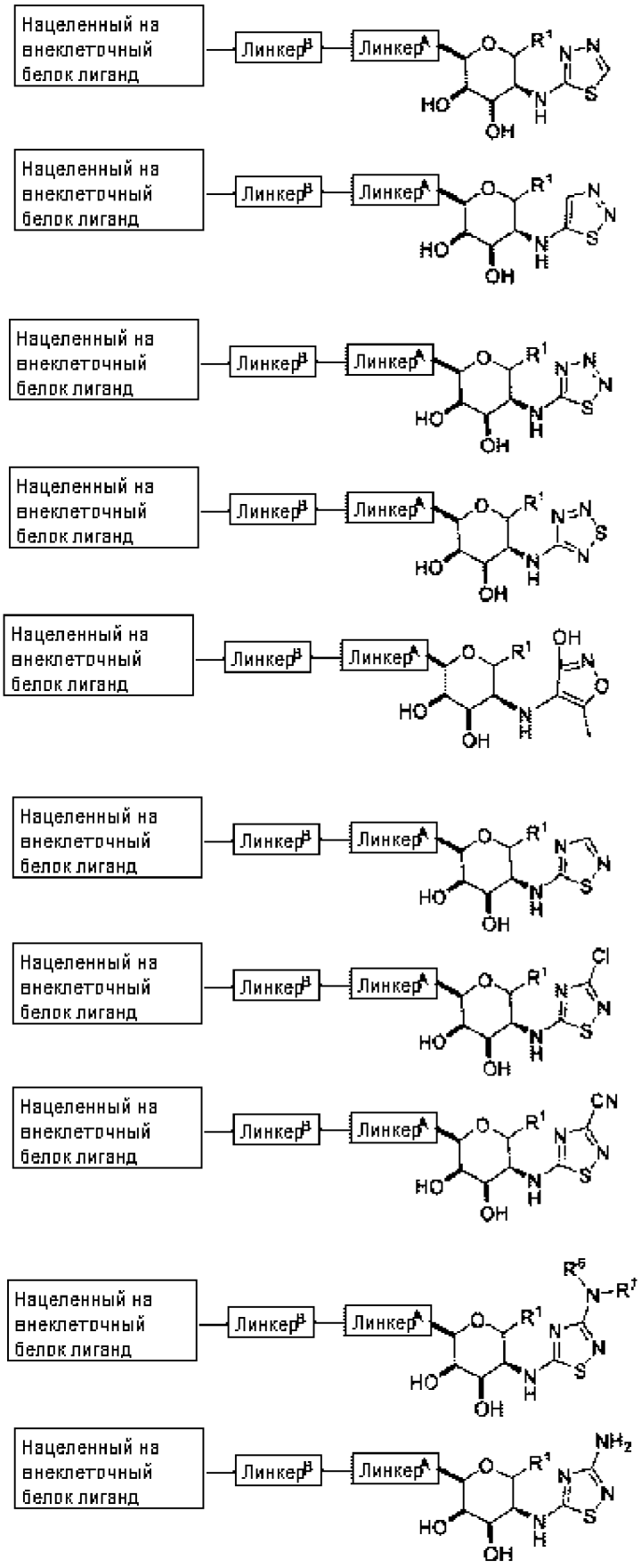

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

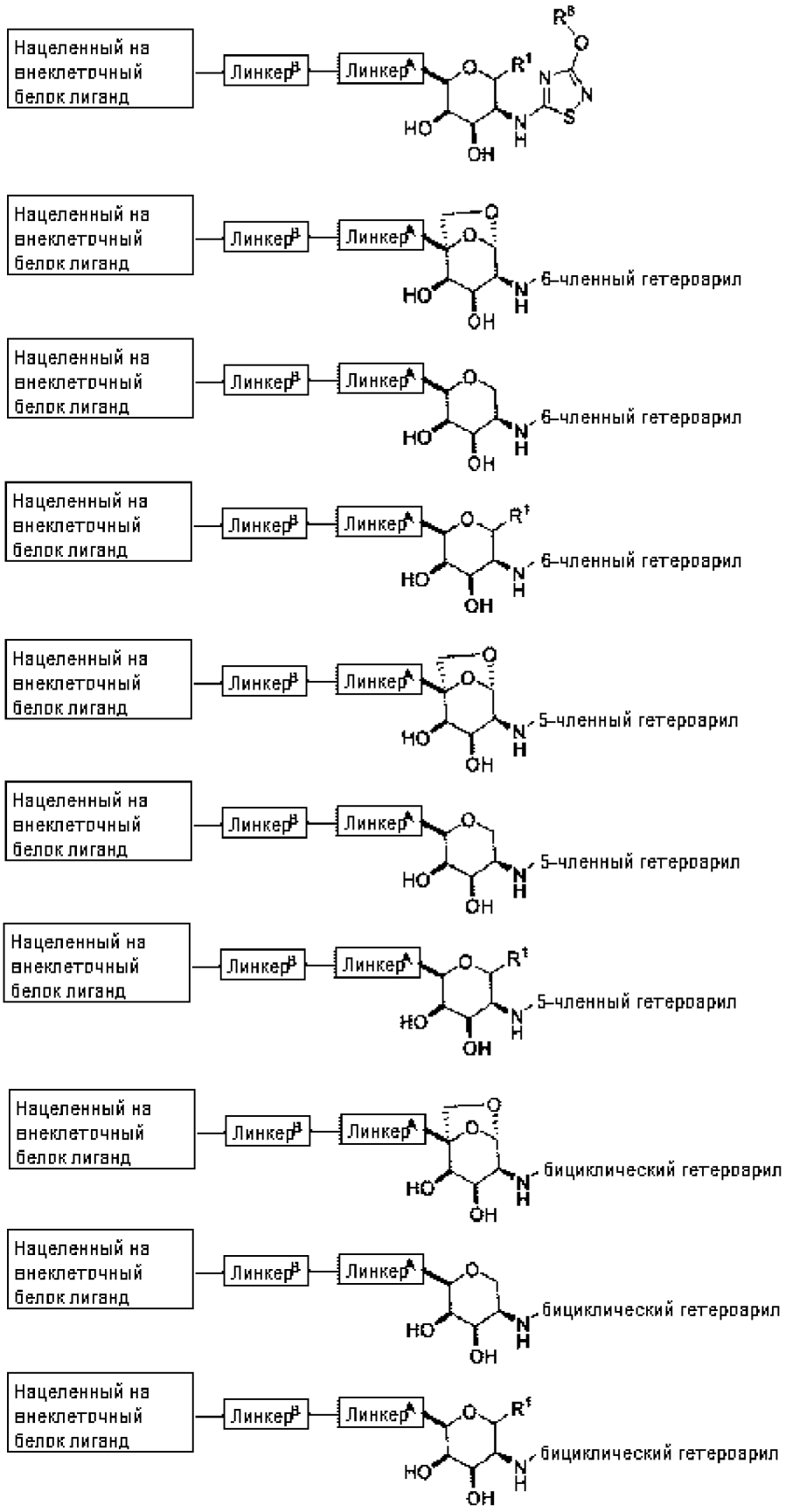

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

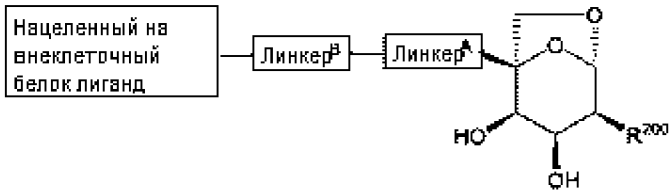

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

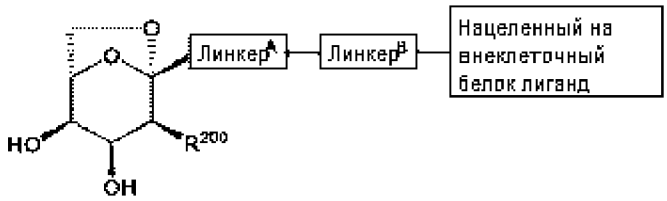

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

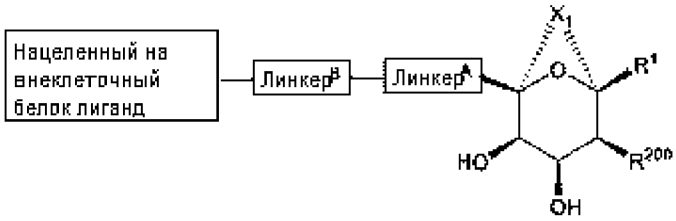

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A

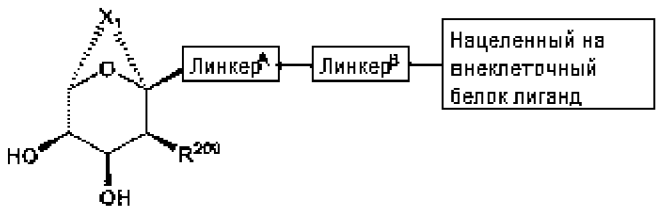

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A

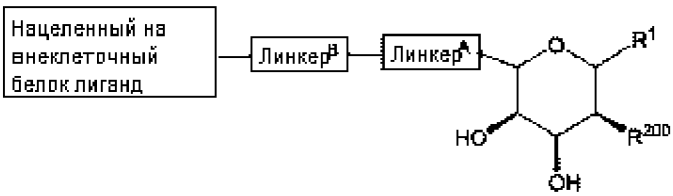

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
6-членный гетероарил
5-членный гетероарил
бициклический гетероарил

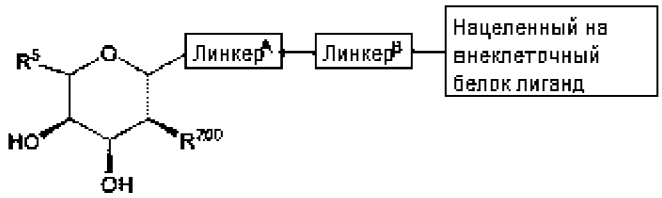

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
O
O
HO
R^{200}
OH

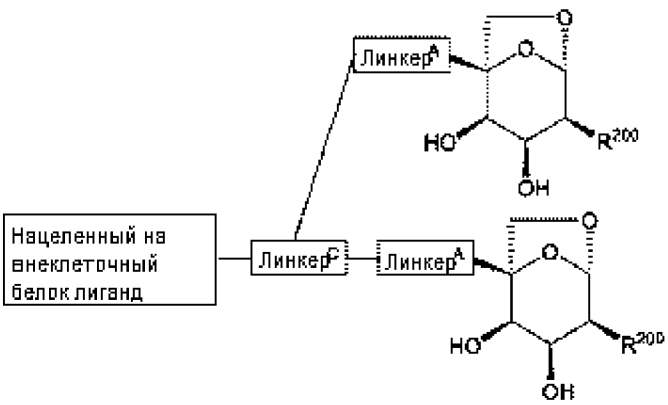

O
O
Линкер^A
Линкер^B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HO
R^{200}
OH

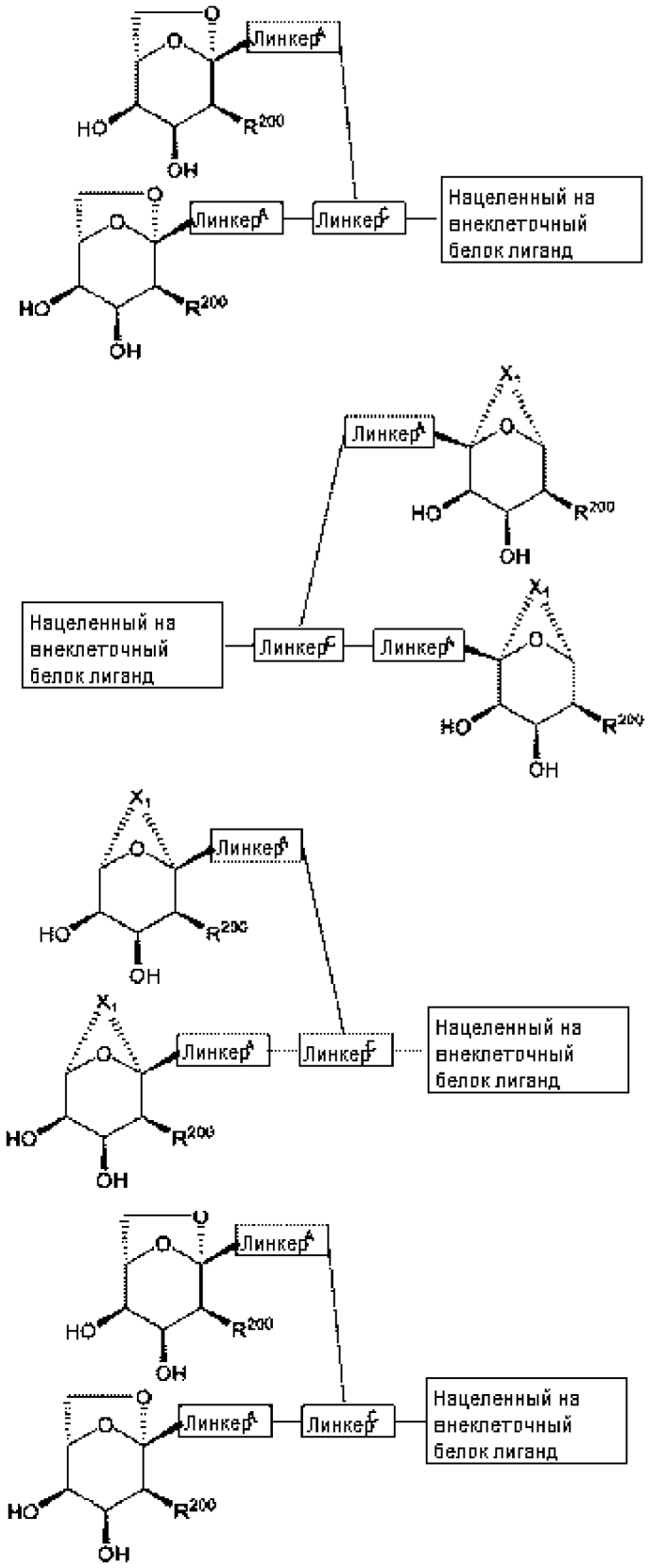

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
X$_1$
O
R^1
HO
R^{200}
OH

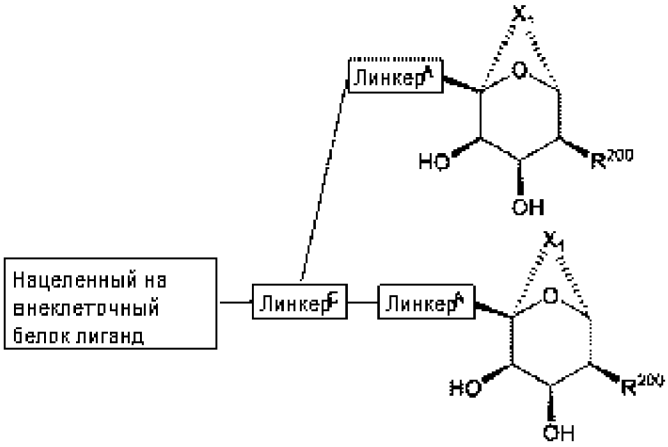

X$_1$
O
Линкер^A
Линкер^B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HO
R^{200}
OH

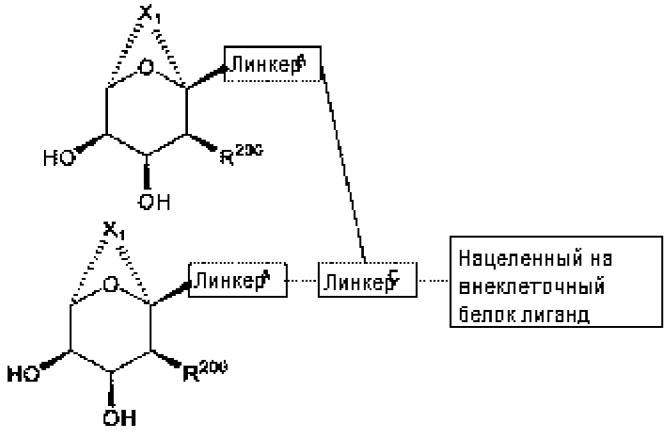

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^B
Линкер^A
O
R^1
HO
R^{200}
OH

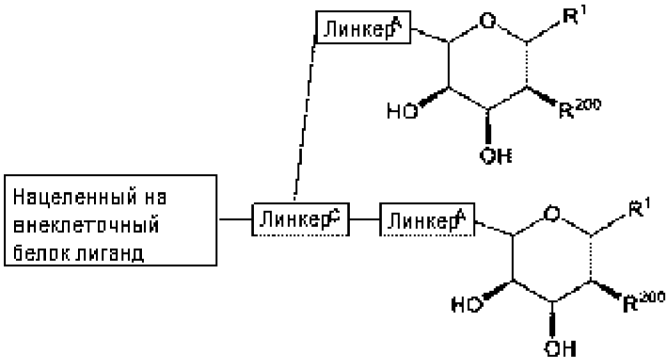

R^5
O
Линкер^A
Линкер^B
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
HO
R^{200}
OH

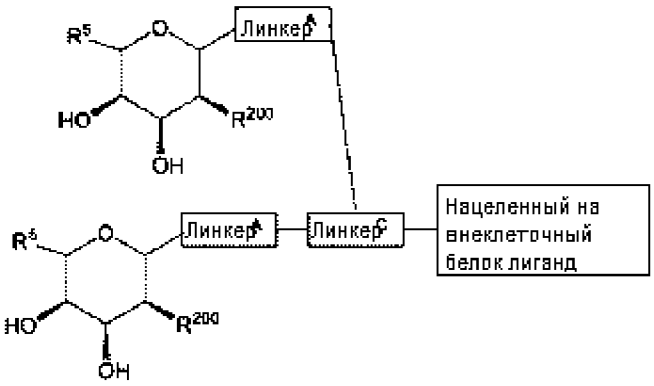

Линкер^A
O
O
HO
R^{200}
OH
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^C
Линкер^A
O
O
HO
R^{200}
OH

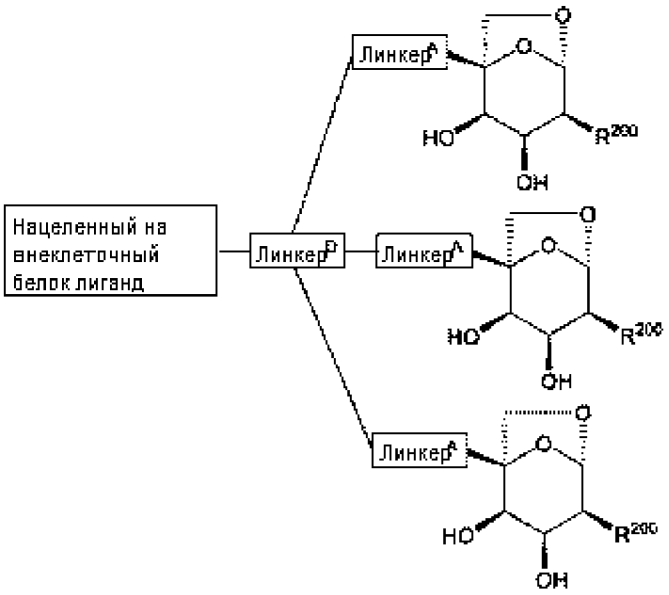

Линкер^A
Линкер^A
Линкер^C
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^C
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^C
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^C
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

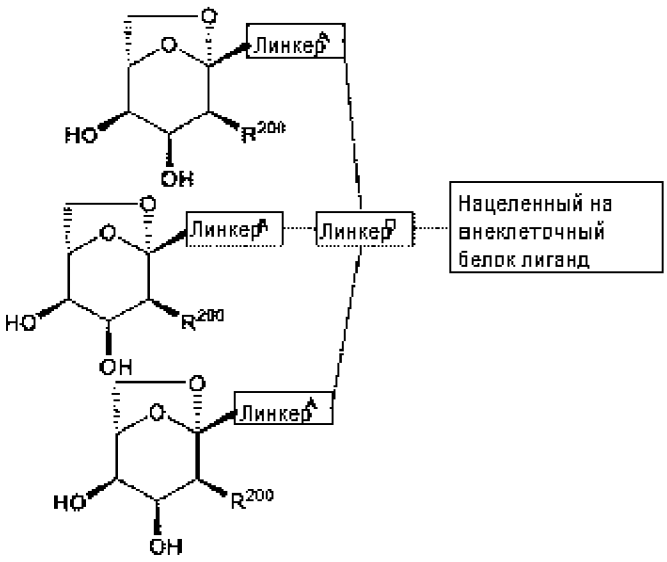

Линкер A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C
Линкер A

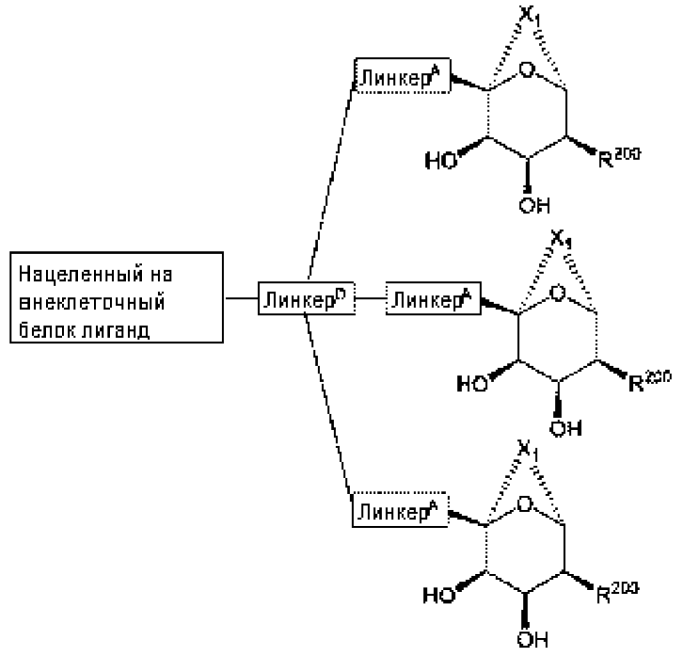

Линкер A
Линкер A
Линкер C
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

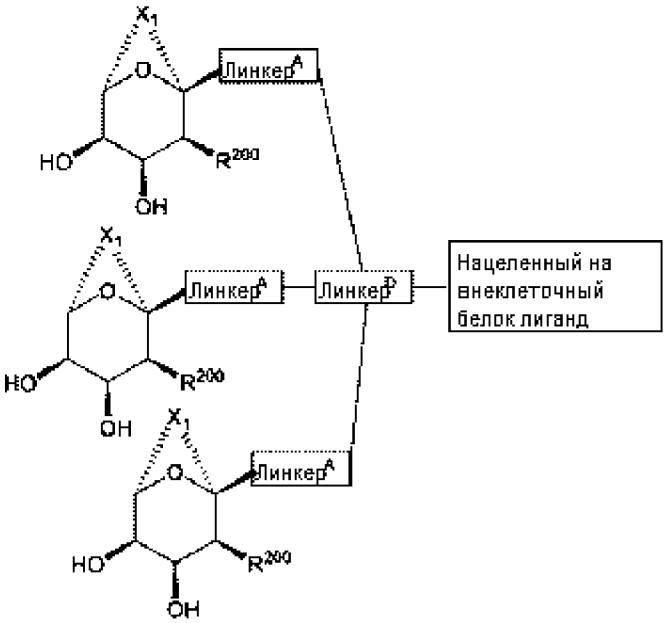

Линкер A
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C
Линкер A

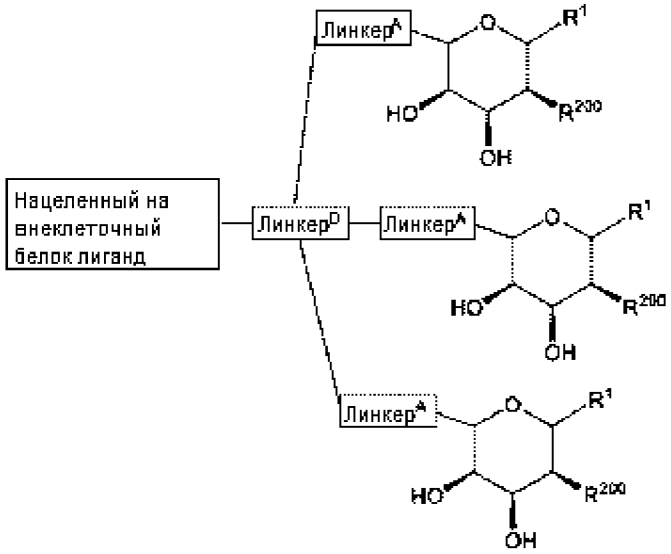

Линкер A
Линкер A
Линкер C
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

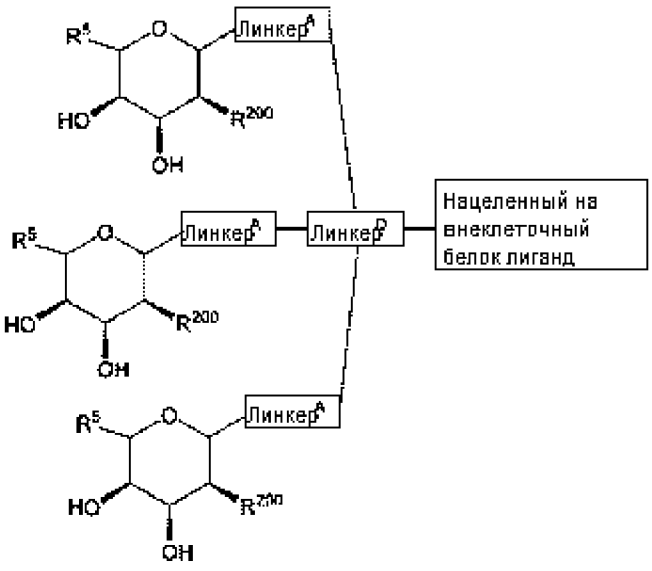

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
R^200


Линкер^A
Линкер^A
Линкер^D
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A
R^200

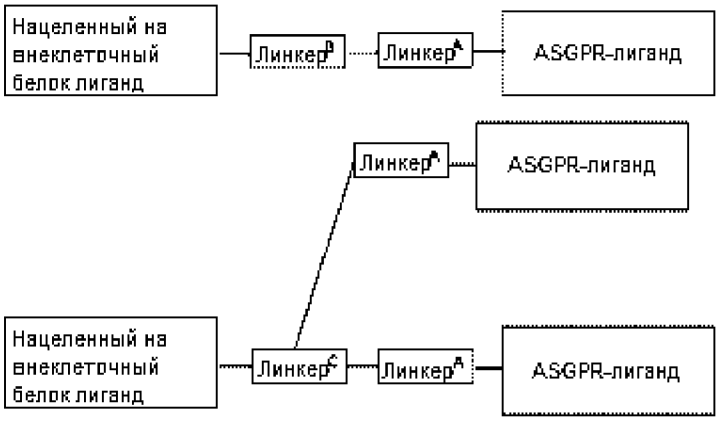

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A
X1
R^200


X1
O
Линкер^A
HO
R^200
OH
Линкер^A
Линкер^D
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

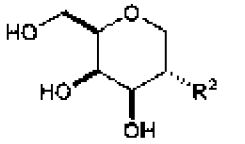

Линкер^A
O
R^1
HO
R^200
OH
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^D
Линкер^A


R^5
O
Линкер^A
HO
R^200
OH
Линкер^A
Линкер^D
Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

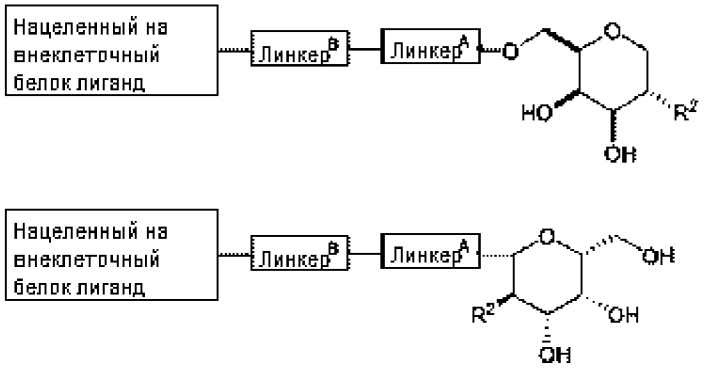
В одном из вариантов осуществления соединение формулы II является деградирующим внеклеточный белок соединением, в котором ASGPR-лиганд является лигандом, представленным в настоящем описании

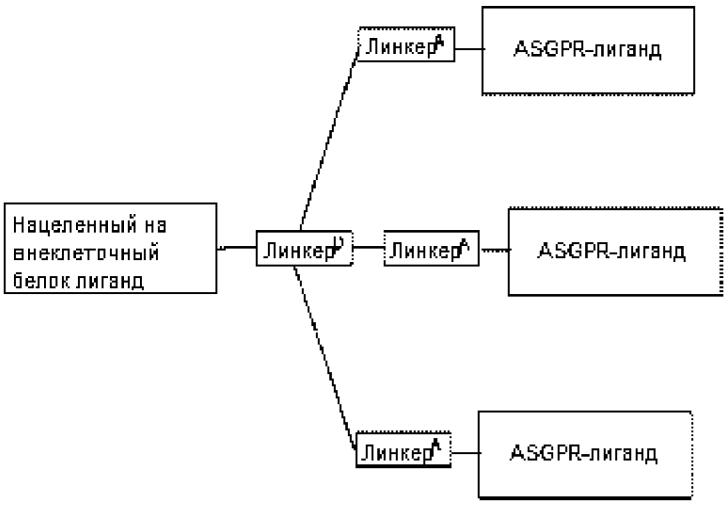


В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II ASGPR-лиганд связывают в положении C1 или C5 (R^1 или R^5) для получения деградирующего соединения. В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II ASGPR-лиганд связывают в положении C6. В различных вариантах осуществления, если ASGPR-лиганд представляет собой

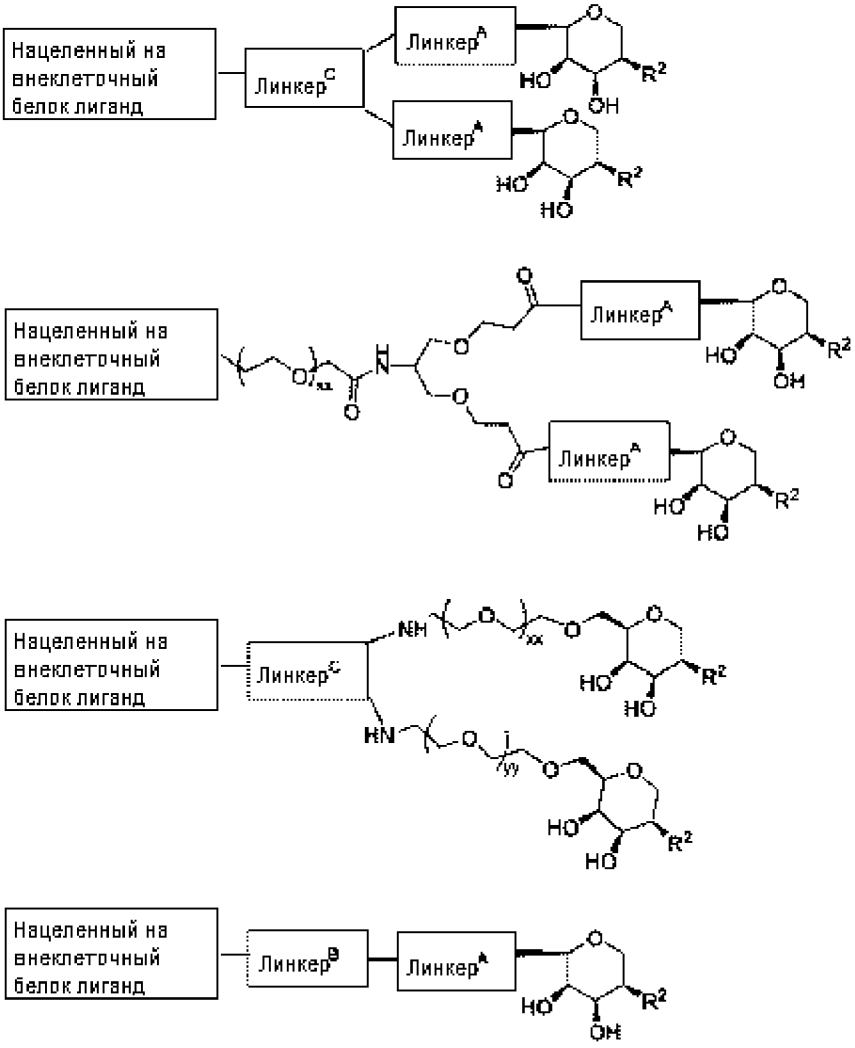


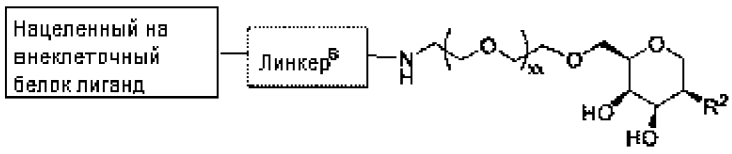
неограничивающие примеры ASGPR-связывающих соединений формулы II включают:





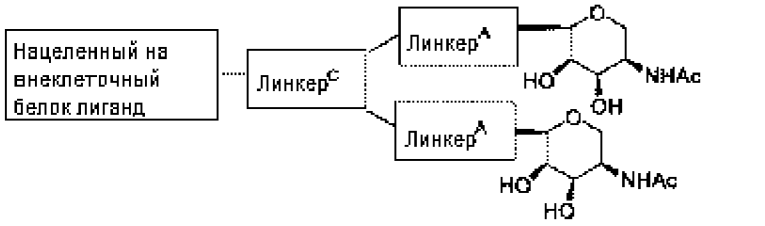
или их би- или три-замещенные версии или фармацевтически приемлемые соли, где термин "би-замена или "три-замена" относится к количеству дополнительных производных галактозы, присоединенных к линкерному функциональному фрагменту. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

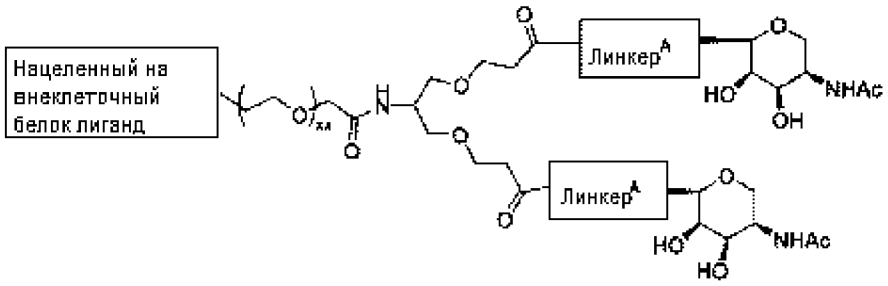


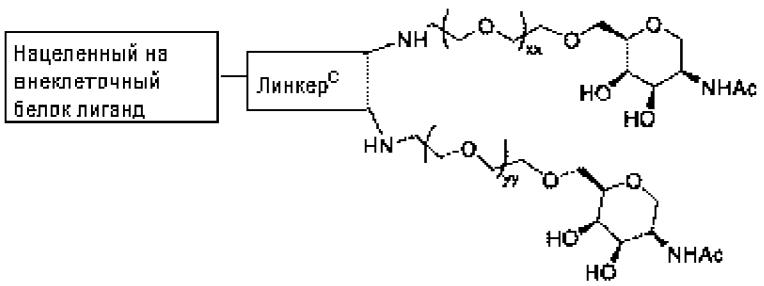


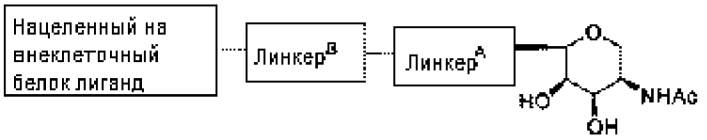
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и-NR^6-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

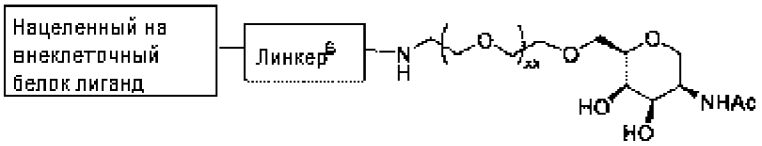
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

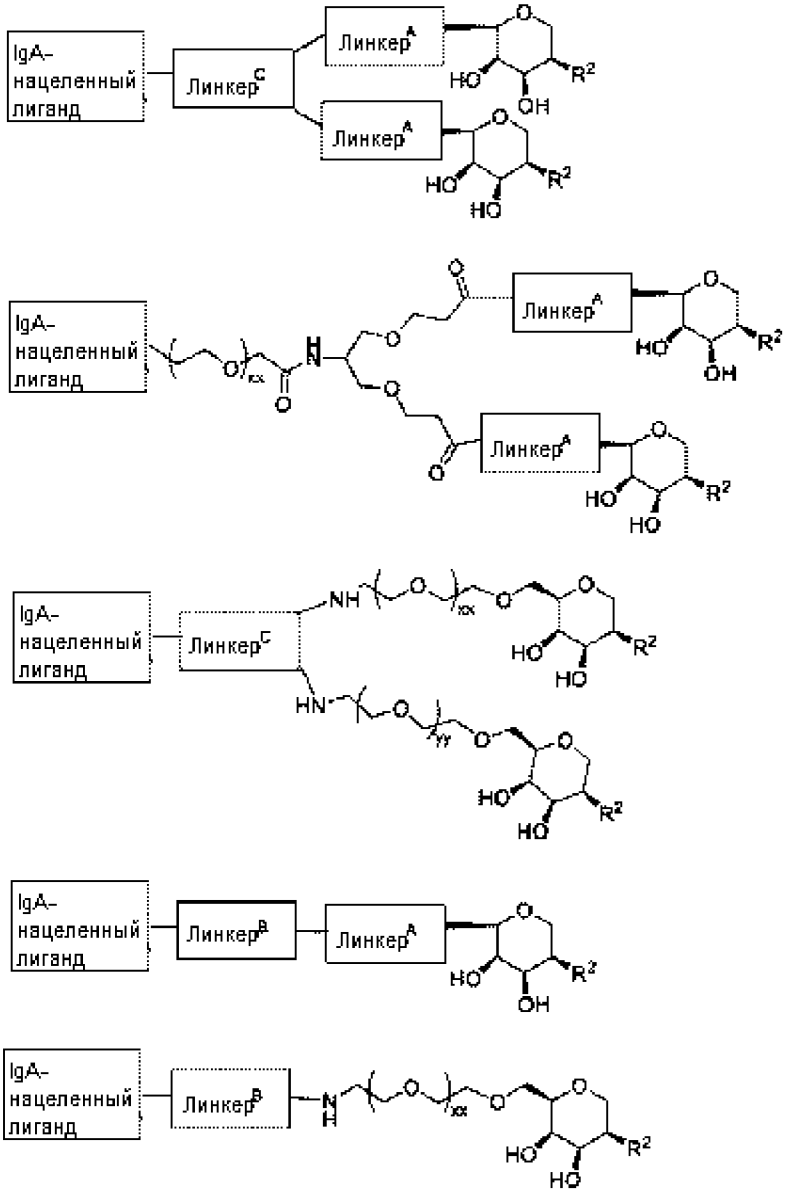






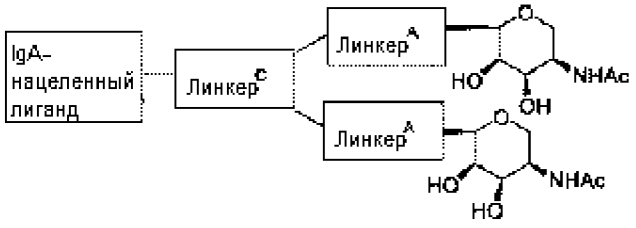


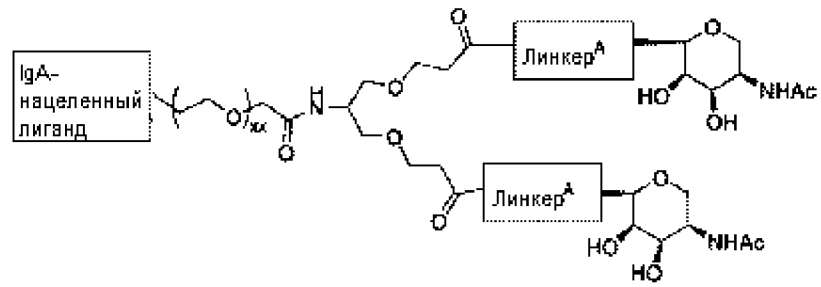


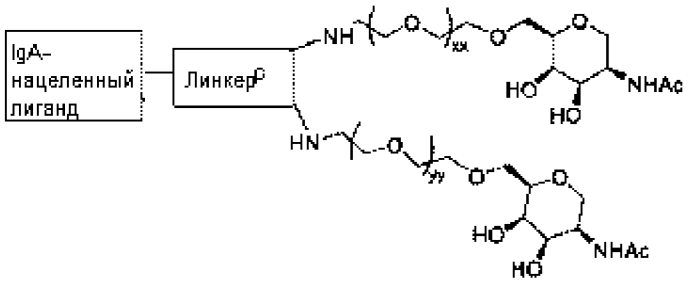


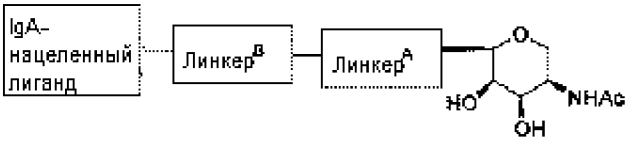
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и-NR^6-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

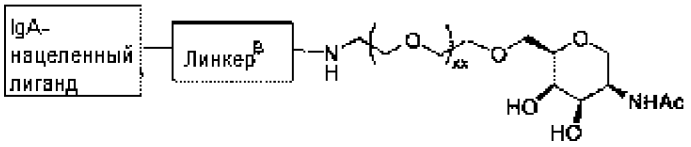
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

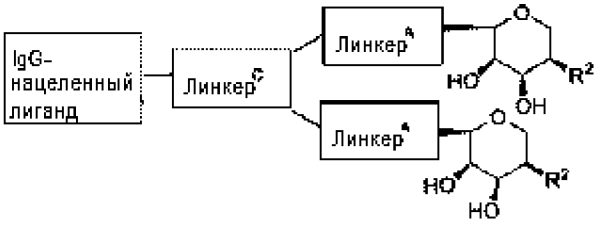


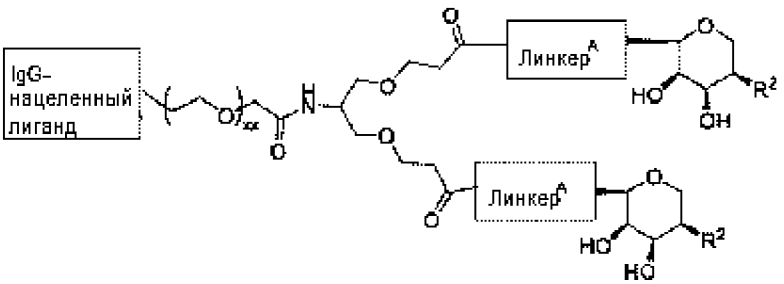

IgA-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A
NHAc
NHAc

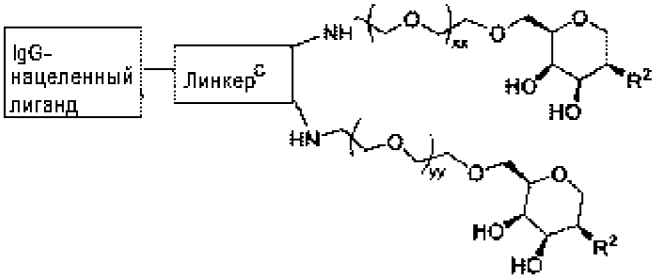

IgA-нацеленный лиганд
Линкер^D
NH
HN
NHAc
NHAc

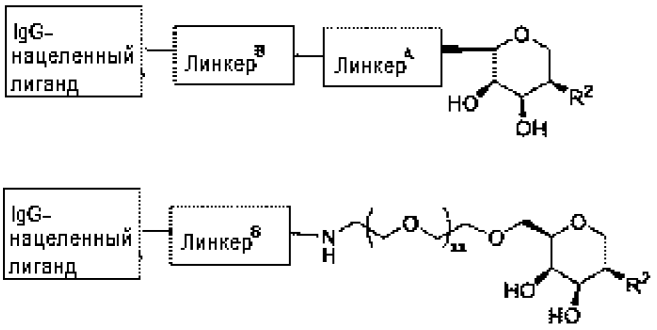

IgA-нацеленный лиганд
Линкер^B
Линкер^A
NHAc


IgA-нацеленный лиганд
Линкер^B
NHAc


IgG-нацеленный лиганд
Линкер^C
Линкер^A
Линкер^A
R2
R2

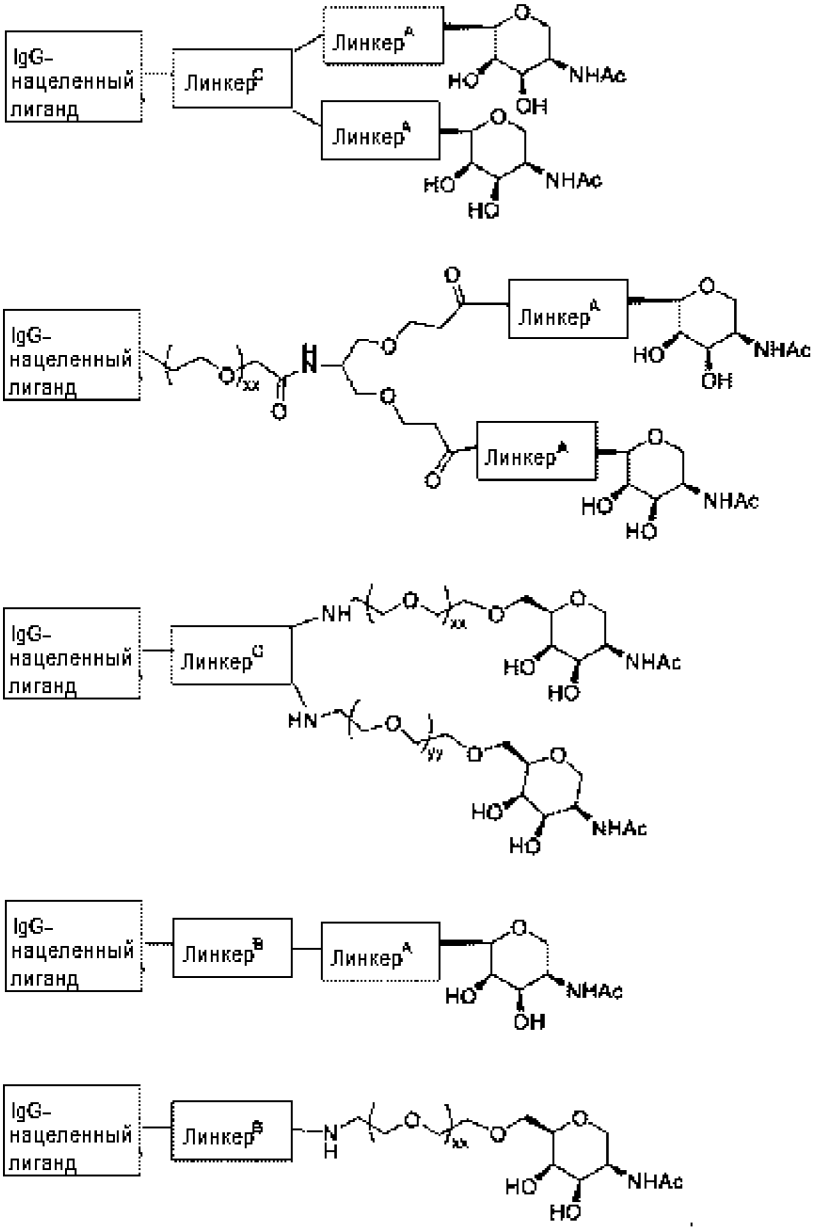

IgG-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A
R2
R2

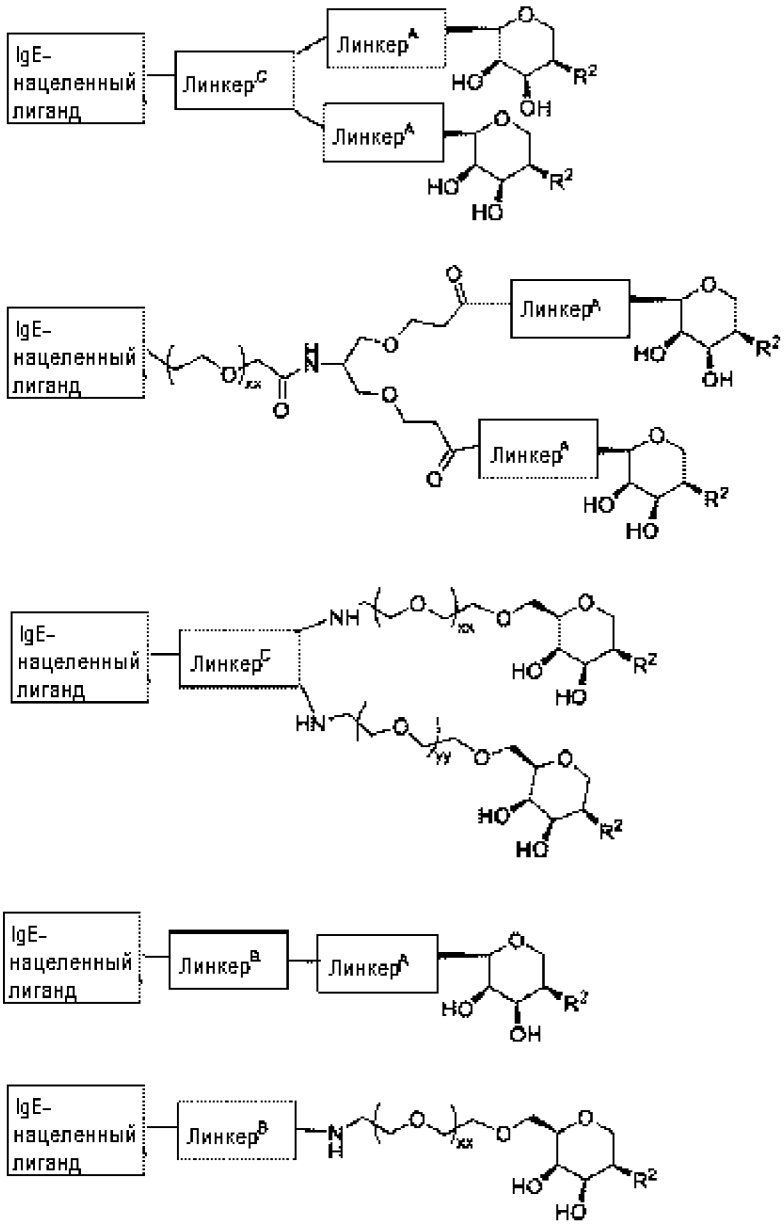

IgG-нацеленный лиганд
Линкер^C
NH
HN
R2
R2



где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и-NR^6-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

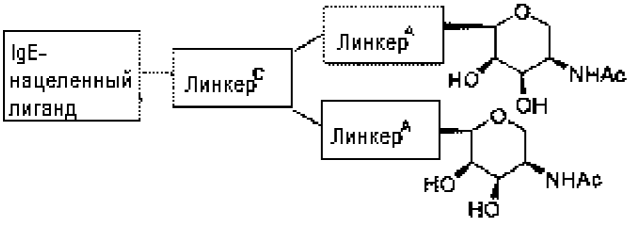
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

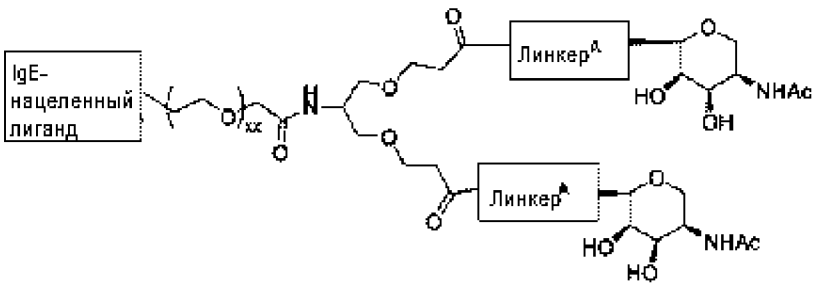


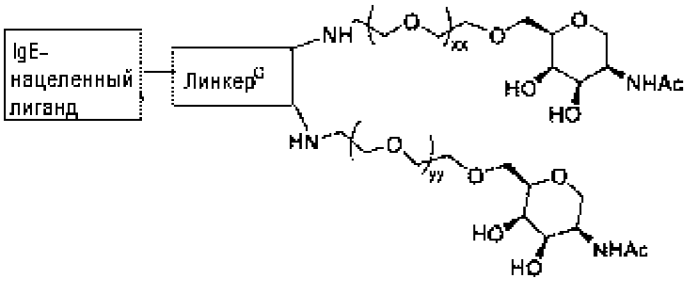


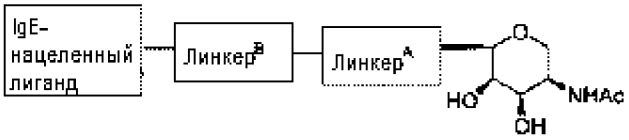
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и-NR^6-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

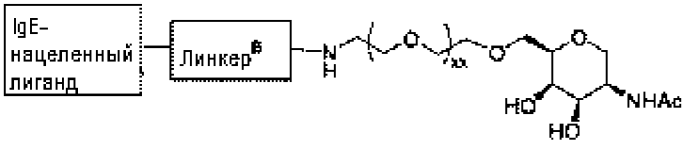
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

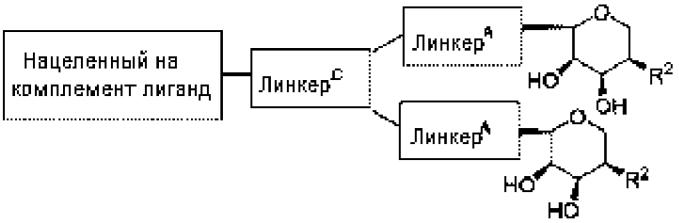


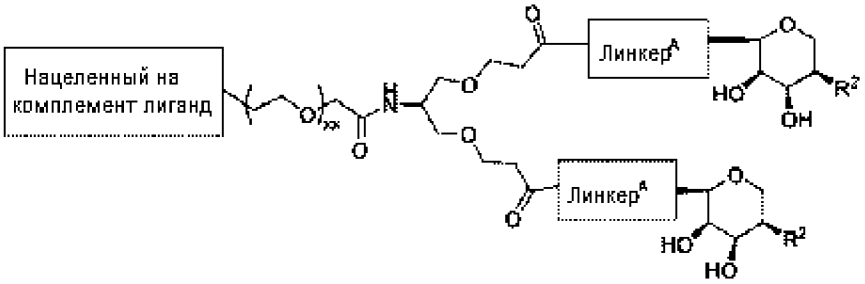

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A
NHAc
NHAc

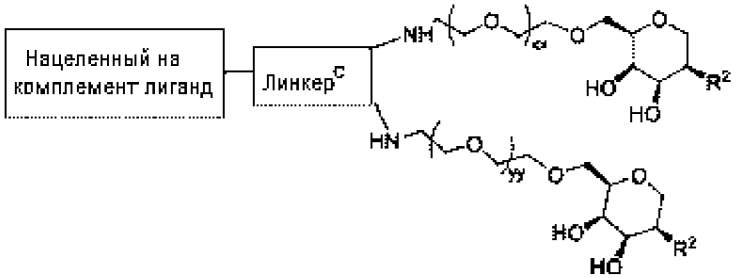

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^C
NH
HN
NHAc
NHAc

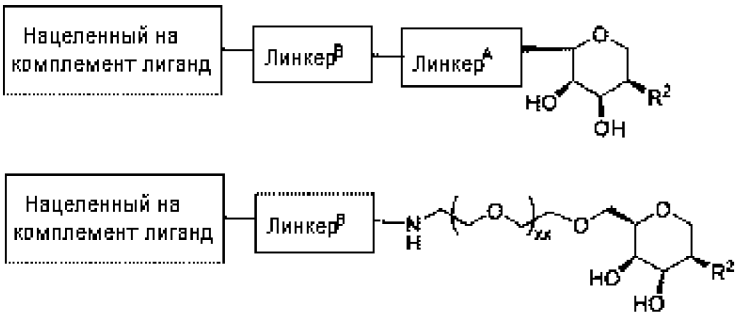

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^B
Линкер^A
NHAc


IgE-нацеленный лиганд
Линкер^B
NHAc


Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^C
Линкер^A
Линкер^A
R^2
R^2

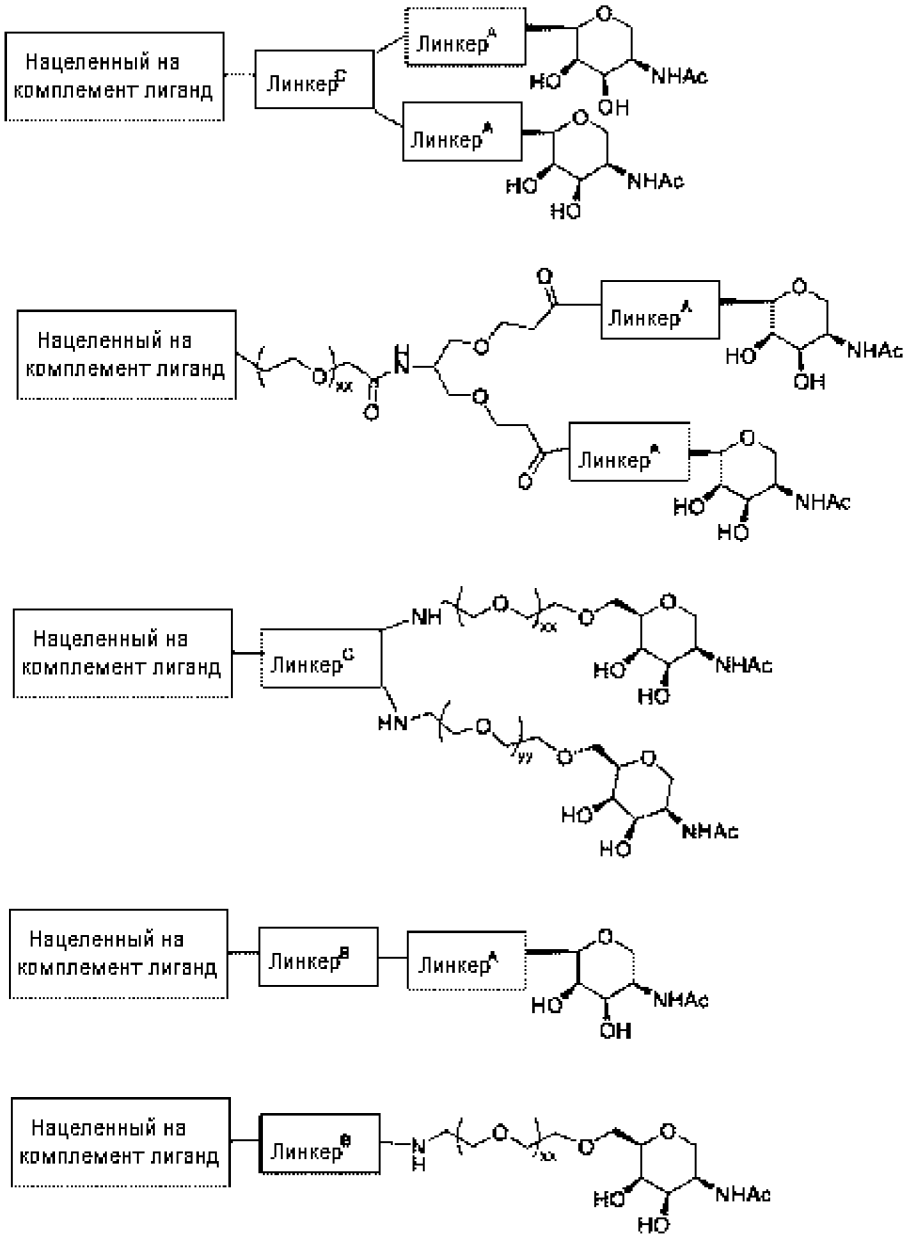

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^A
Линкер^A
R^2
R^2

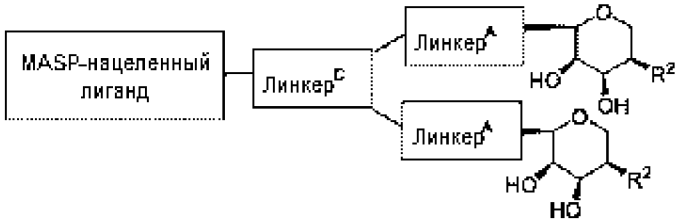

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^C
NH
HN
R^2
R^2

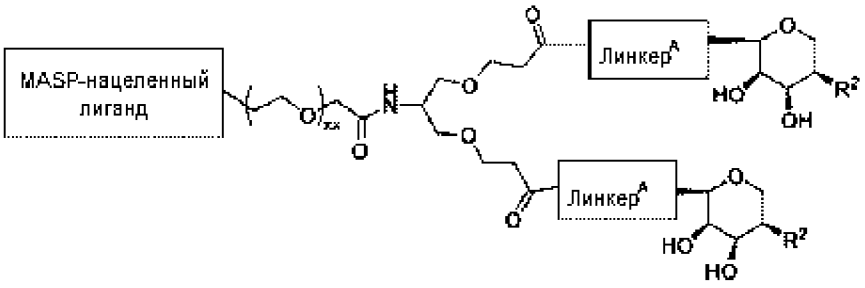


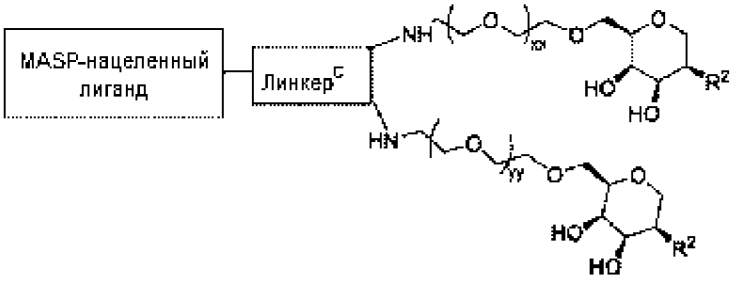
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и-NR^6-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

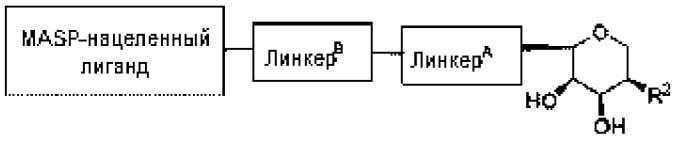
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

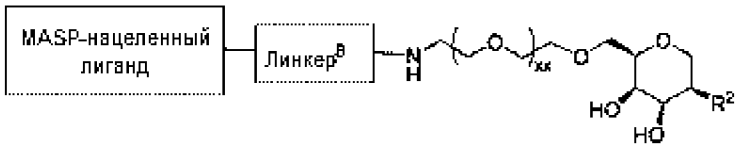






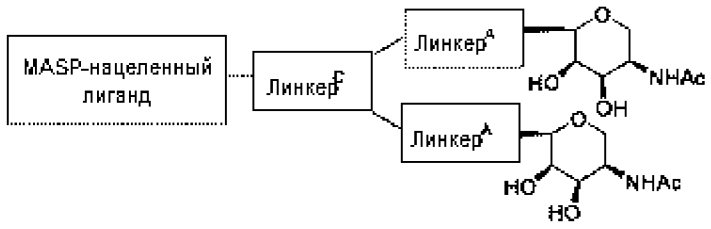


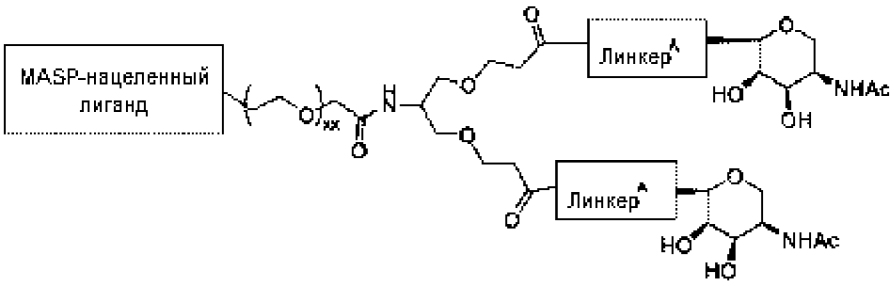


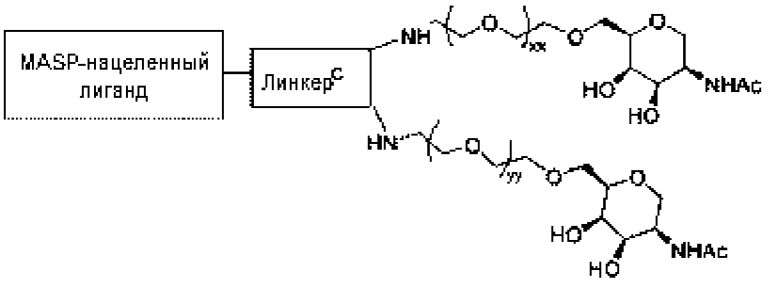


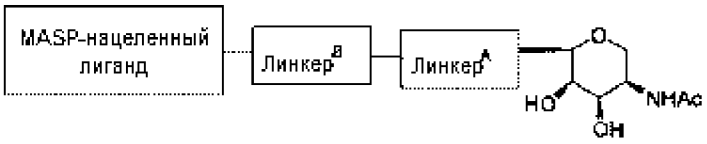
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

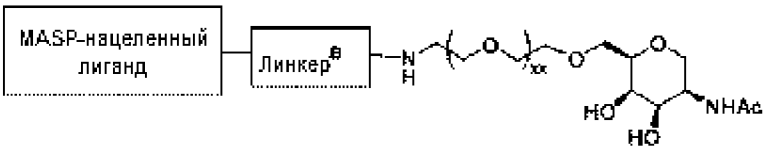
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

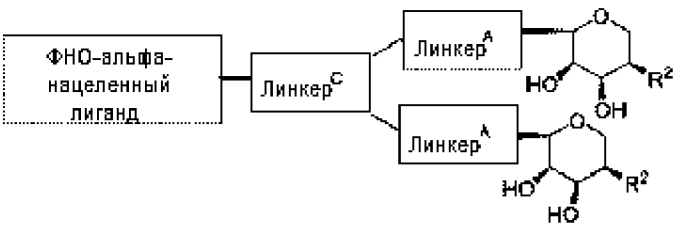


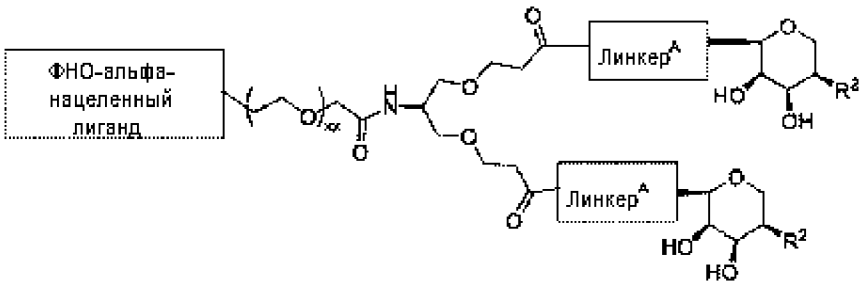

MASP-нацеленный лиганд
Линкер A
NHAc
HO
OH
Линкер A
NHAc
HO
HO

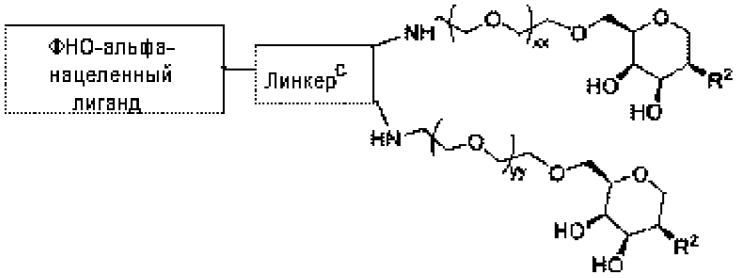

MASP-нацеленный лиганд
Линкер C
NH
HN
NHAc
HO
HO
NHAc
HO
HO

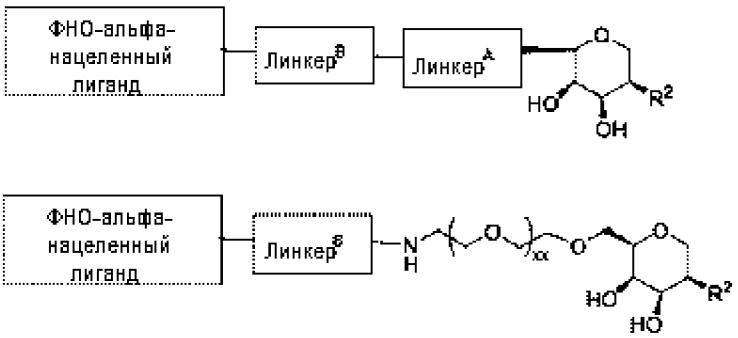

MASP-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A
NHAc
HO
OH


MASP-нацеленный лиганд
Линкер B
NH
NHAc
HO
HO


ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
R2
HO
OH
Линкер A
R2
HO
HO

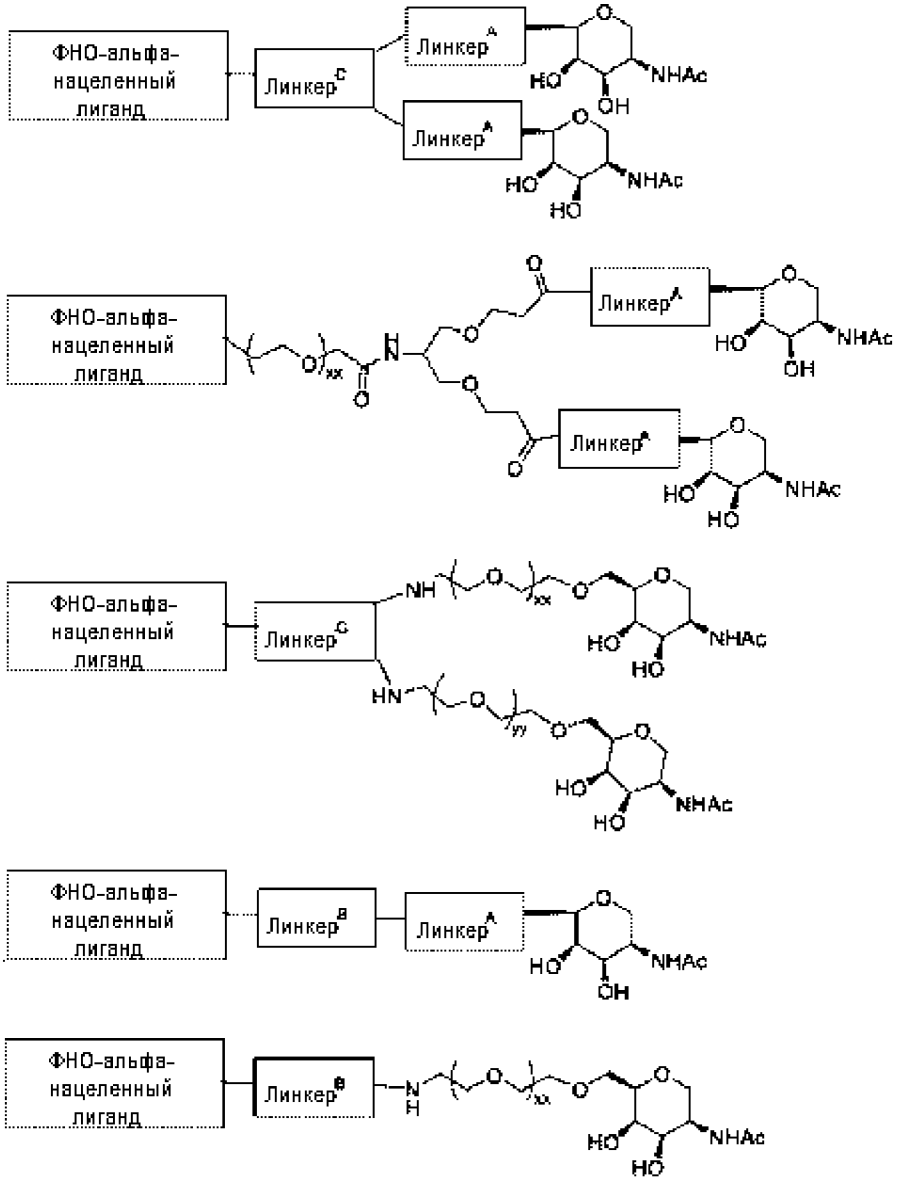

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер A
R2
HO
OH
Линкер A
R2
HO
HO

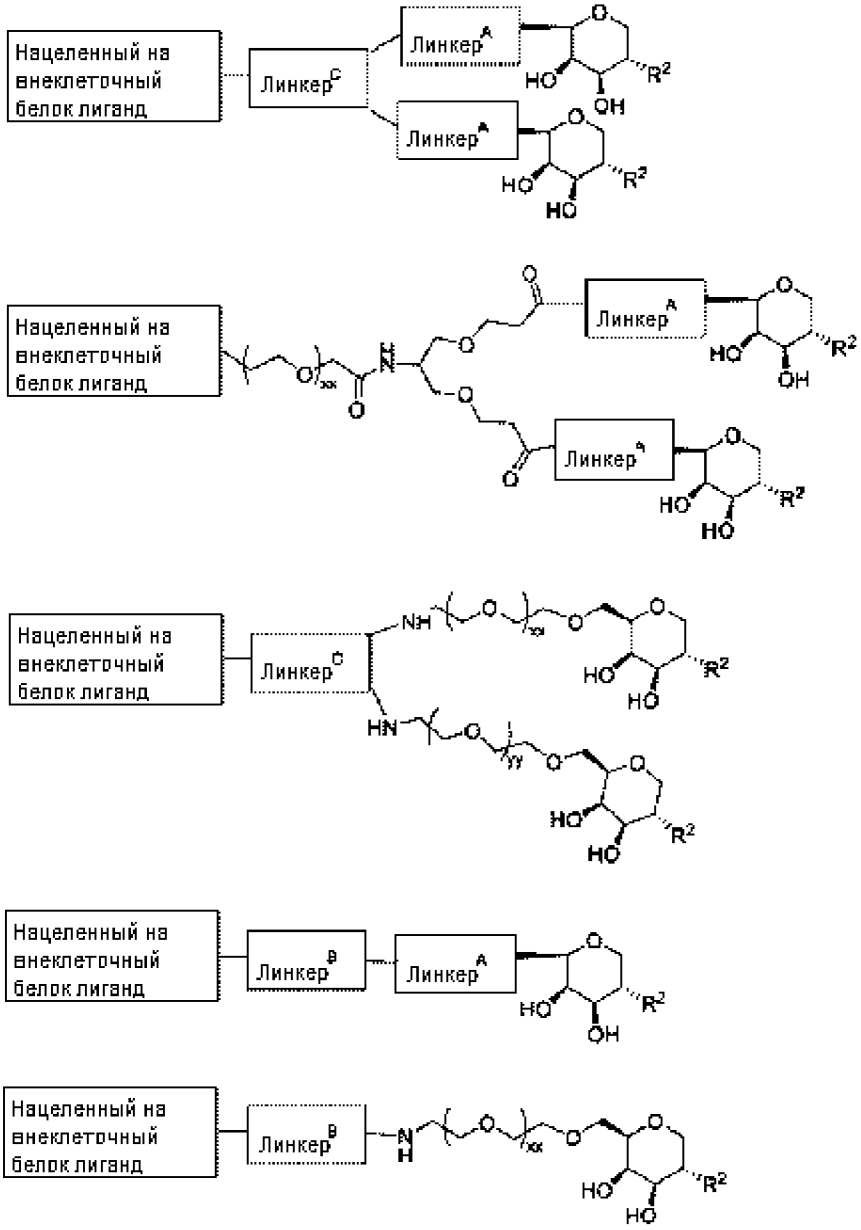

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер C
NH
HN
R2
HO
HO
R2
HO
HO



где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^3$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

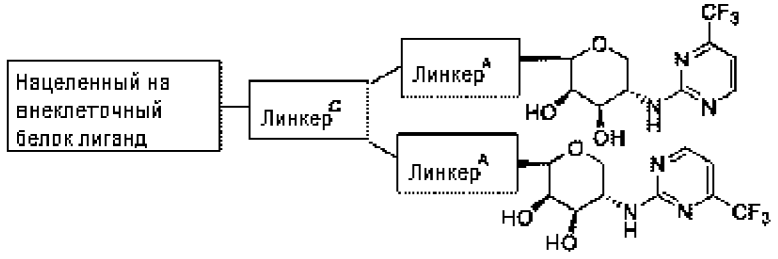
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

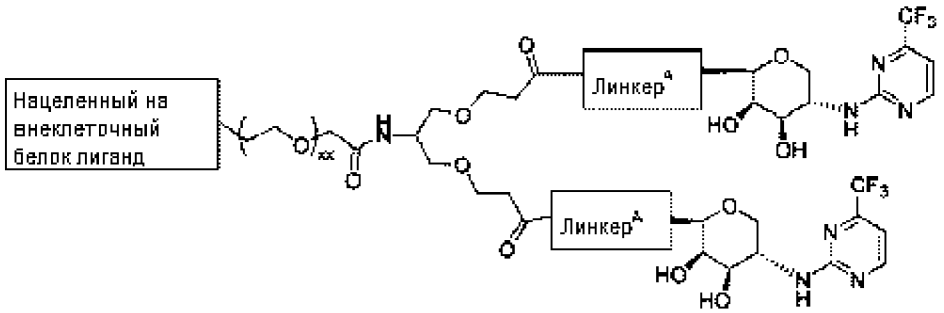


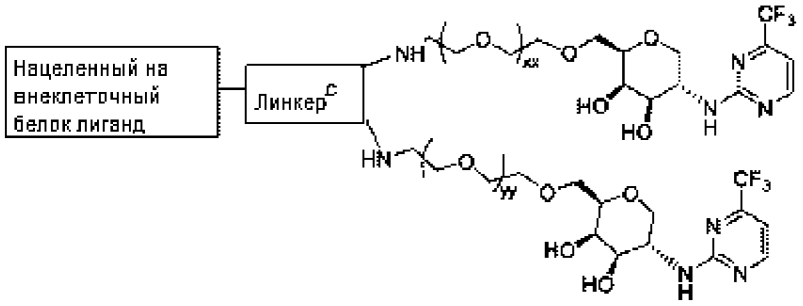


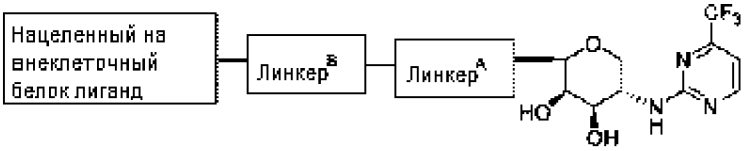
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

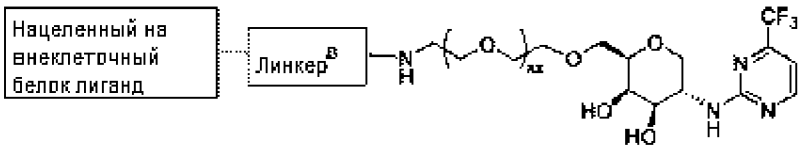
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

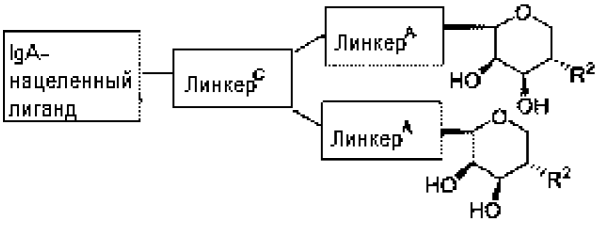


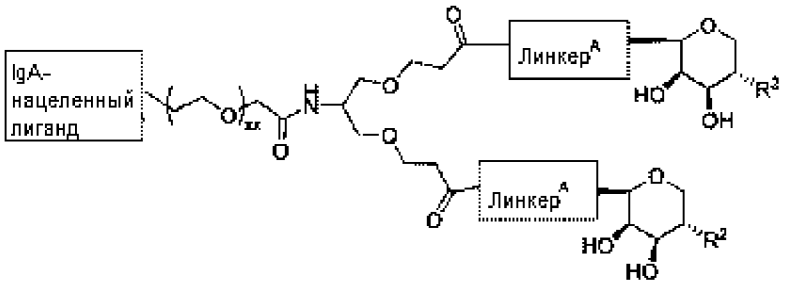

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A
Линкер A

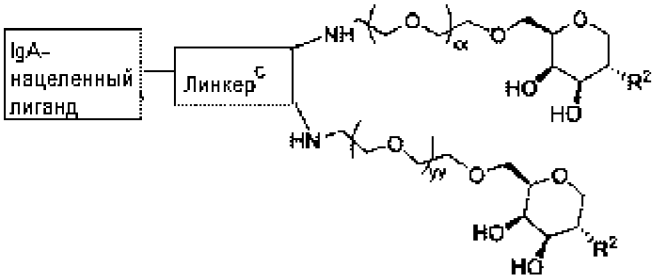

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C

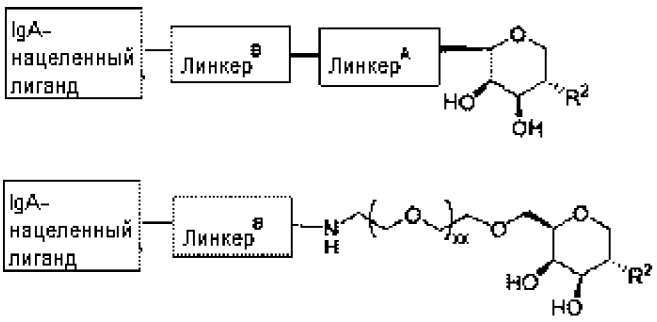

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Линкер A


Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B


IgA-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

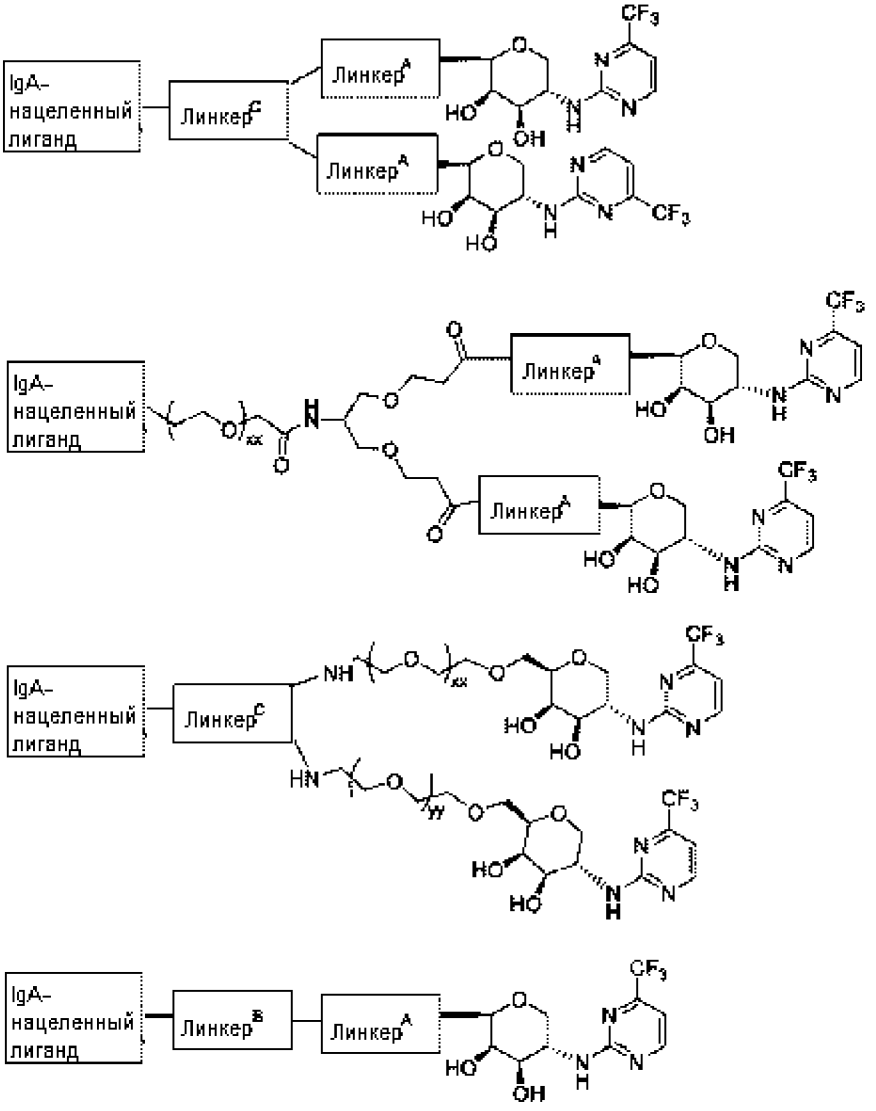

IgA-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

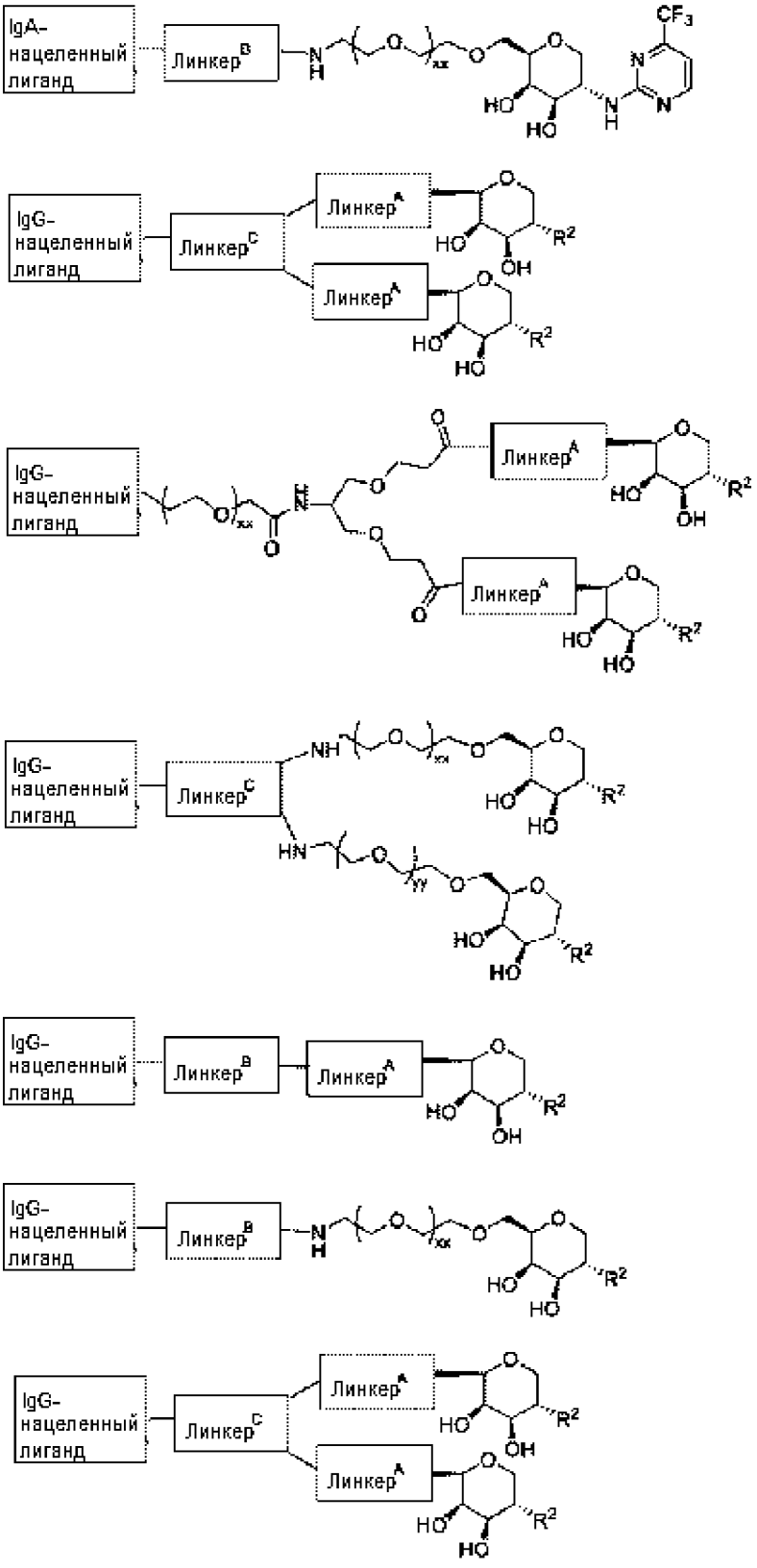

IgA-нацеленный лиганд
Линкер C

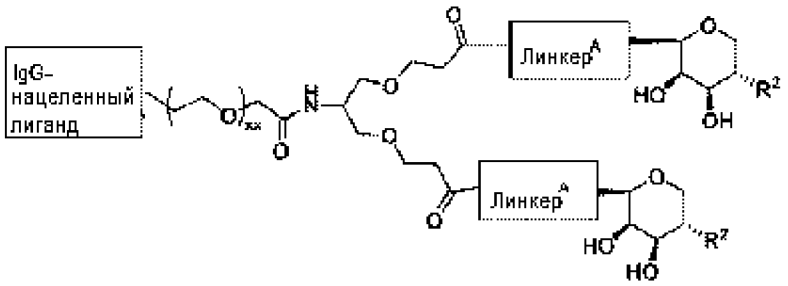


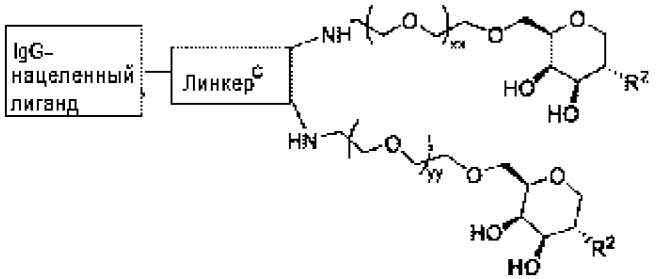
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^bCOR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

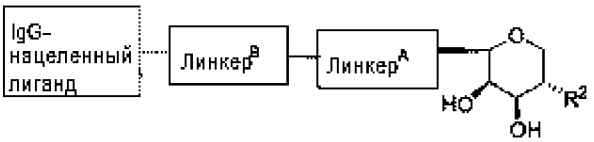
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

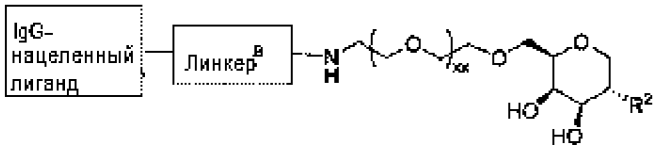



IgA-нацеленный лиганд
Линкер B
IgG-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
IgG-нацеленный лиганд
Линкер A
IgG-нацеленный лиганд
Линкер C
IgG-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A
IgG-нацеленный лиганд
Линкер B
IgG-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A



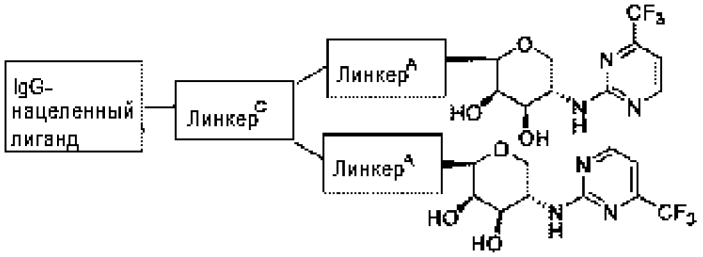


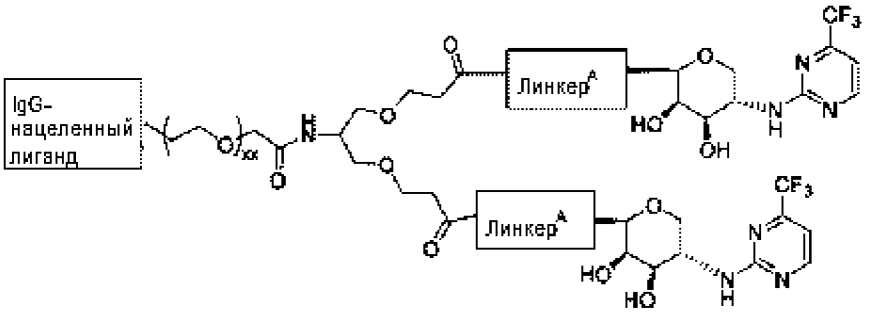


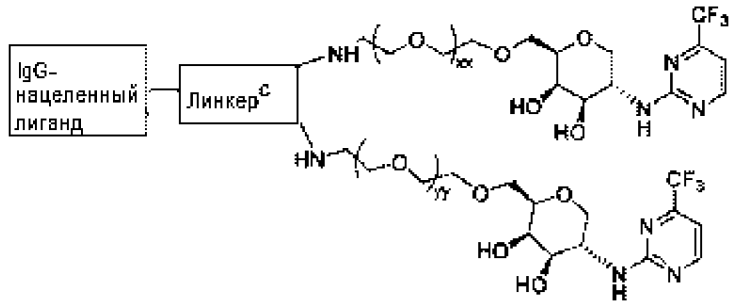


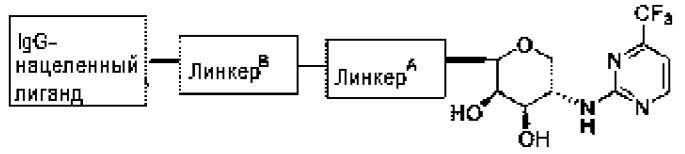
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

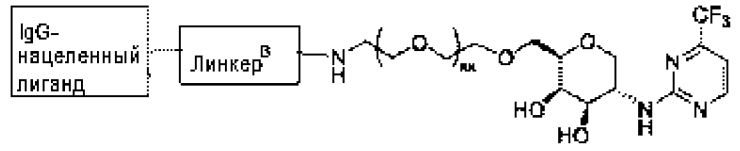
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

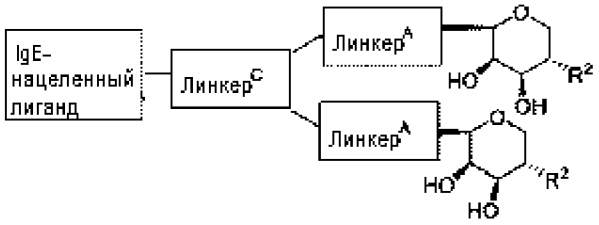


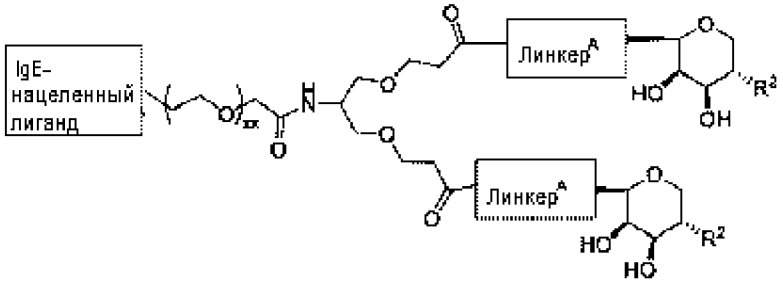


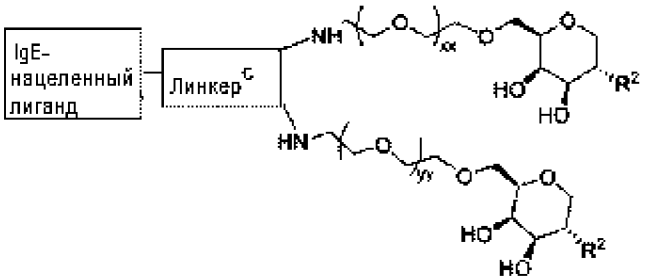

IgG-нацеленный лиганд
Линкер^C

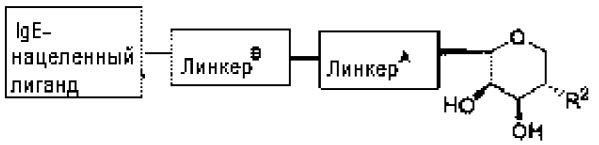

IgG-нацеленный лиганд
Линкер^B
Линкер^A

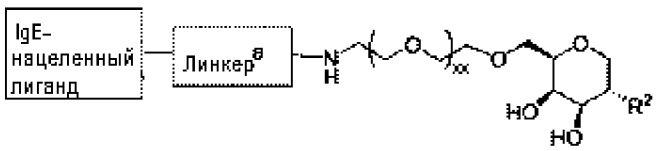

IgG-нацеленный лиганд
Линкер^B


IgE-нацеленный лиганд
Линкер^C
Линкер^A
Линкер^A


IgE-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A

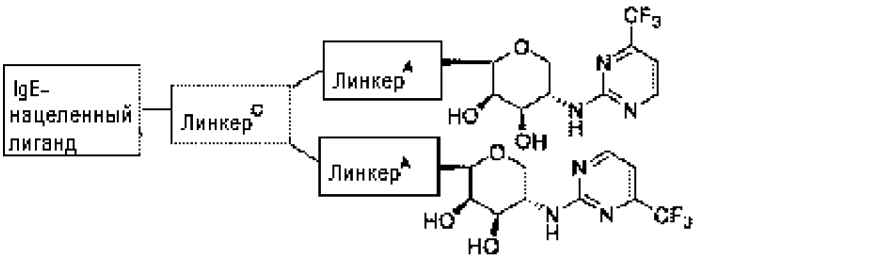

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^C

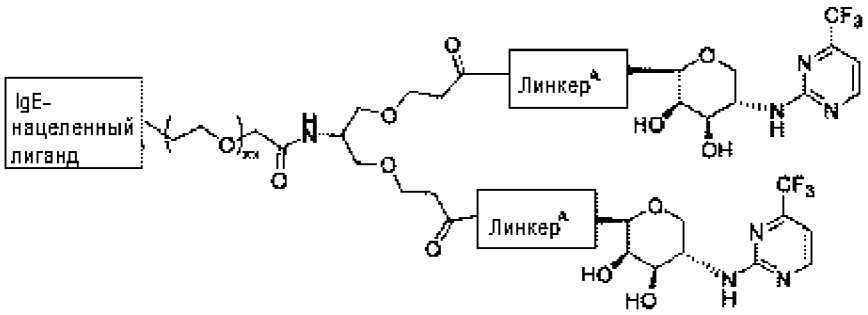

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^B
Линкер^A

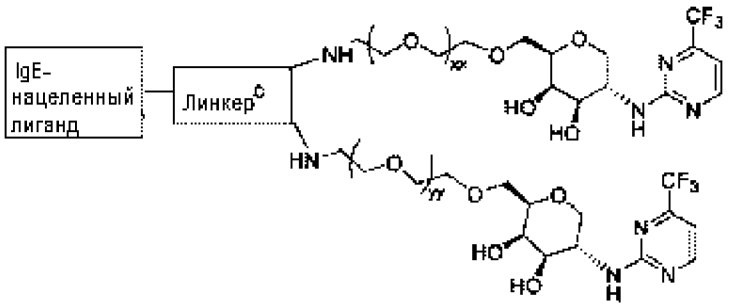

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^B

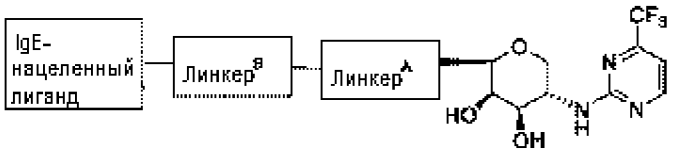
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

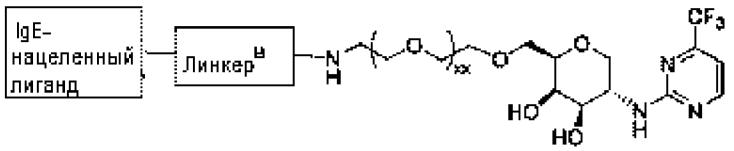
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

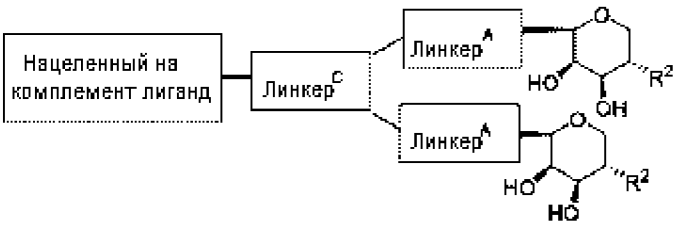


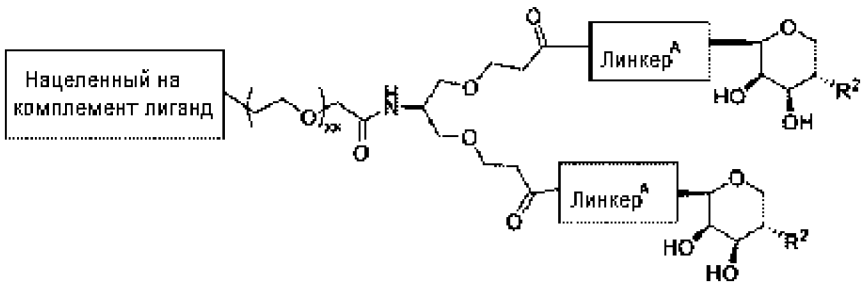


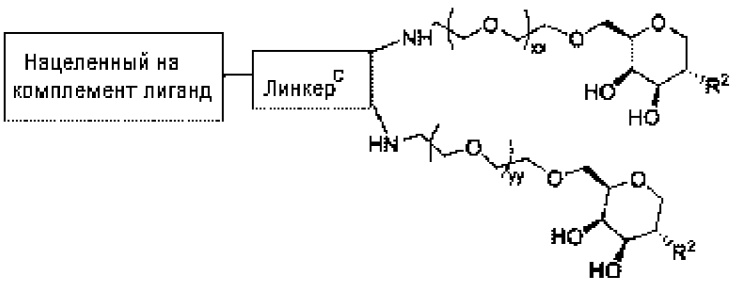


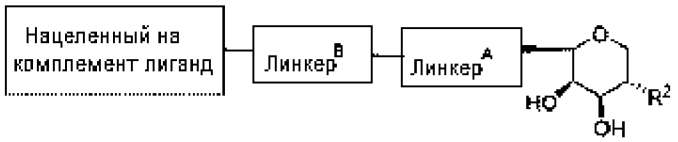


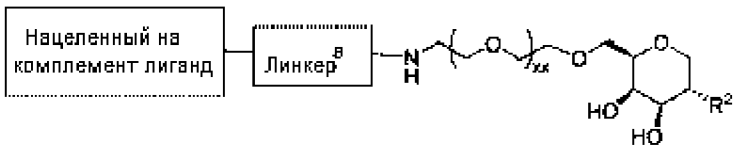






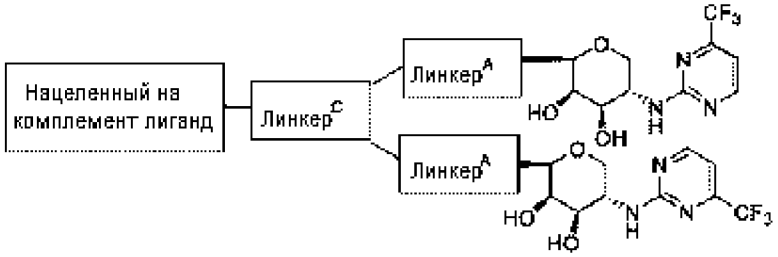


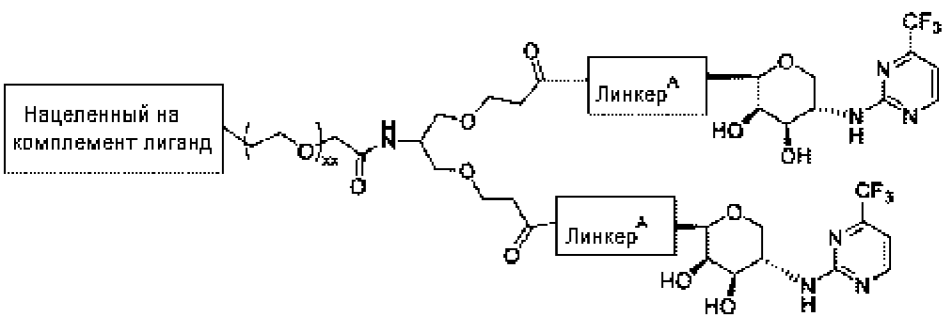


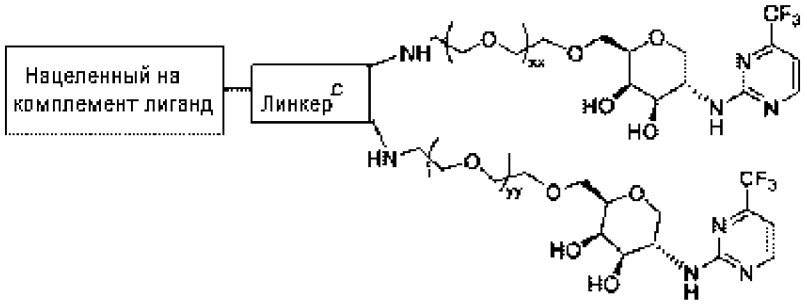


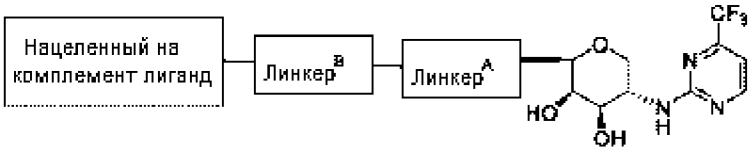
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

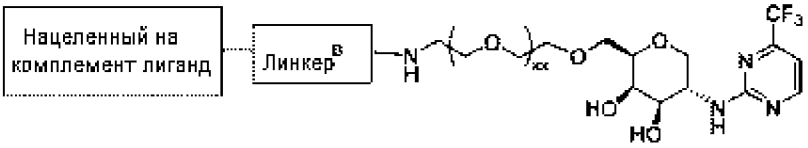
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

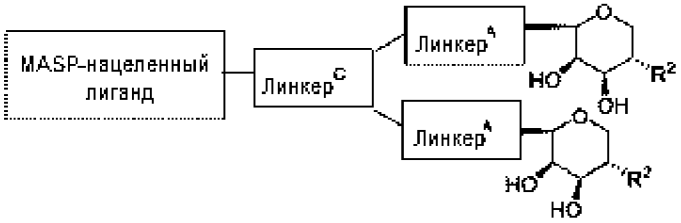


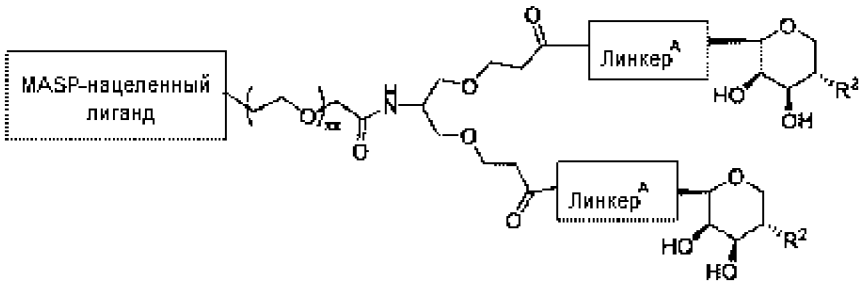


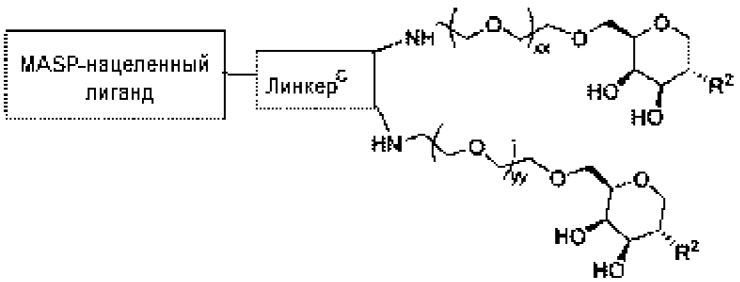

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер C

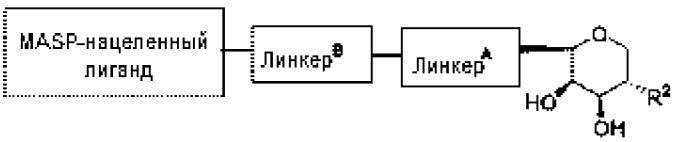

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер B
Линкер A

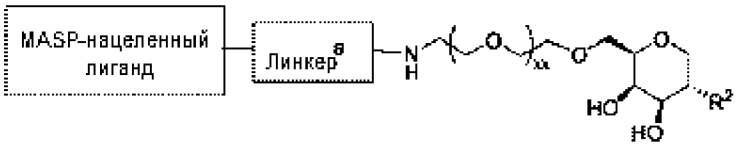

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер B


MASP-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A


MASP-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

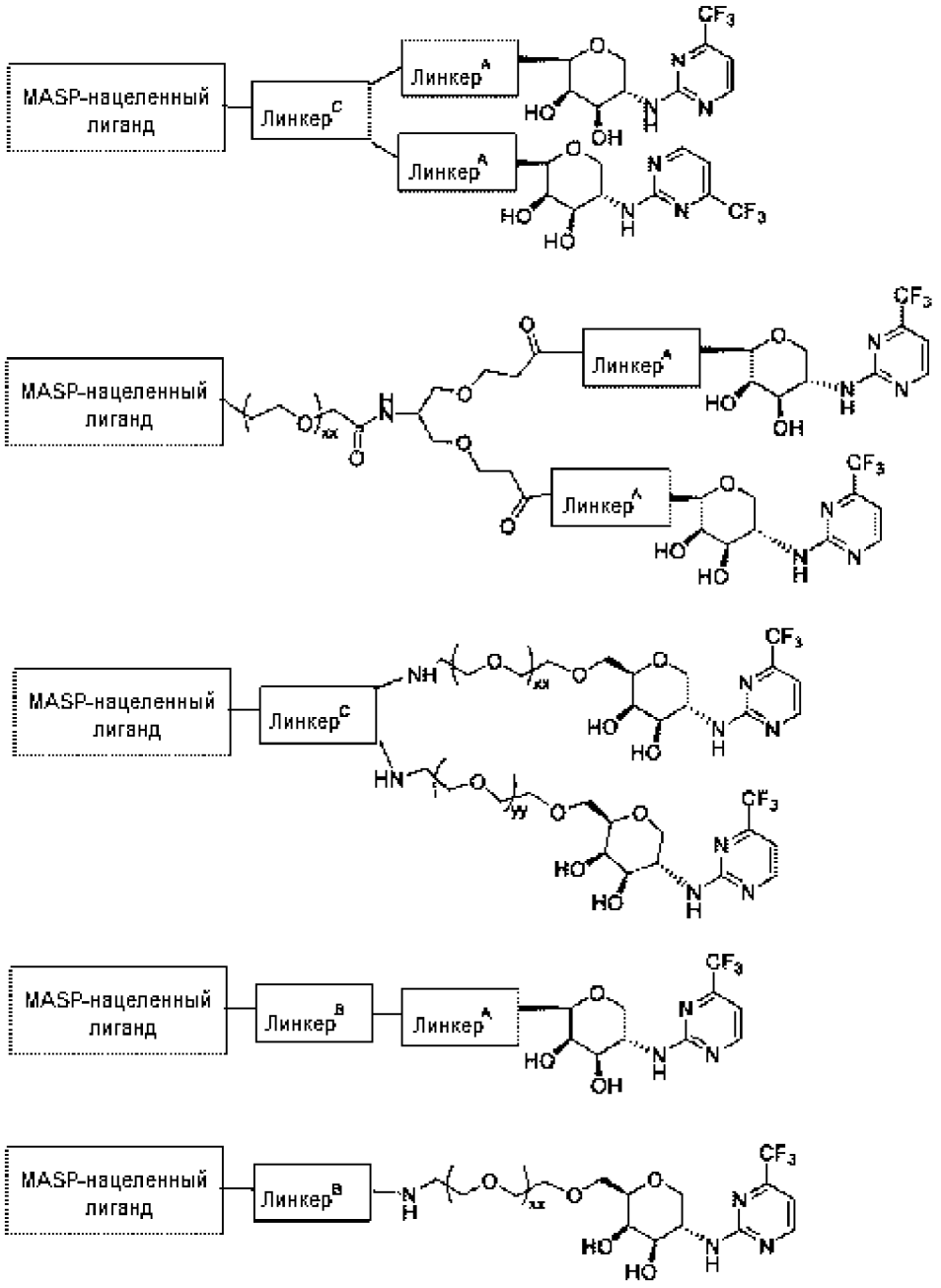

MASP-нацеленный лиганд
Линкер C

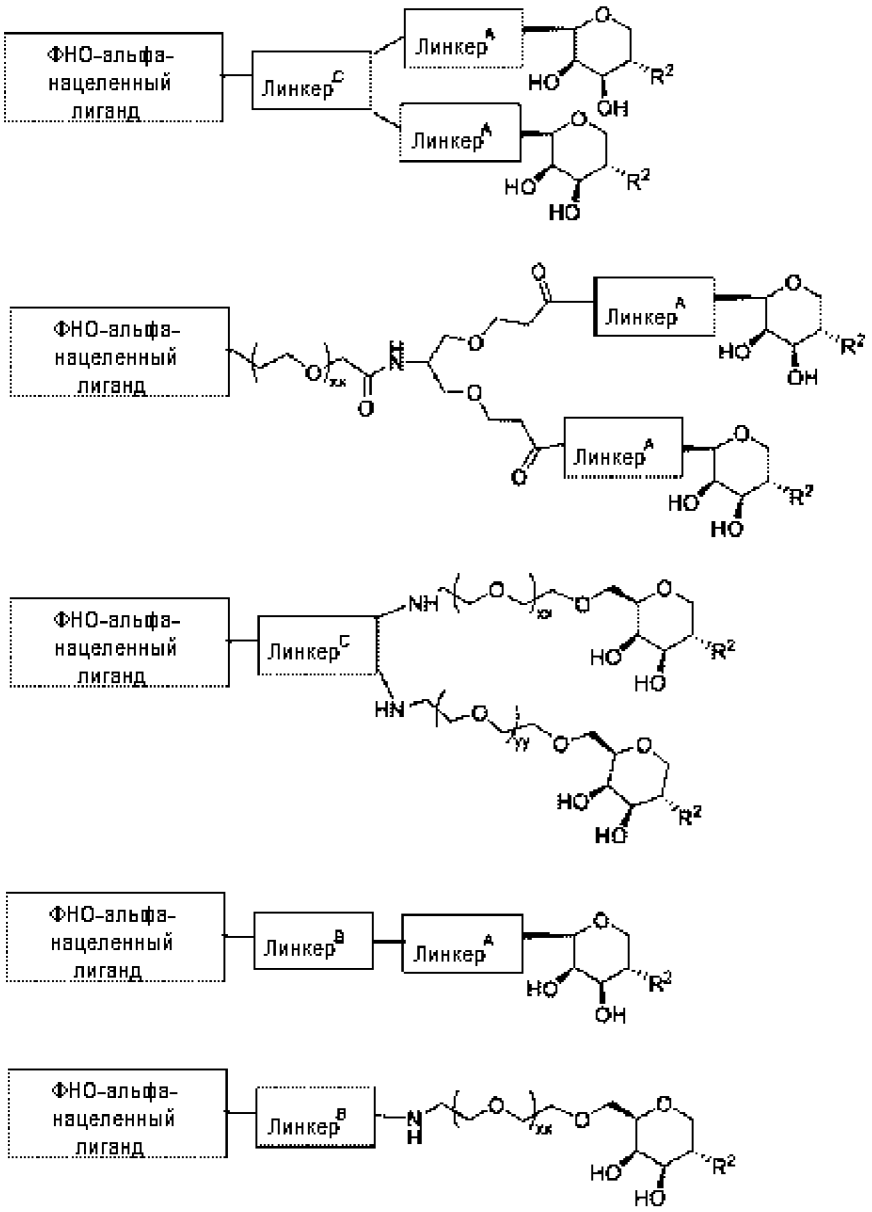

MASP-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A



где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарилп), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

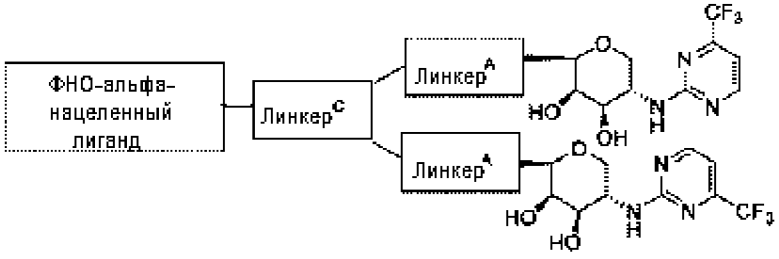
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

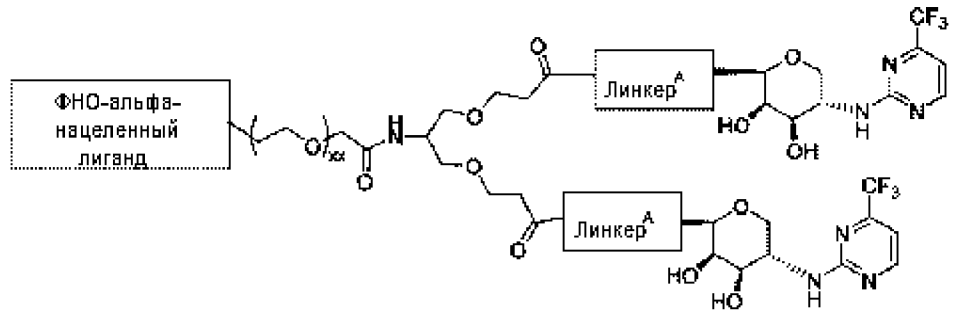


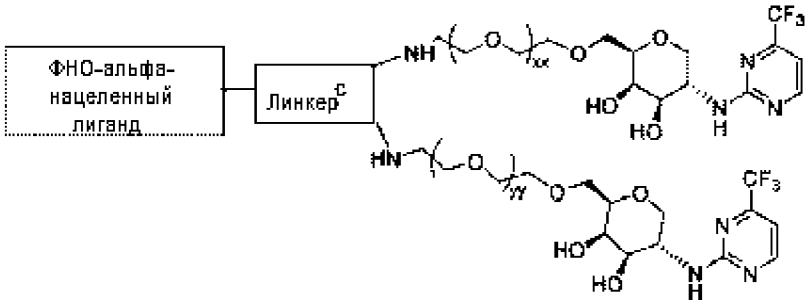


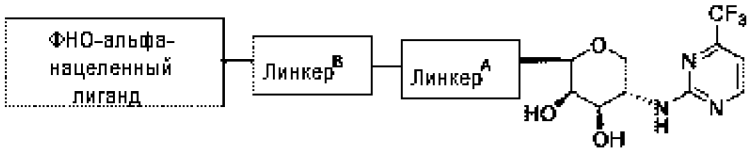
где в некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$-(5-членного гетероарила) и $-NR^6$-(6-членного гетероарила), каждая из групп R^2 необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как представлено в настоящем описании, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, галогеналкила или алкила.

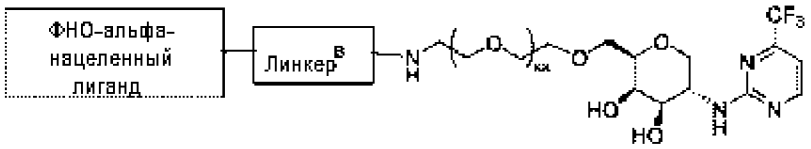
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из:

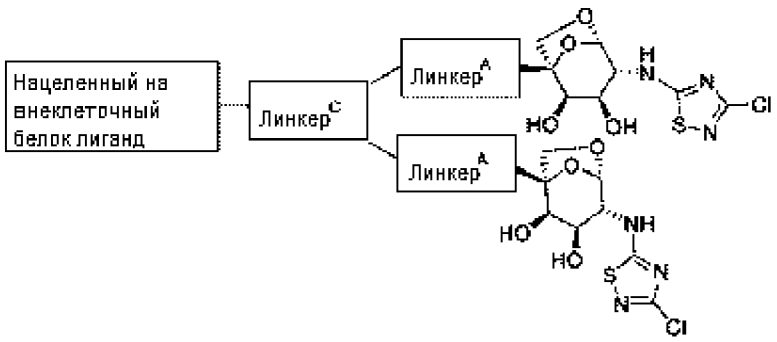


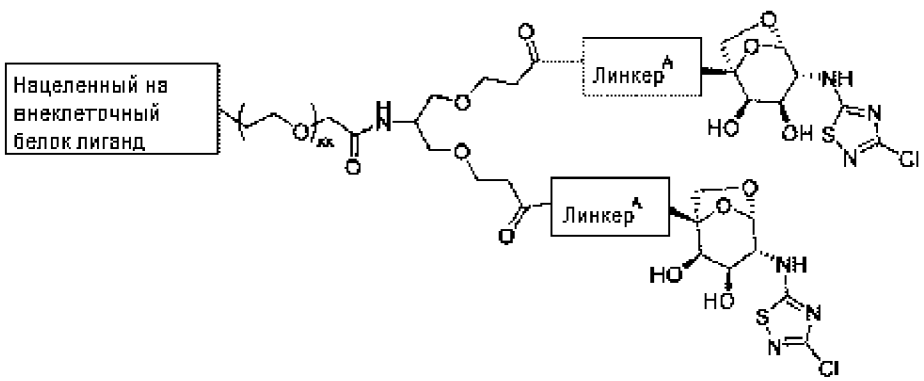

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

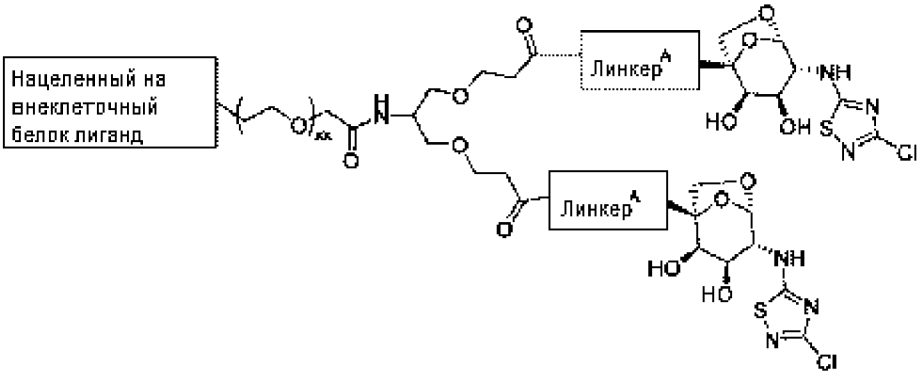

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер C

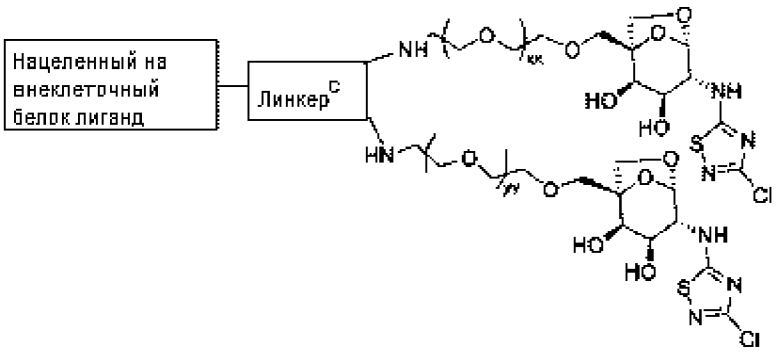

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A

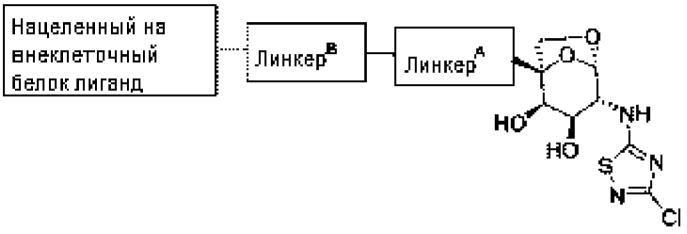

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер B

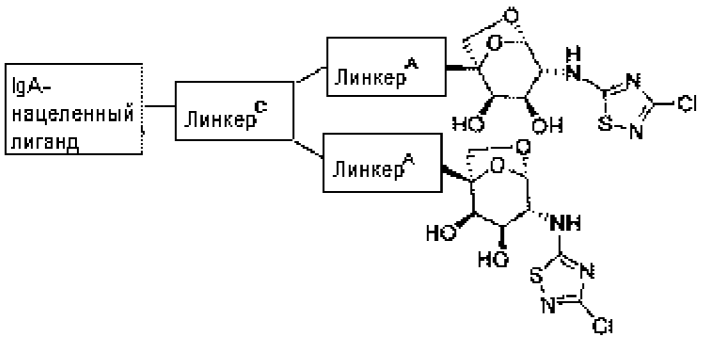

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

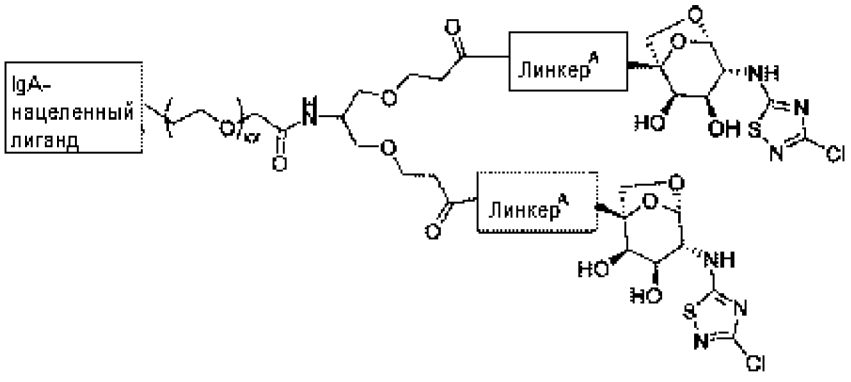

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A
Линкер A

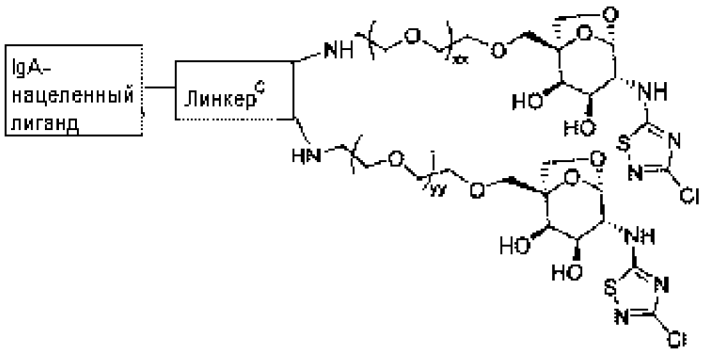

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер A
Линкер A

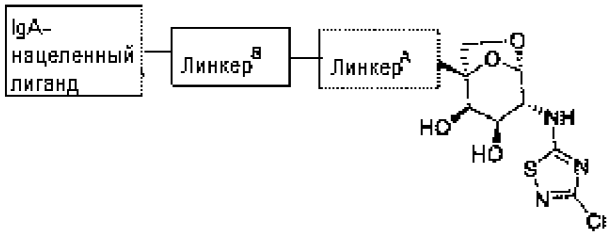

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер C

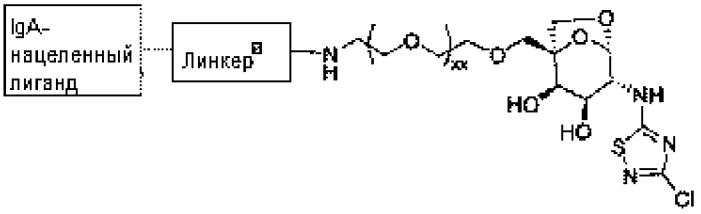

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер B
Линкер A

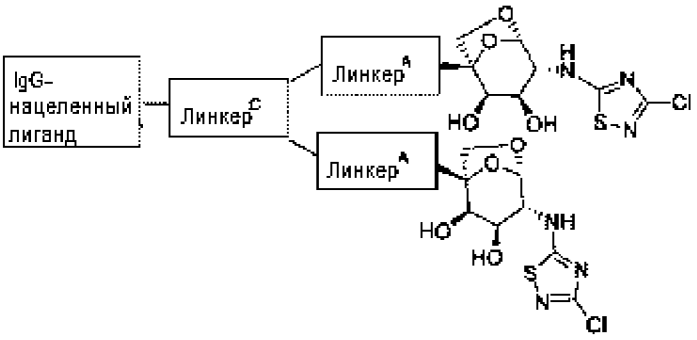

IgA-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

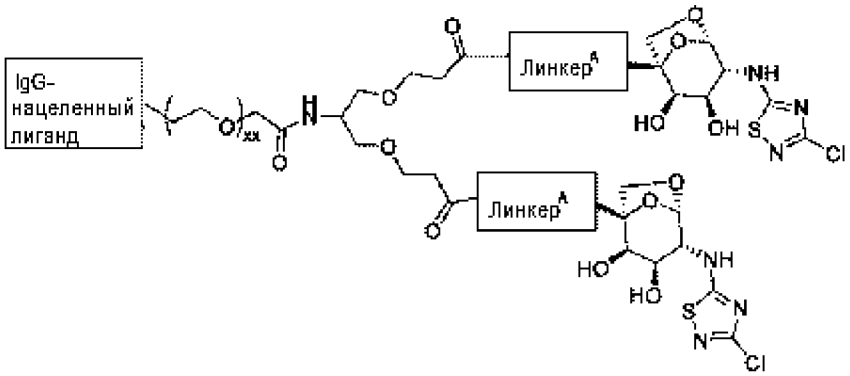

IgA-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

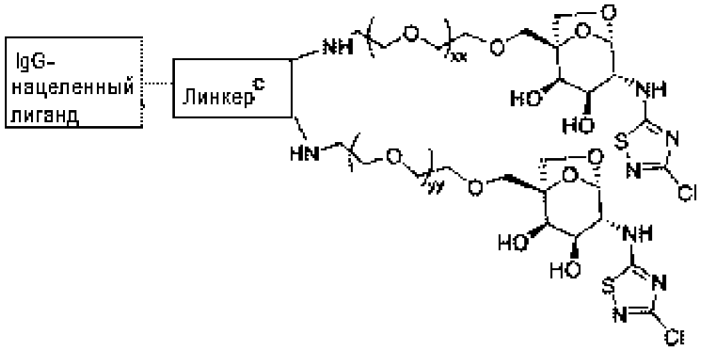

IgA-нацеленный лиганд
Линкер C

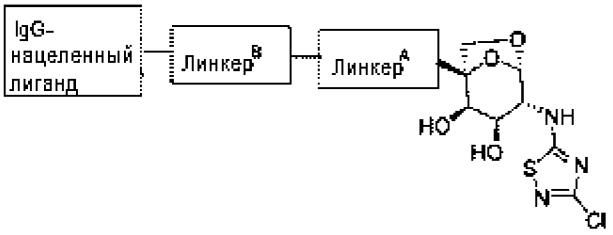

IgA-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A

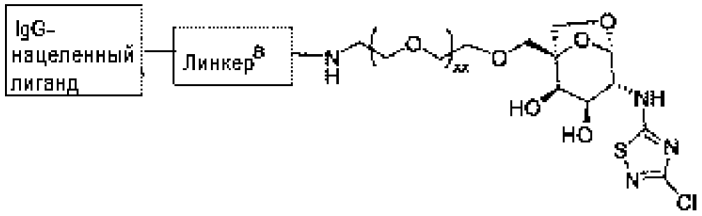

IgA-нацеленный лиганд
Линкер B

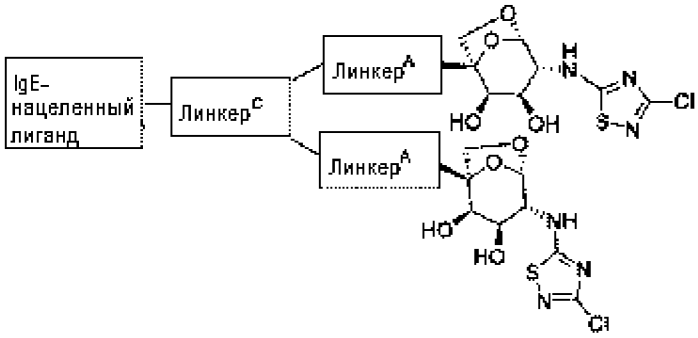

IgG-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

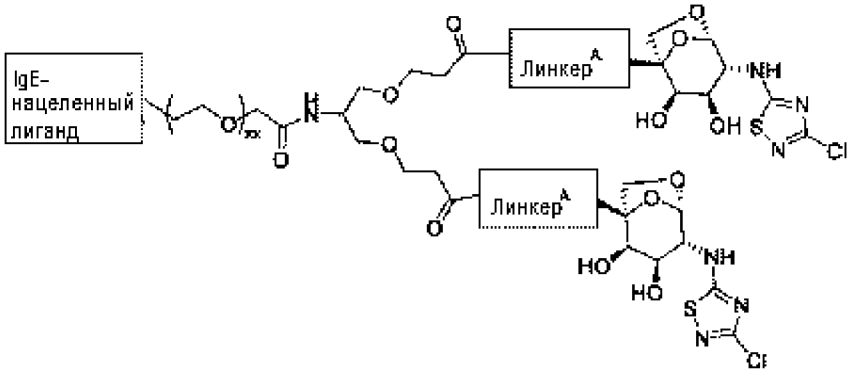

IgG-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

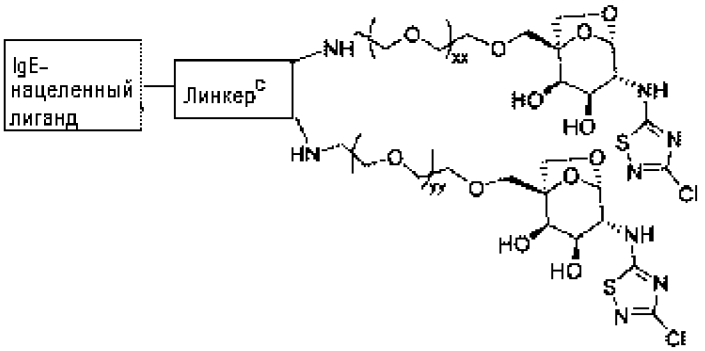

IgG-нацеленный лиганд
Линкер C

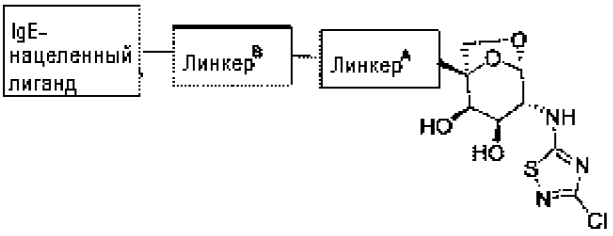

IgG-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A

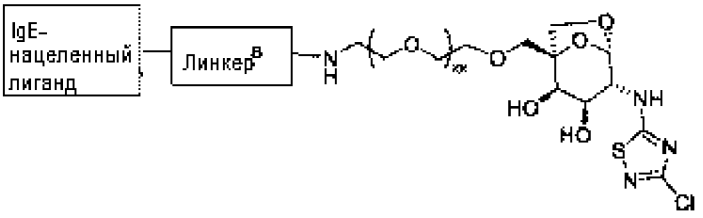

IgG-нацеленный лиганд
Линкер B

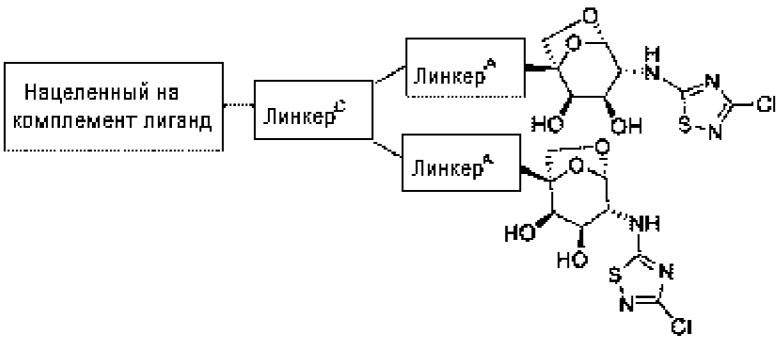

IgE-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

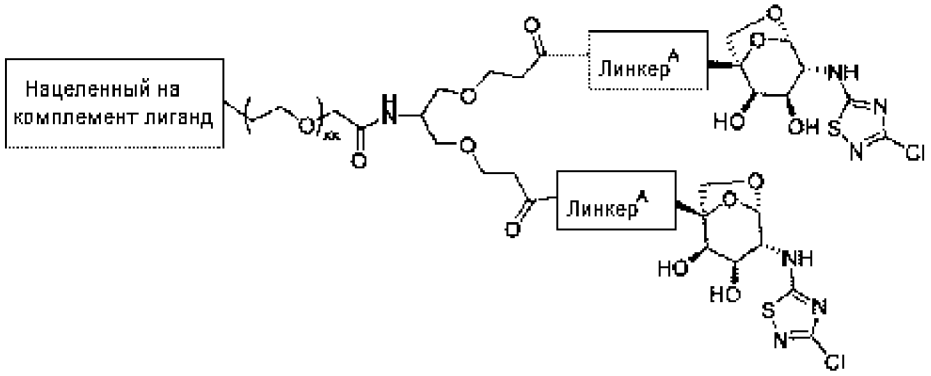

IgE-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

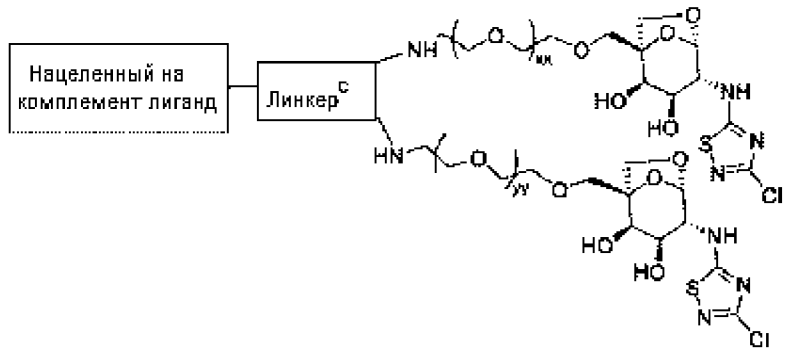

IgE-нацеленный лиганд
Линкер C

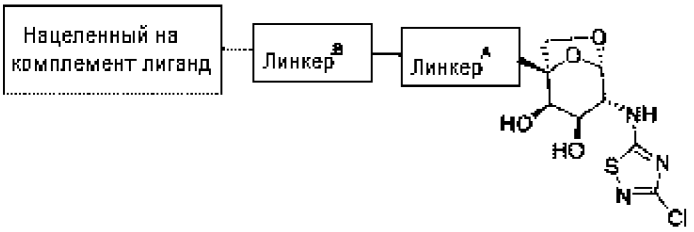

IgE-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A

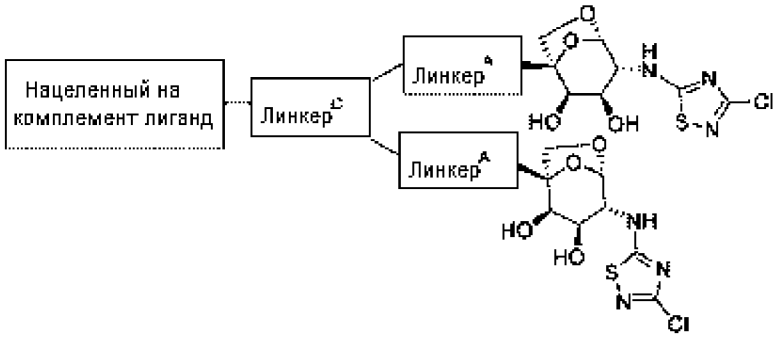

IgE-нацеленный лиганд
Линкер B

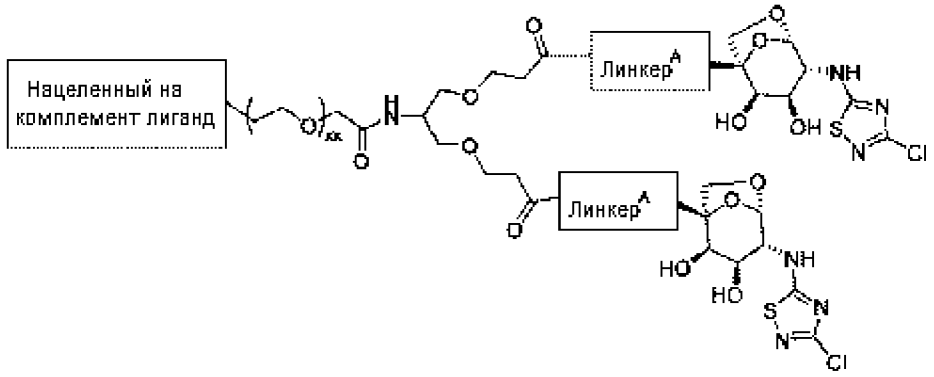

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

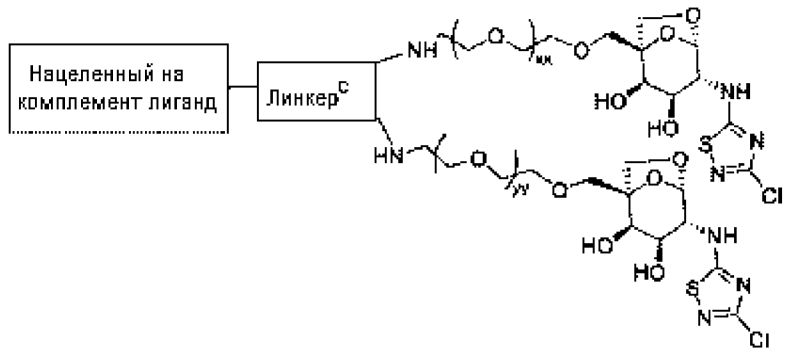

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер A
Линкер A

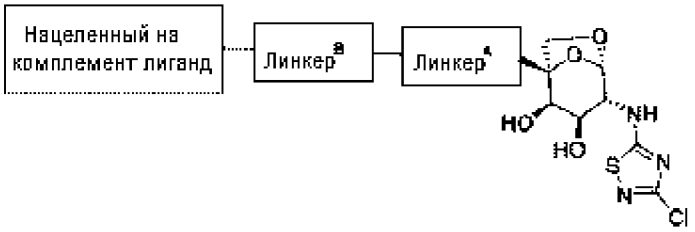

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер C

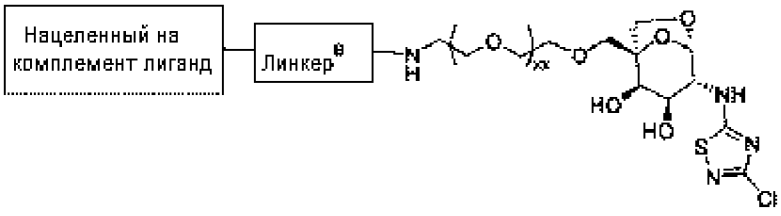

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер B
Линкер A

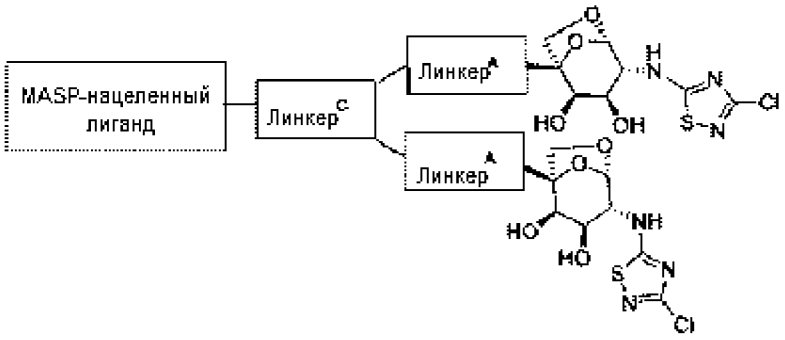

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

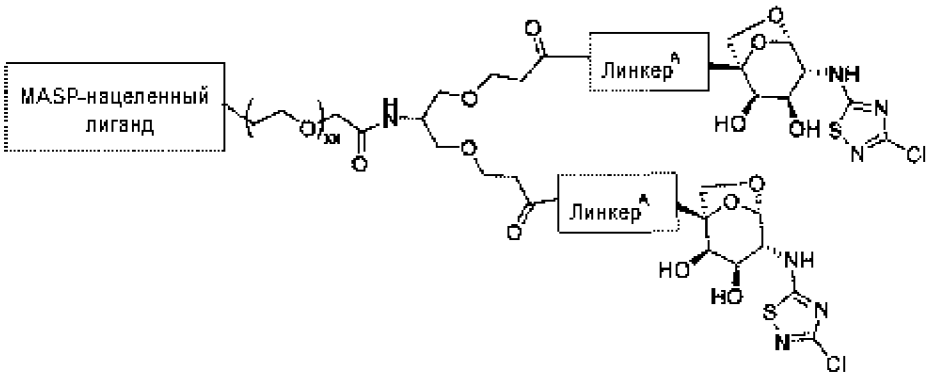

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер A
Линкер A

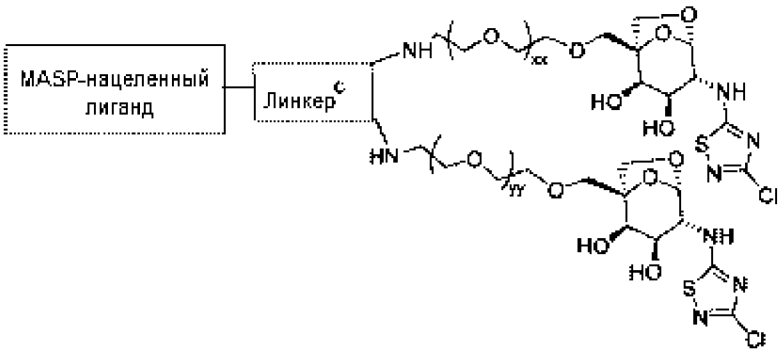

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер C

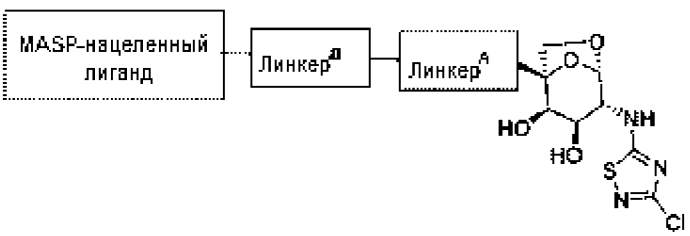

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^B
Линкер^A

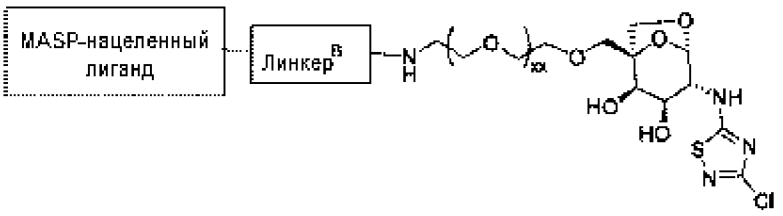

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^B

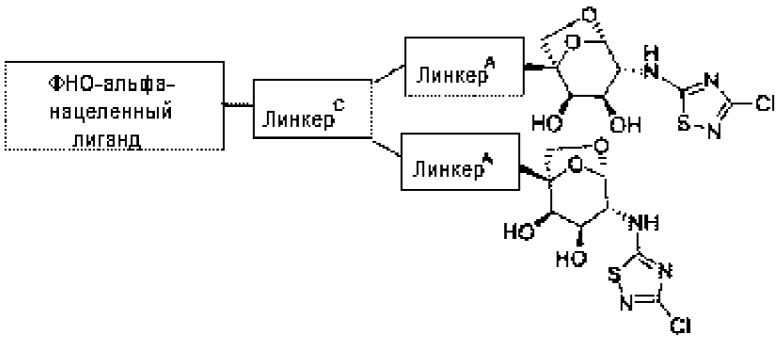

MASP-нацеленный лиганд
Линкер^C
Линкер^A
Линкер^A

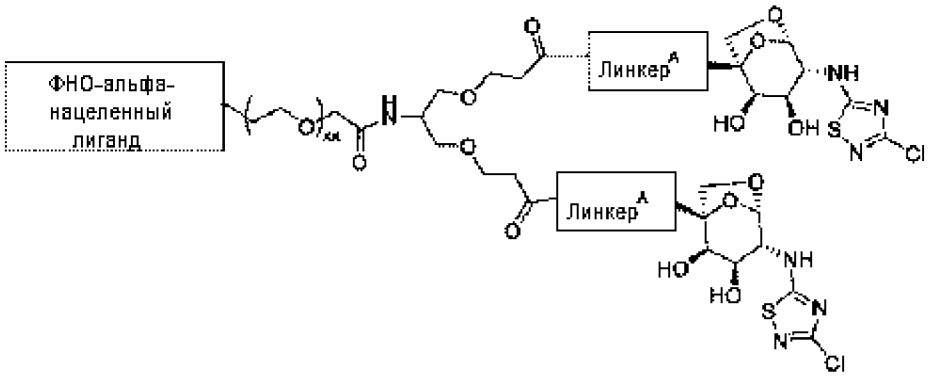

MASP-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A

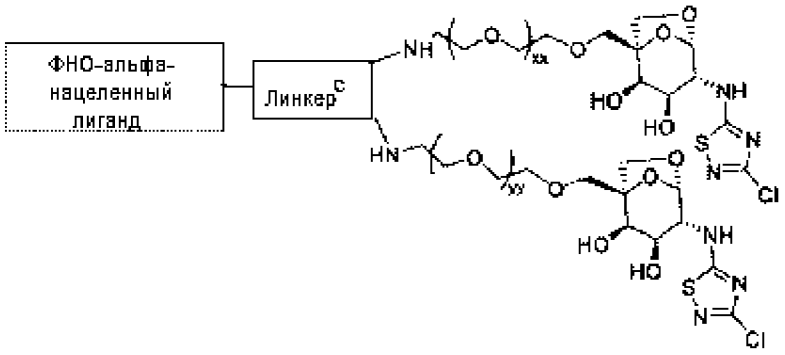

MASP-нацеленный лиганд
Линкер^C

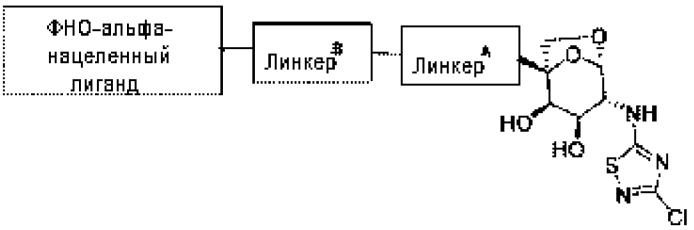

MASP-нацеленный лиганд
Линкер^B
Линкер^A

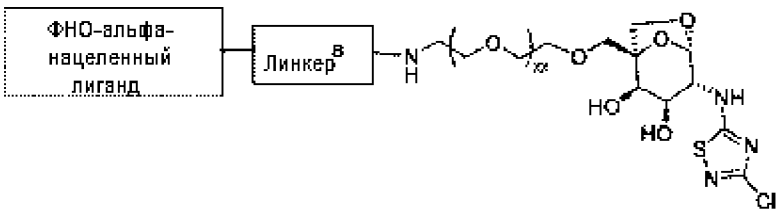

MASP-нацеленный лиганд
Линкер B

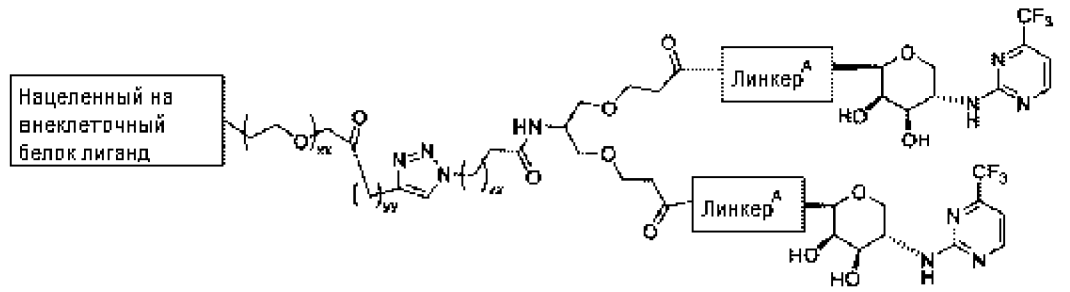

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер C
Линкер A
Линкер A

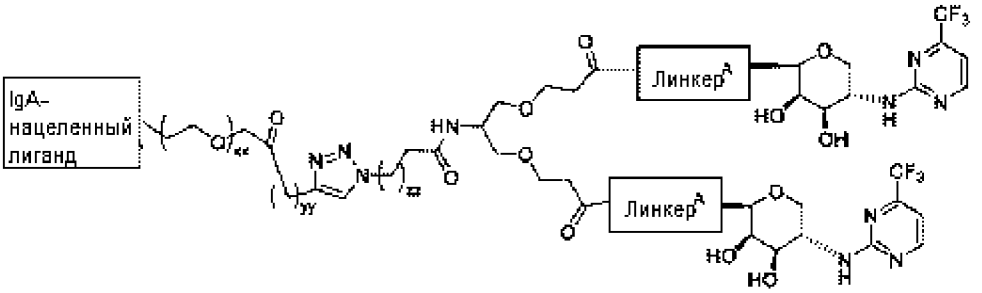

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер A
Линкер A

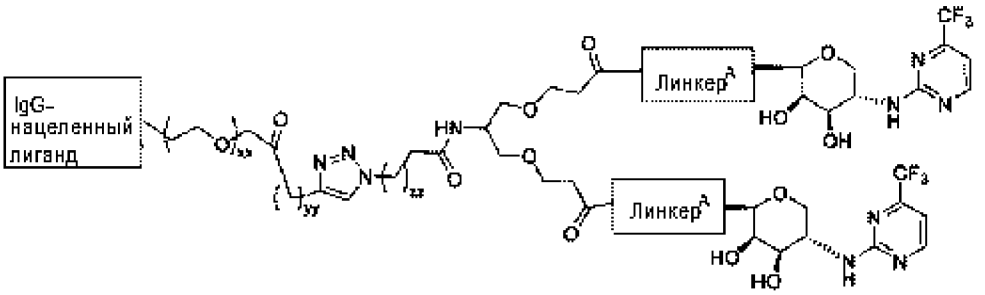

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер C

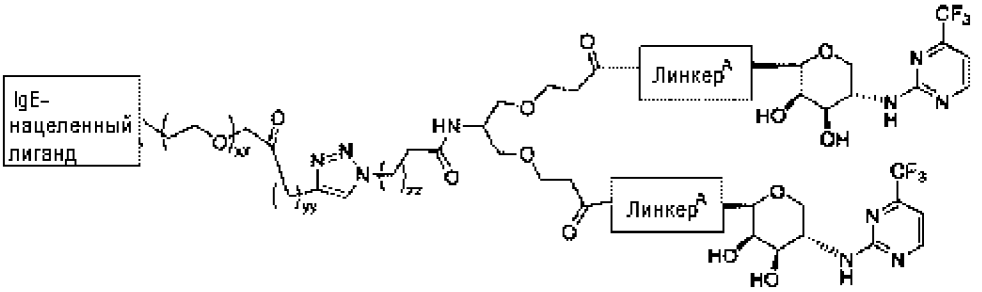

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер B
Линкер A

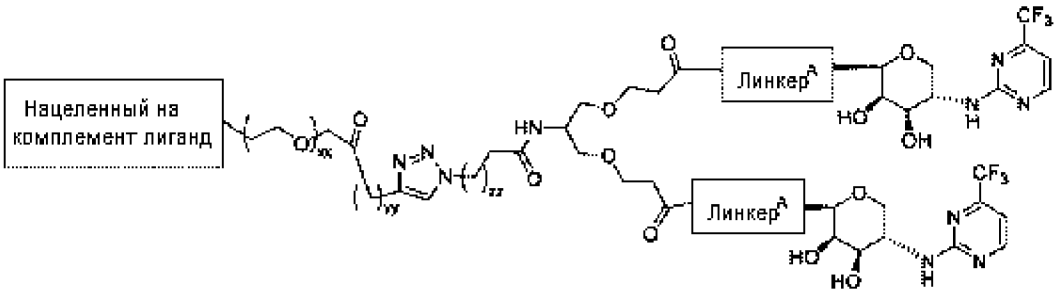

ФНО-альфа-нацеленный лиганд
Линкер B

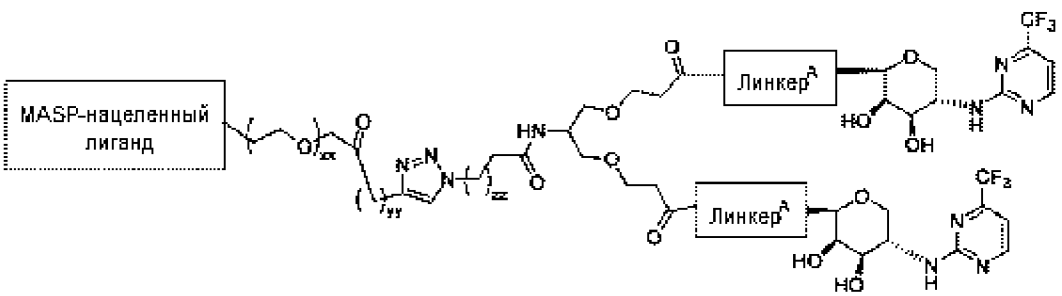

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд
Линкер^A
Линкер^A

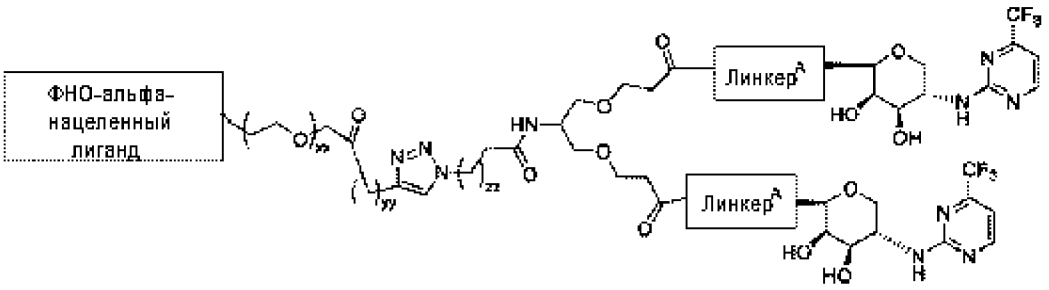

IgA-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A


IgG-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A

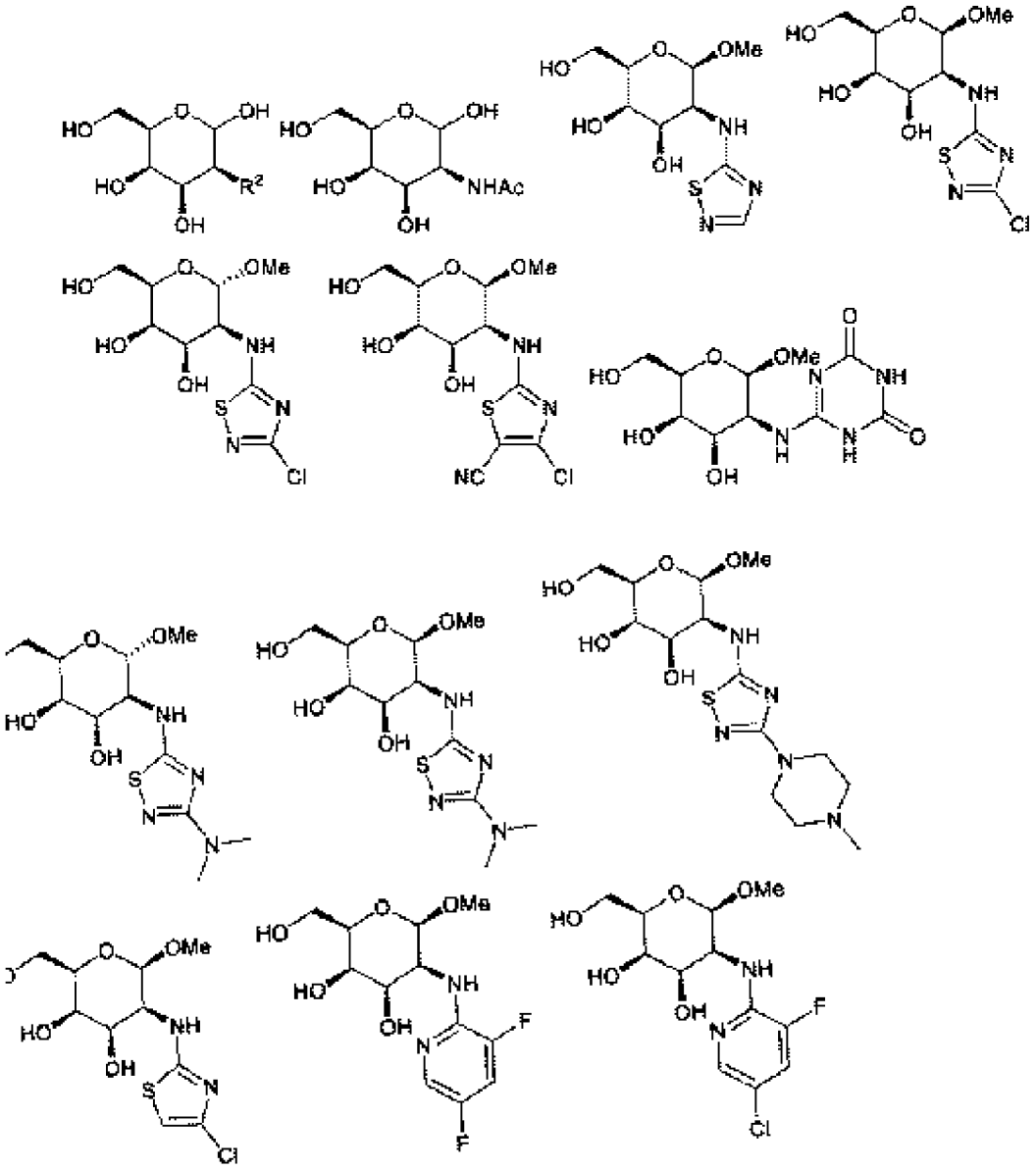

IgE-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A

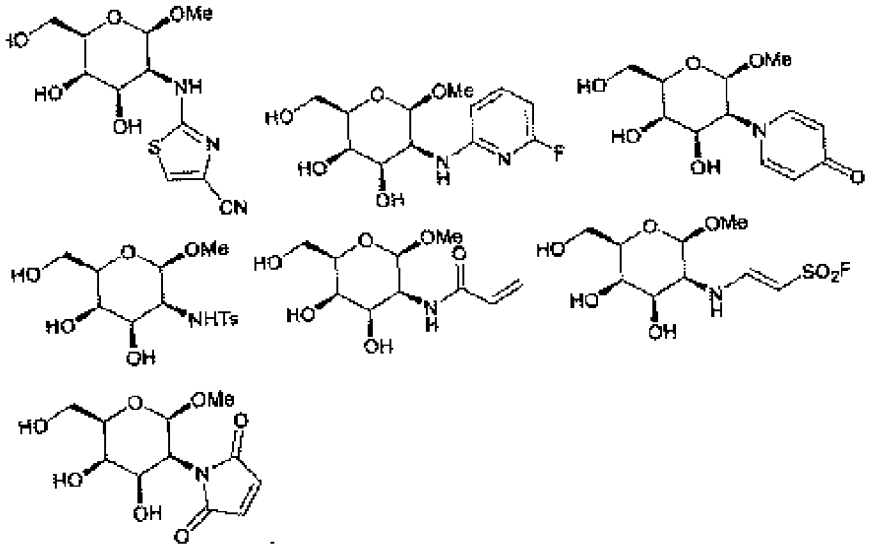
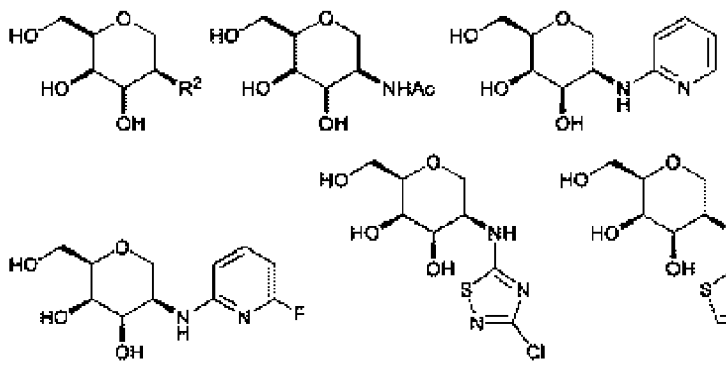

Нацеленный на комплемент лиганд
Линкер^A
Линкер^A

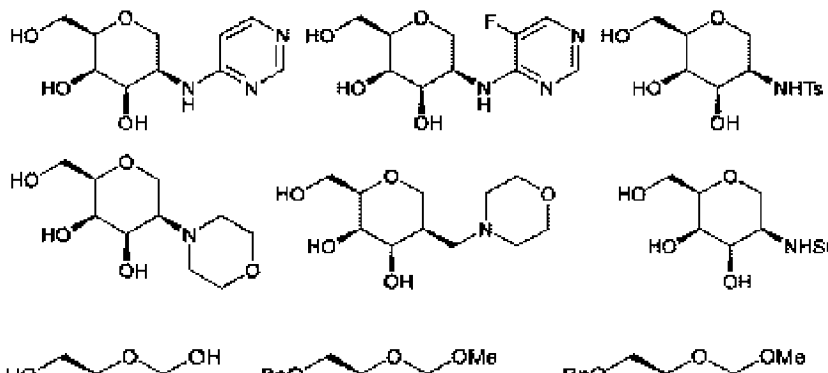

MASP-нацеленный лиганд
Линкер^A
Линкер^A

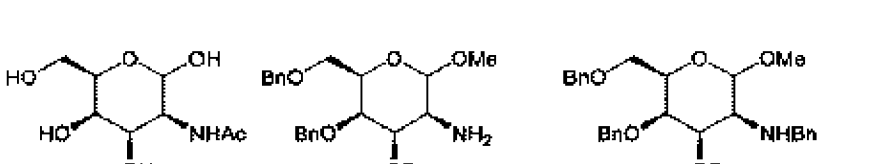
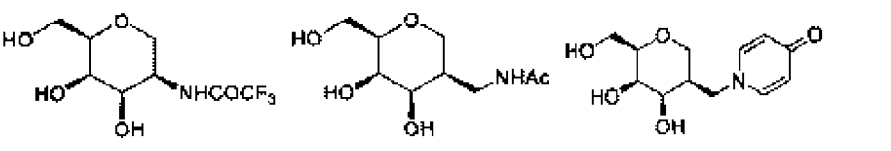
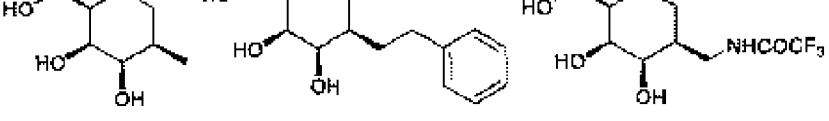


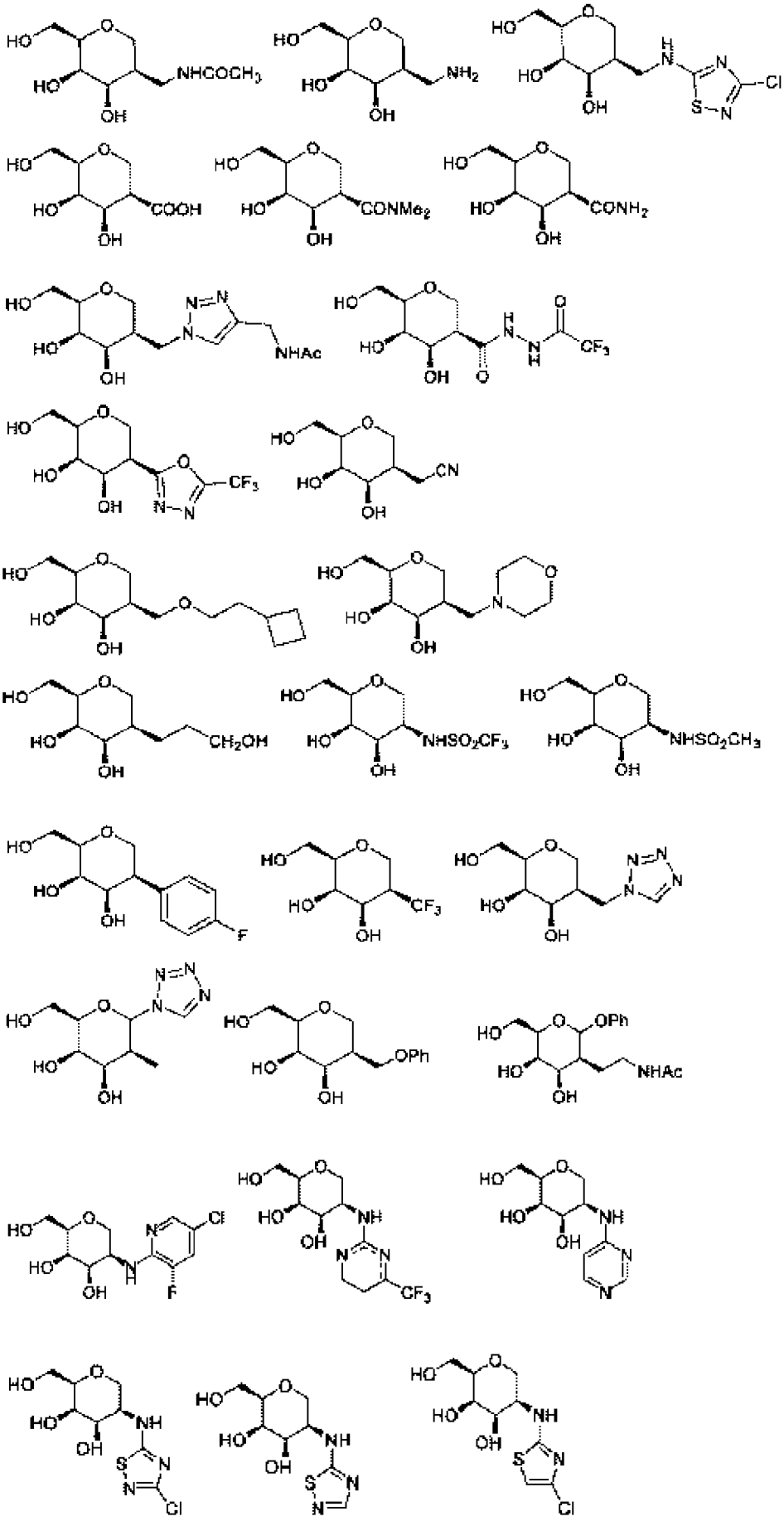
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-лиганд, который можно использовать для включения в соединение формулы II, выбран из:

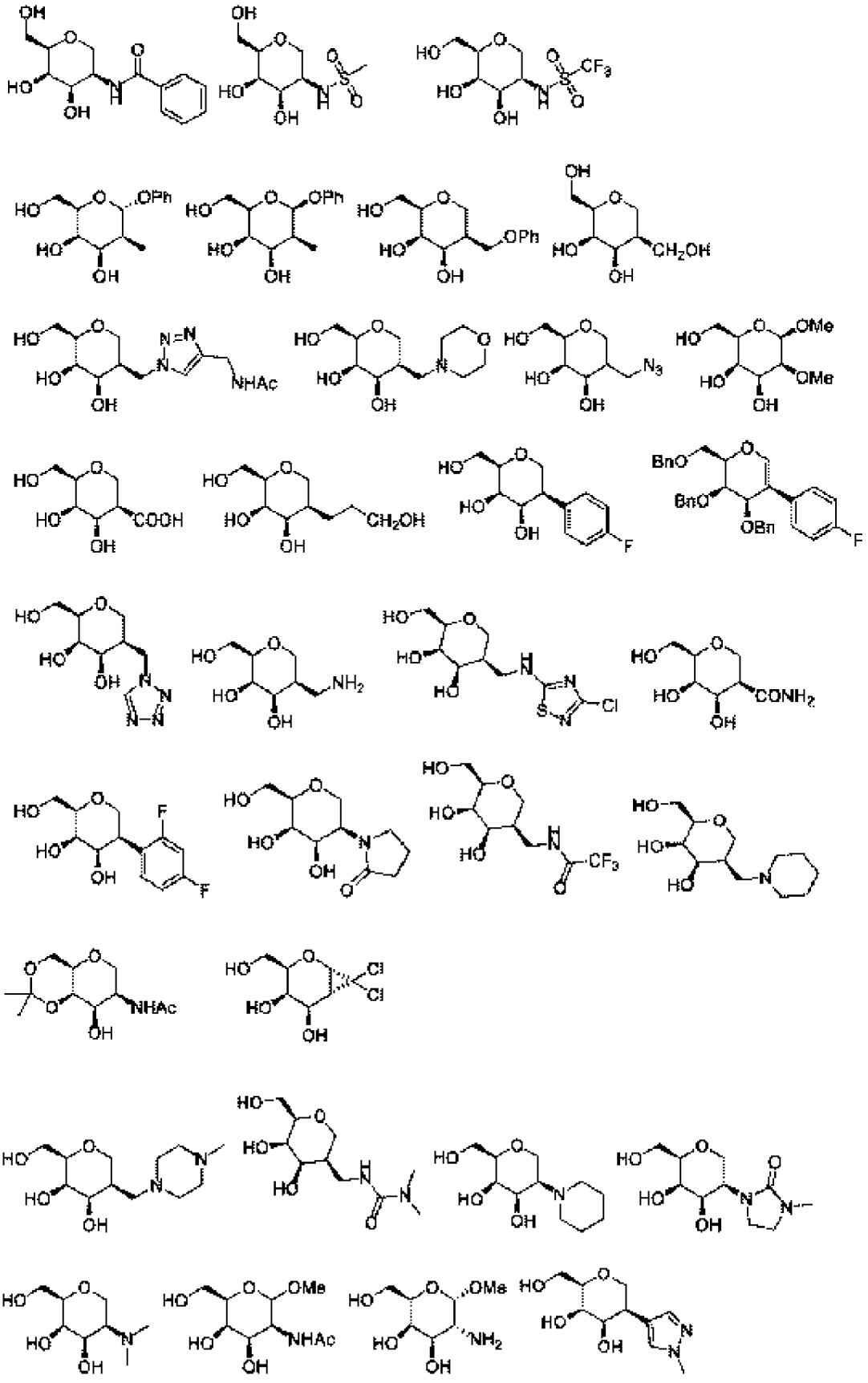


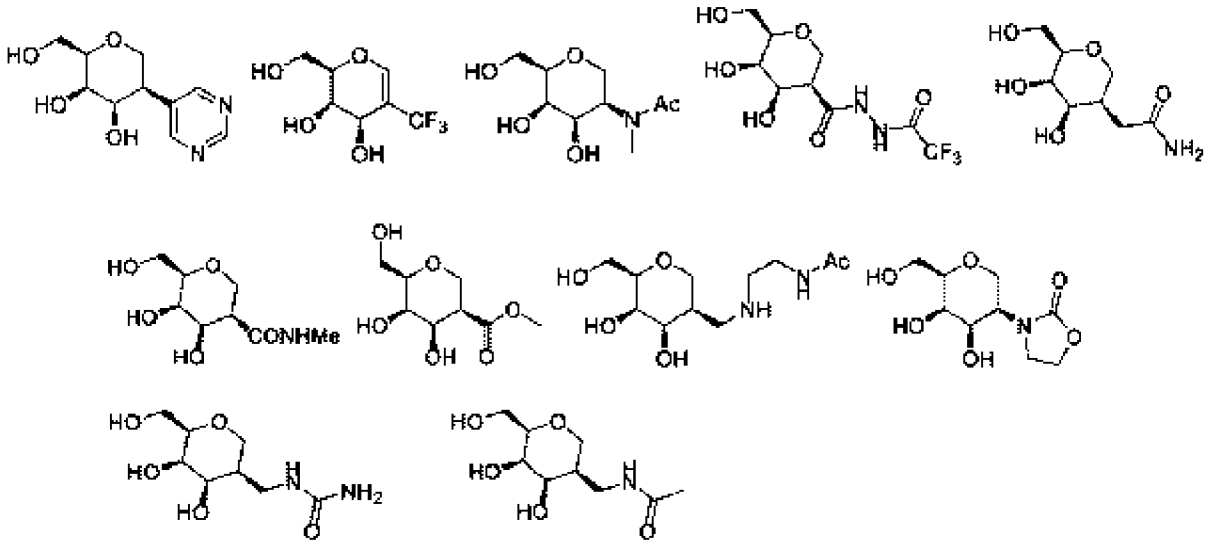



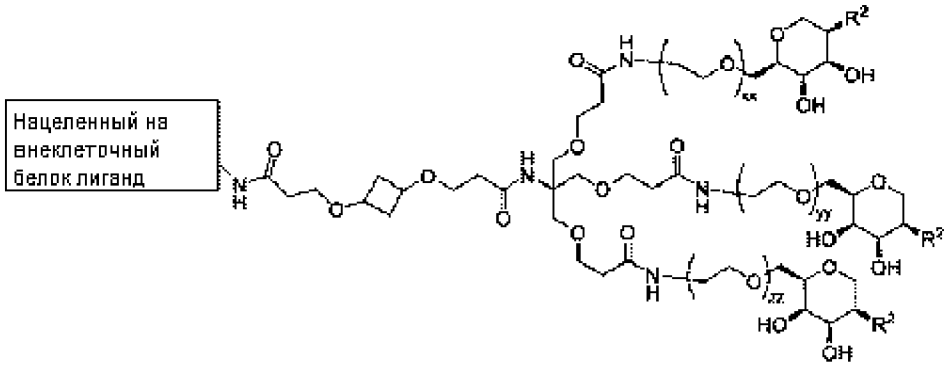


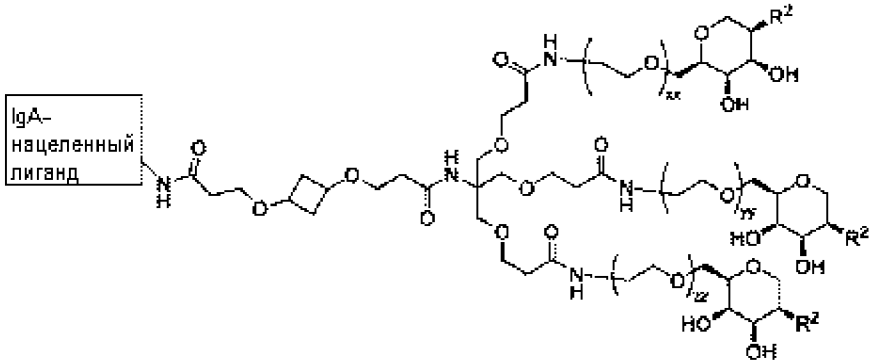




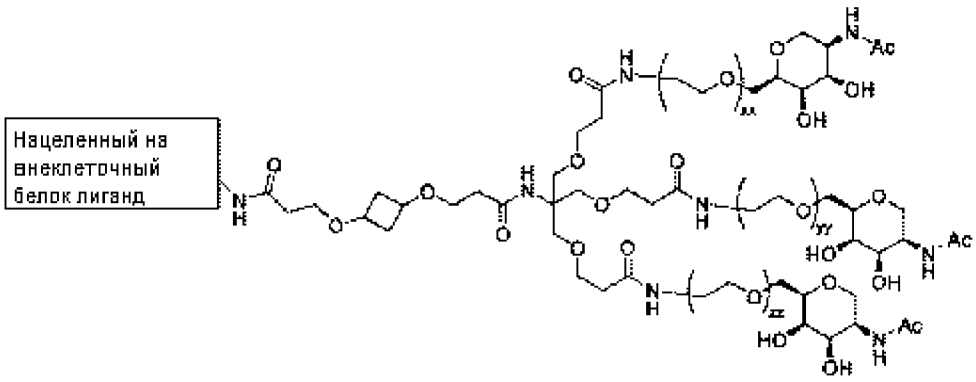


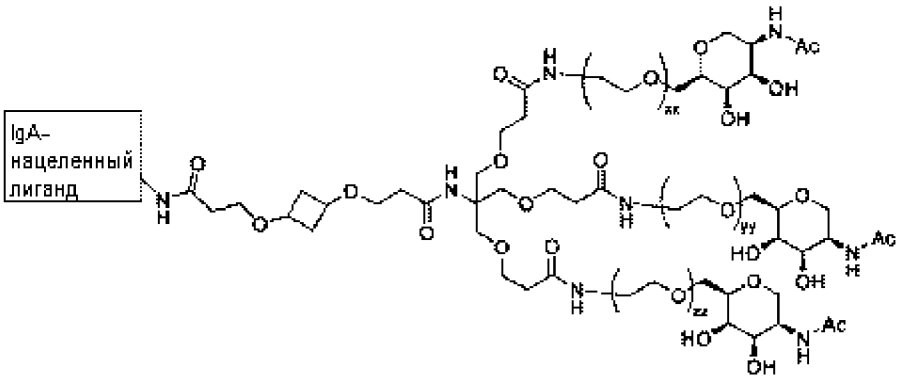


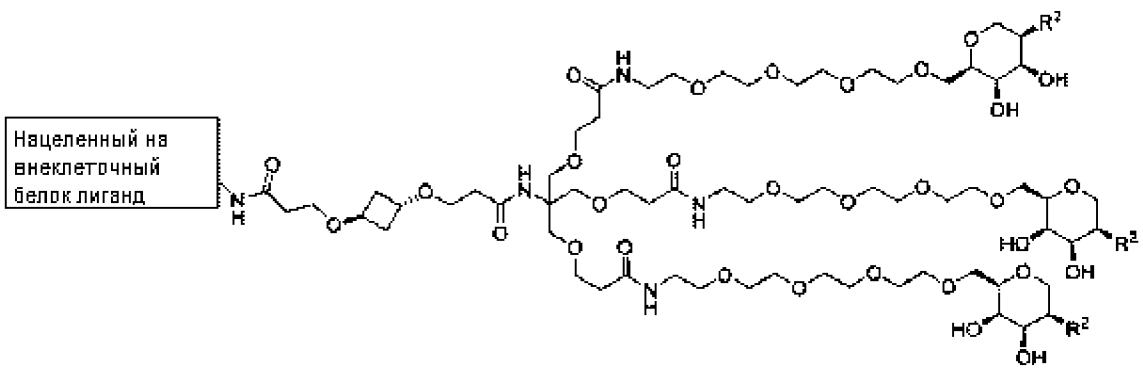


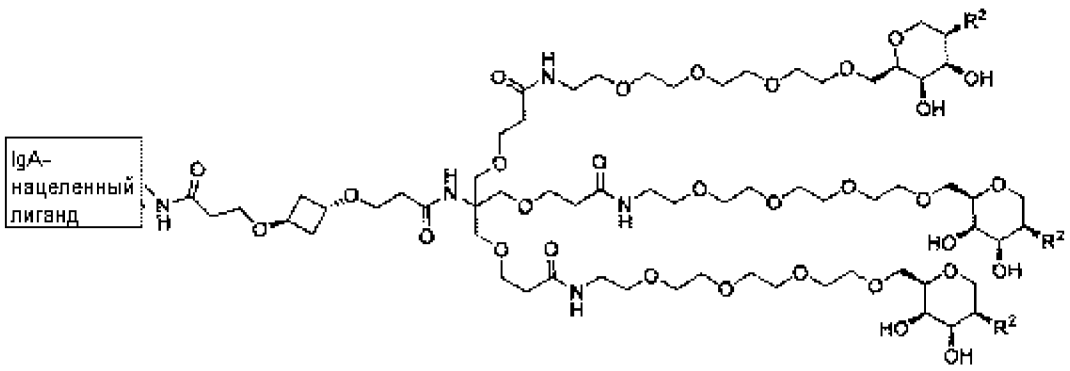

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

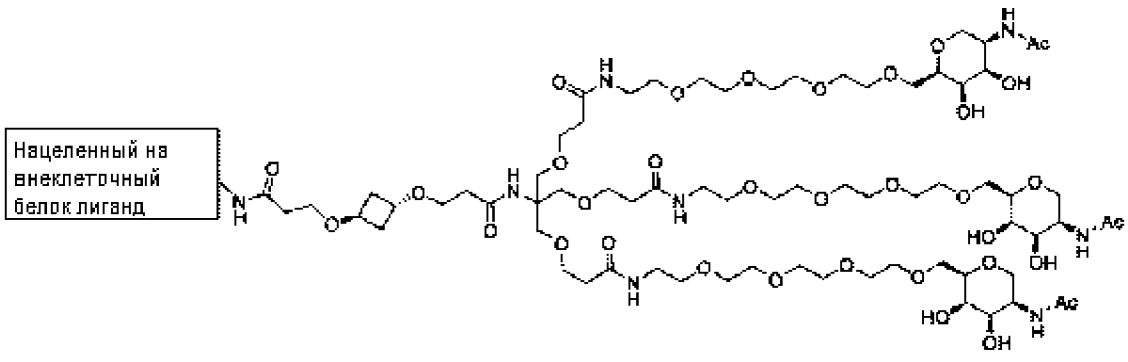

IgA-нацеленный лиганд

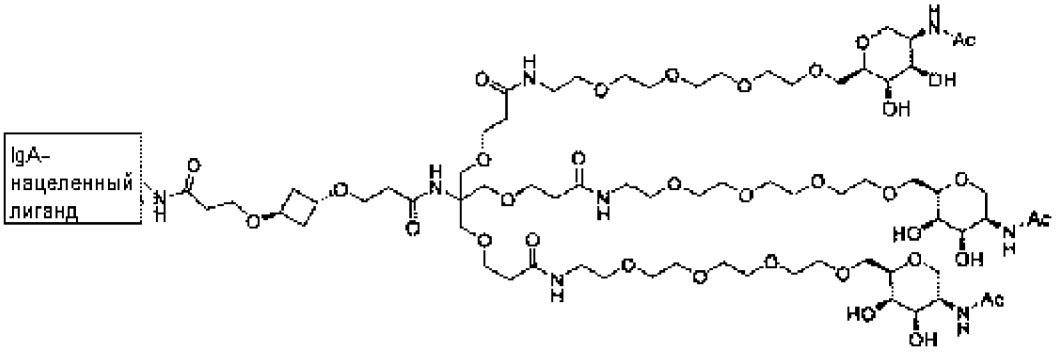

Нацеленный на внеклеточный белок лиганд

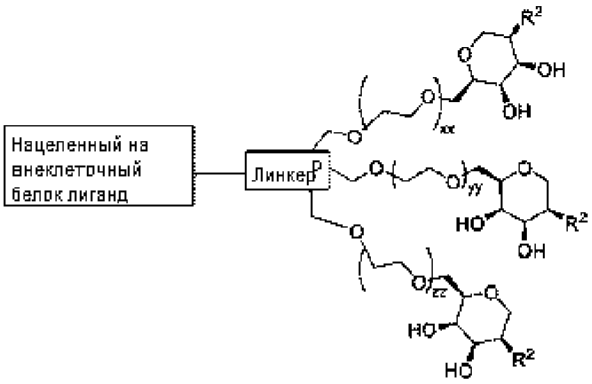

IgA-
нацеленный
лиганд

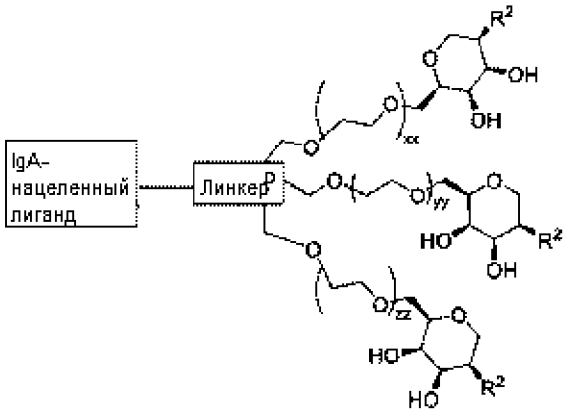

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд

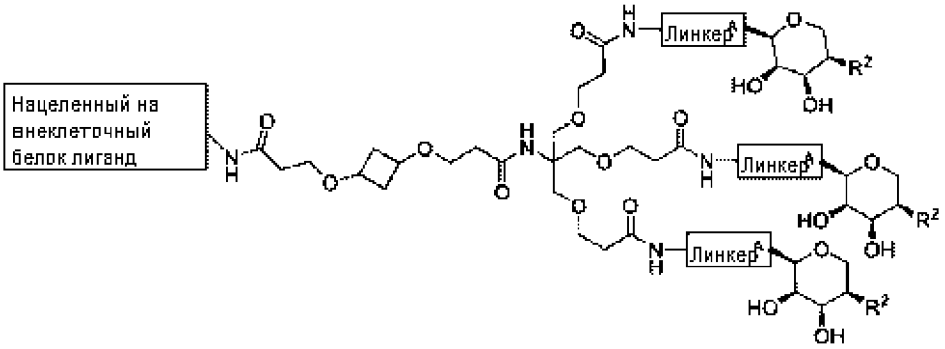

IgA-
нацеленный
лиганд

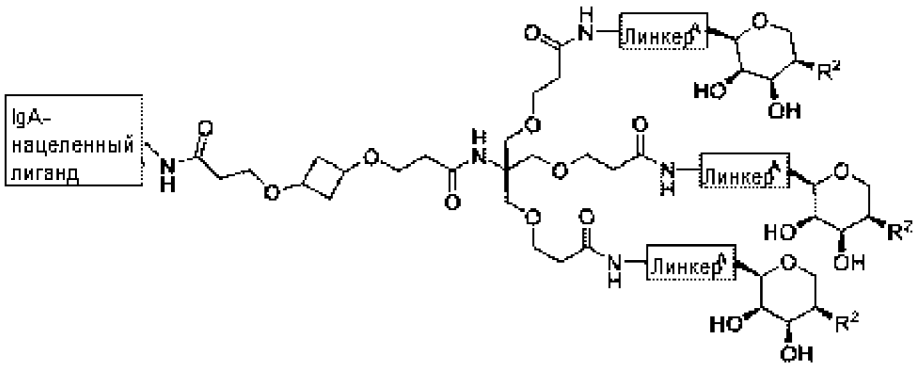

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд

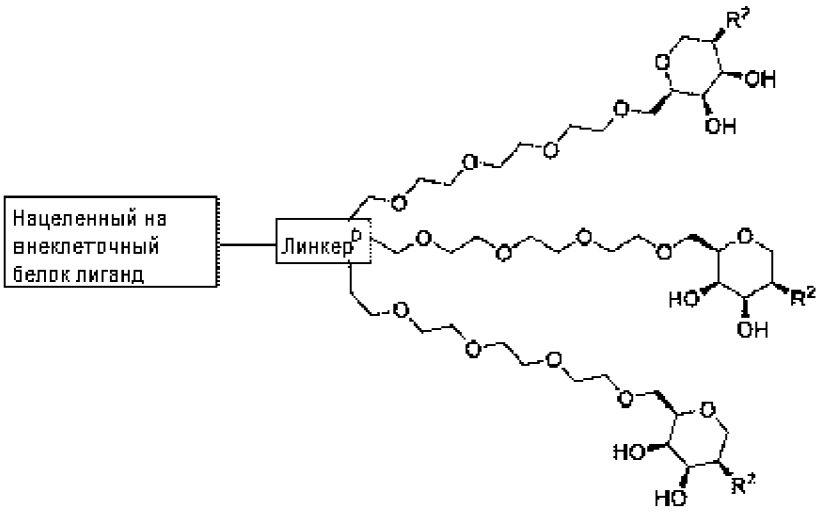

IgA-
нацеленный
лиганд

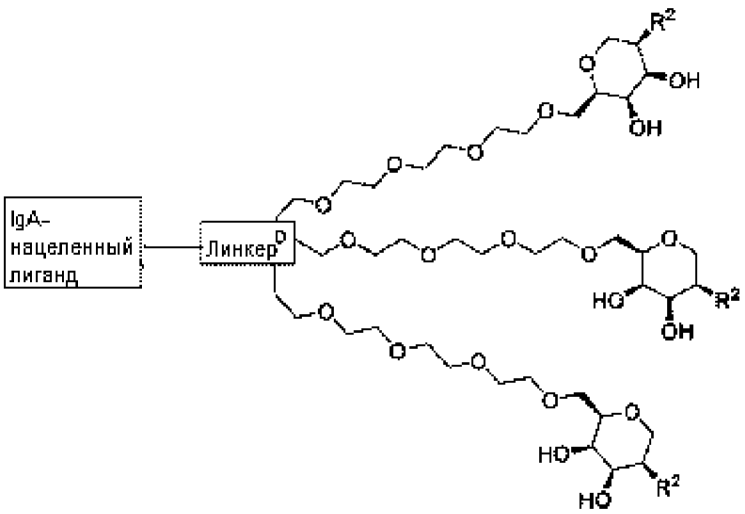

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд
Линкер^P

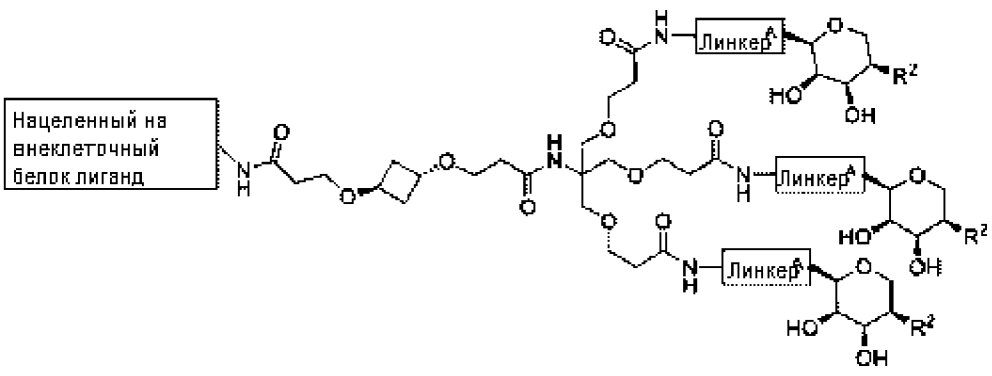

IgA-
нацеленный
лиганд
Линкер^P

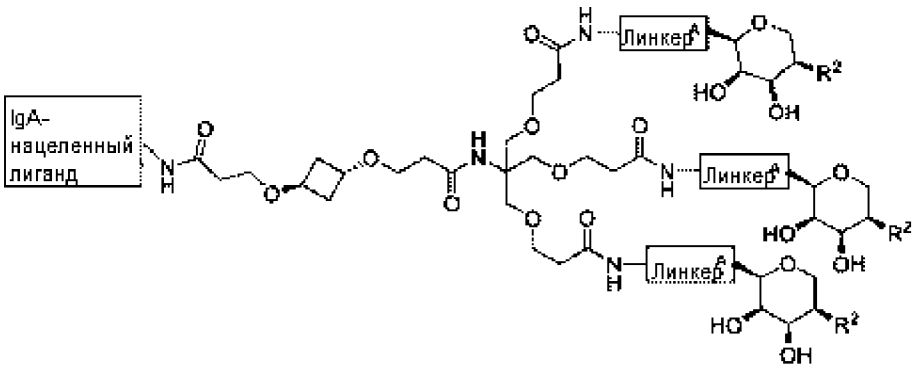

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд
Линкер^A
Линкер^A
Линкер^A

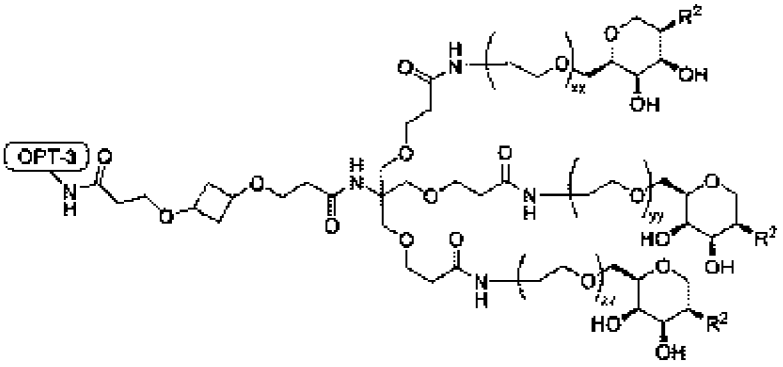

IgA-
нацеленный
лиганд
Линкер A
Линкер A
Линкер A

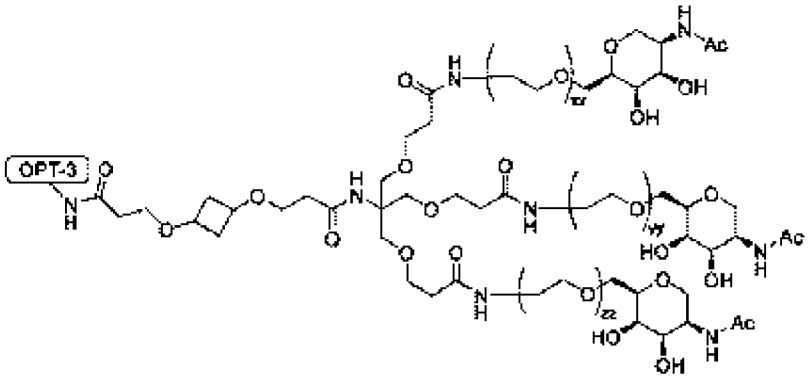

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд
Линкер D

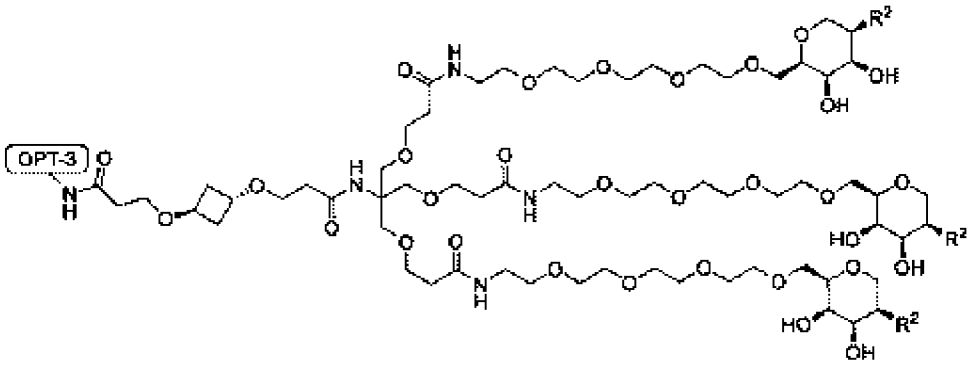

IgA-
нацеленный
лиганд
Линкер D

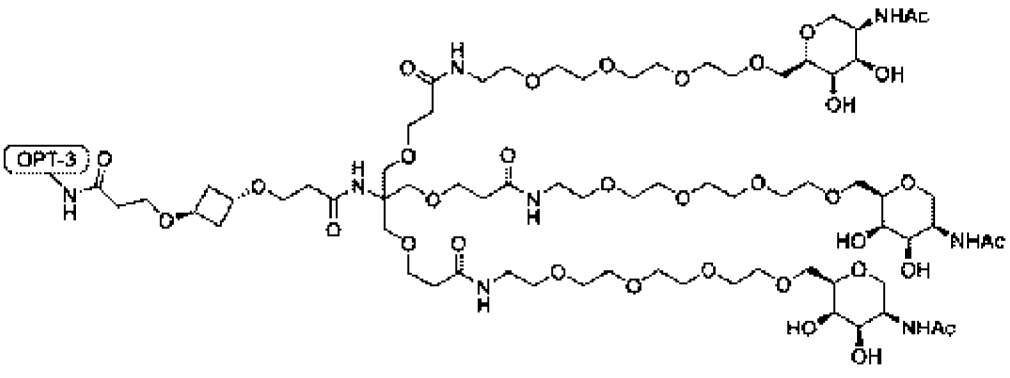

Нацеленный на
внеклеточный
белок лиганд
Линкер A
Линкер A
Линкер A


IgA-нацеленный лиганд
Линкер
Линкер
Линкер


OPT-3


OPT-3


OPT-3


OPT-3

C. ASGPR-*лиганд/ASGPR-связывающий функциональный фрагмент в соединениях формулы II*

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является C_0-C_6-алкил-цианогруппой, необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является алкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является алкенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является алкинилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является галогеналкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является F.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является Cl.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является Br.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является арилалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является гетероарилалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является гетероциклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является галогеналкоксигруппой, необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями.

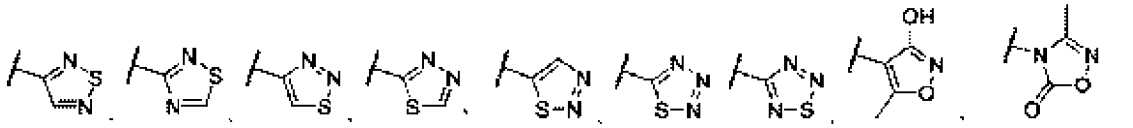
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^1 является -O-алкенилом, -O-алкинилом, C_0-C_6-алкил-OR^6, C_0-C_6-алкил-SR^6, C_0-C_6-алкил-NR^6R^7, C_0-C_6-алкил-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$C(S)R^3$, C_0-C_6-алкил-$S(O)_2R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$C(S)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$S(O)_2R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$C(S)R^3$, -$N=S(O)(R^3)_2$, C_0-C_6-алкил-N_3 или C_0-C_6-алкил-O-$S(O)_2R^3$, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является гетероарилом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -NR^8-$S(O)$-R^3, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -NR^8-$C(S)$-R^3, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -NR^8-$S(O)(NR^6)$-R^3, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -$N=S(O)(R^3)_2$, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -$NR^8C(O)NR^9S(O)_2R^3$, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^8-S(O)_2-R^{10}$, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^8-C(NR^6)-R^3$, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является водородом.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является R^{10}.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является алкил-$C(O)-R^3$.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-C(O)-R^3$.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является алкилом.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-OC(O)R^3$.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^8-C(O)R^{10}$.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является алкенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является аллилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является алкинилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^6-$алкенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -O-алкенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^6-$алкинилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^6-$гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

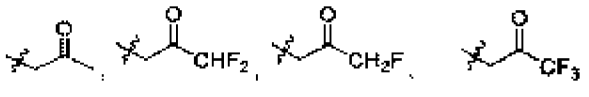
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является $-NR^6-$арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -O-гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

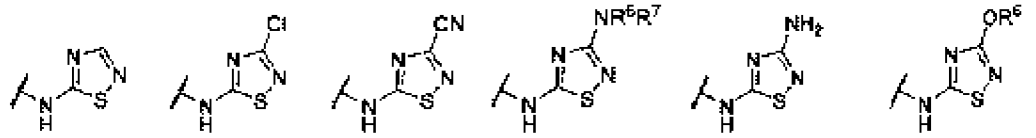
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -O-арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является -O-алкинилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

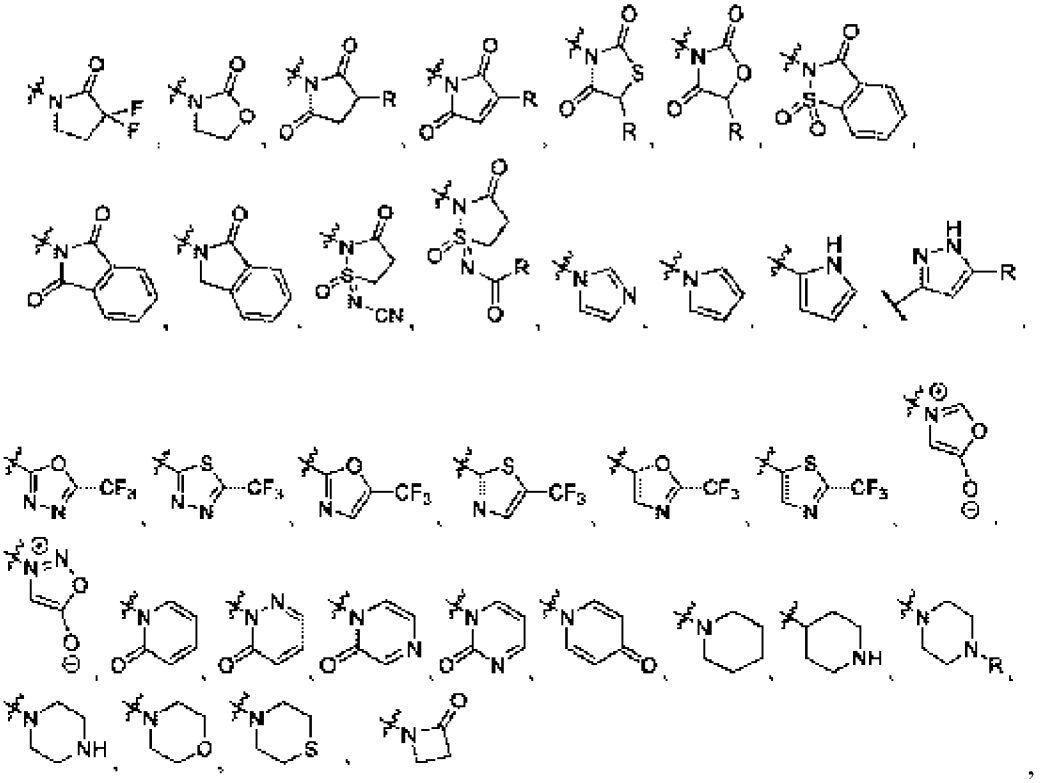
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

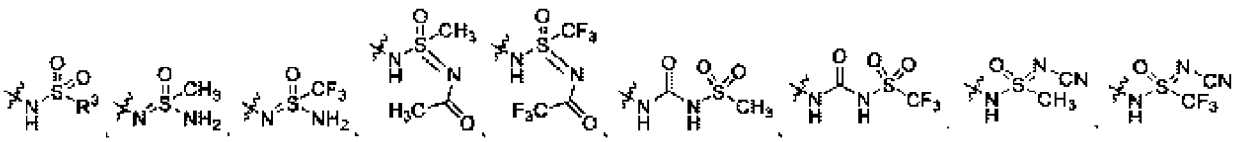


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

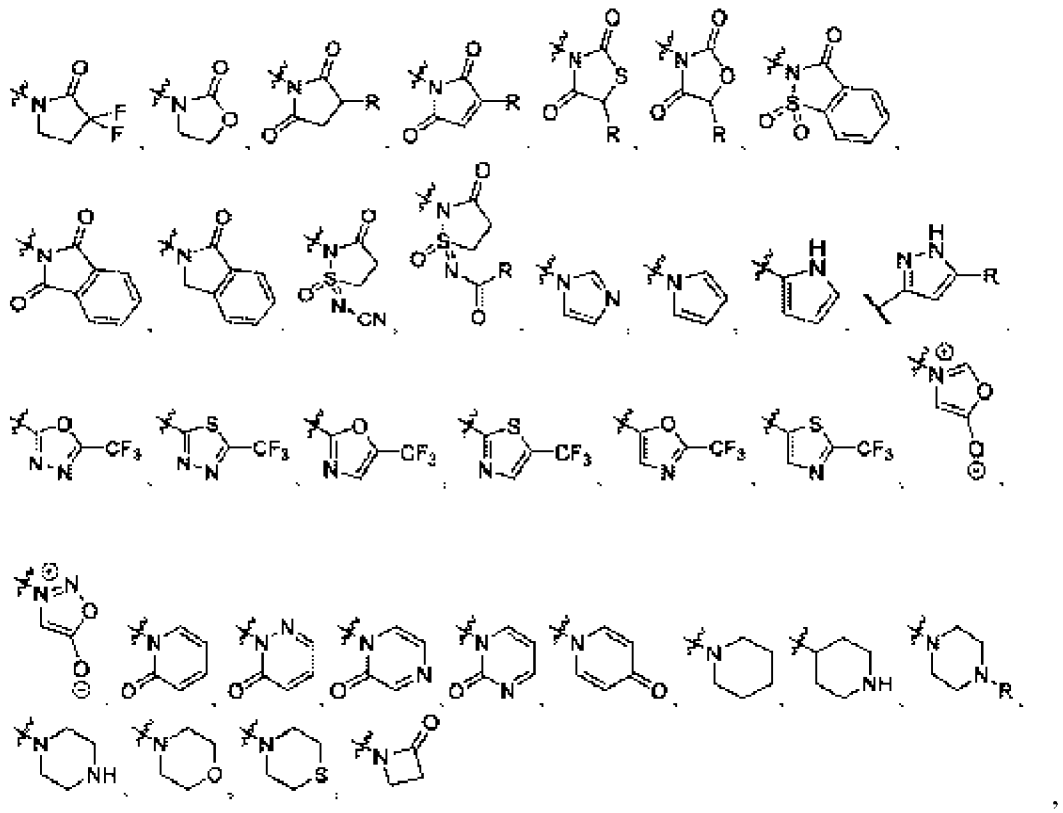


где R является необязательным заместителем, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

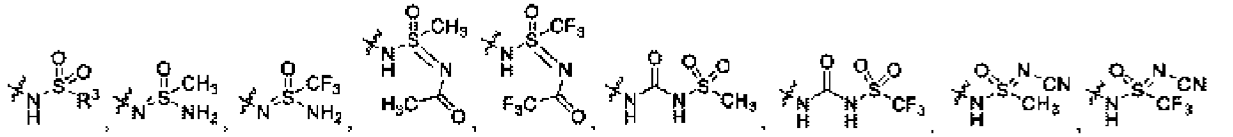


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{2A} выбран из

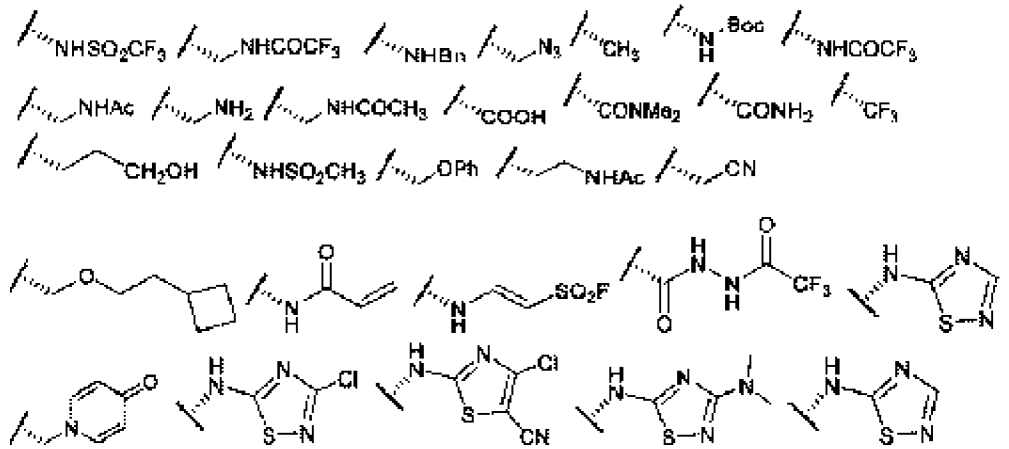


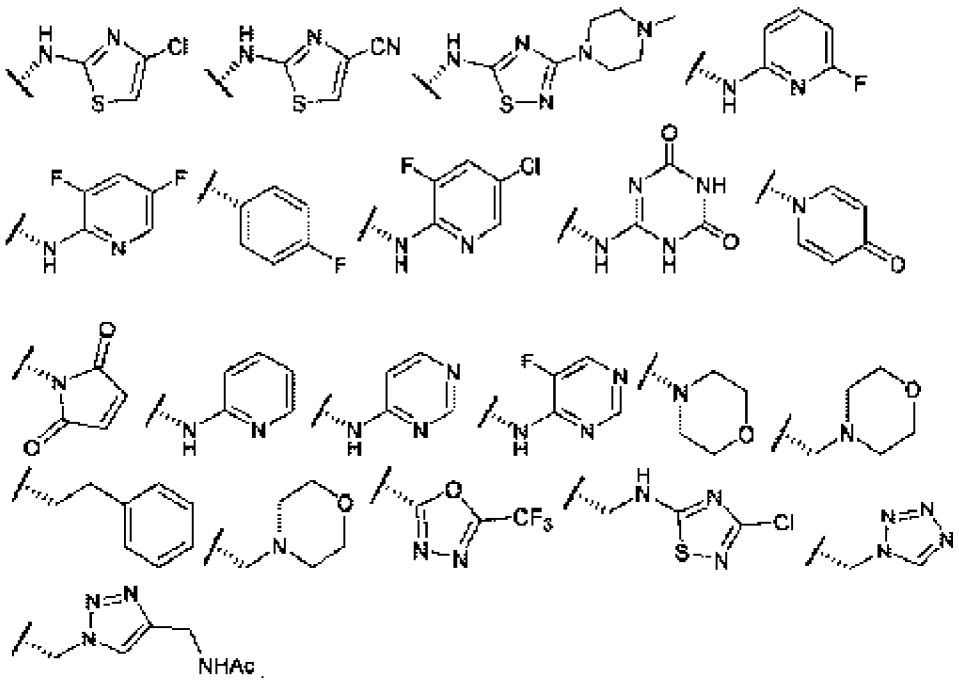
где R является необязательным заместителем, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{2A} выбран из

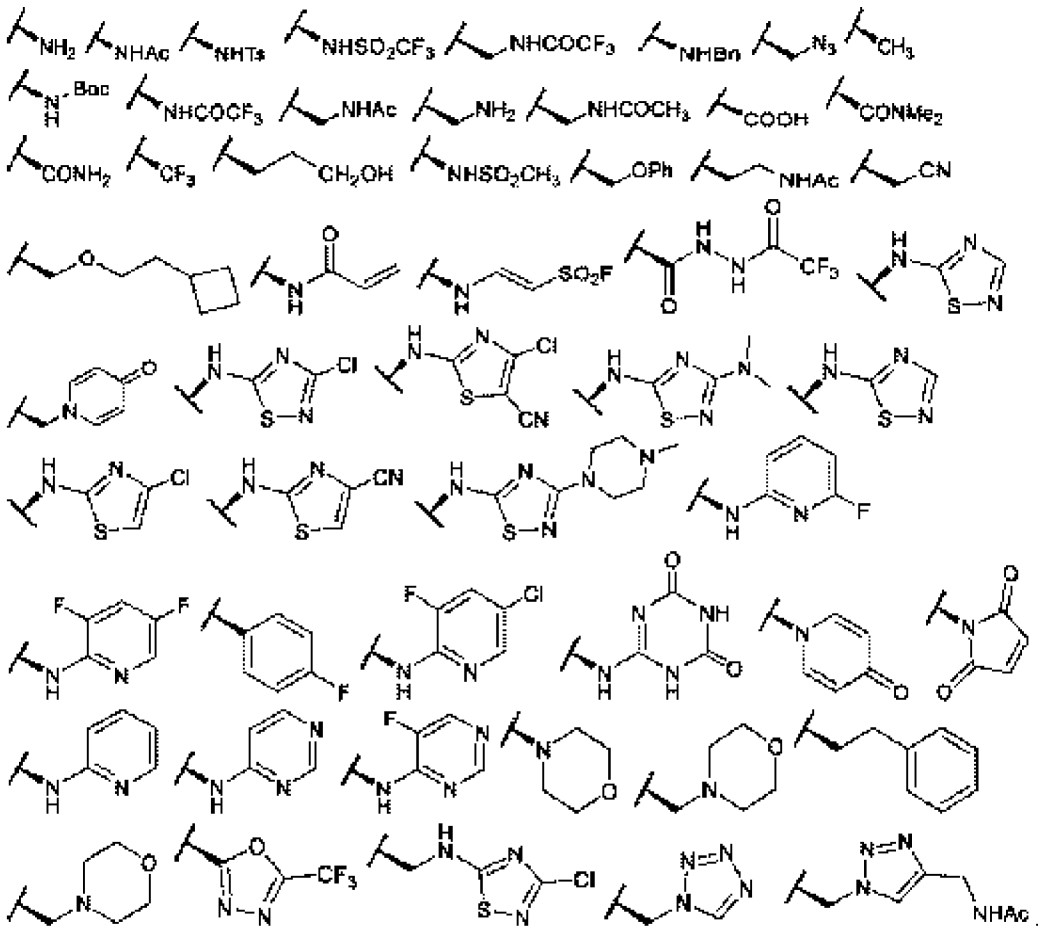


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{2} выбран из

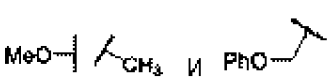




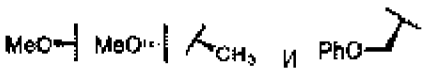
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



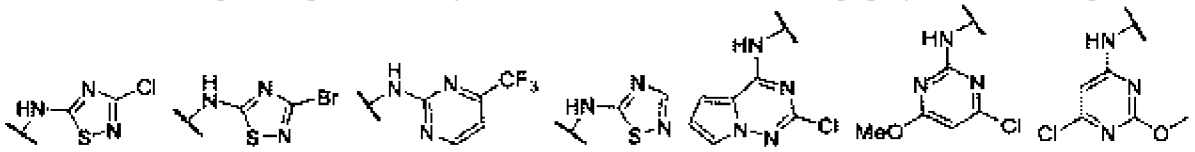
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



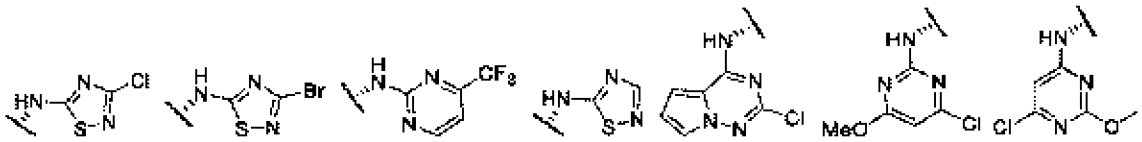
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



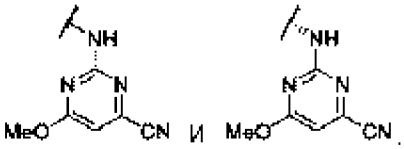
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



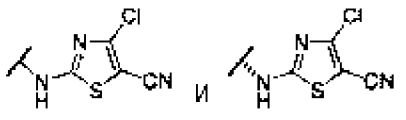
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

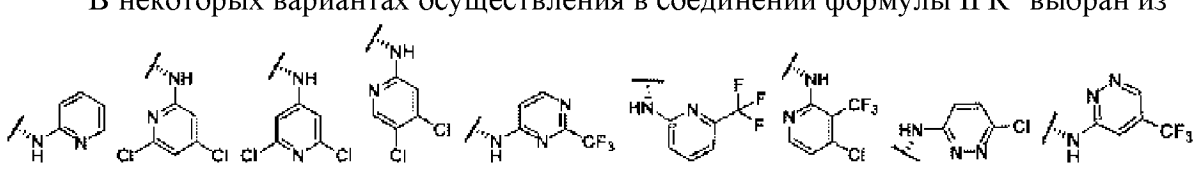


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

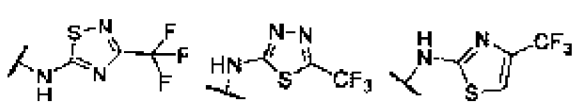


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

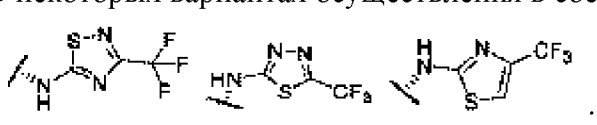
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



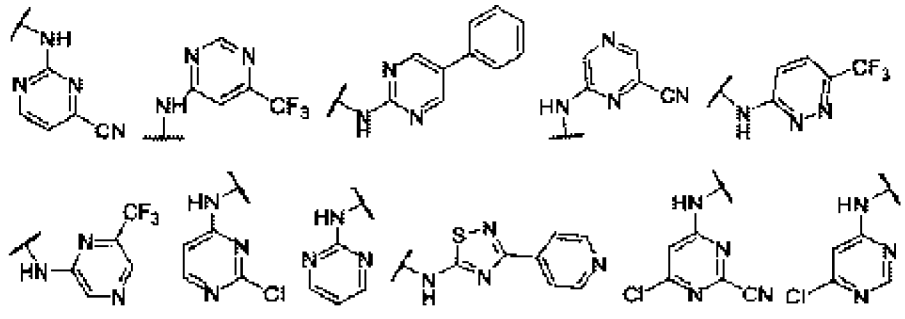
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



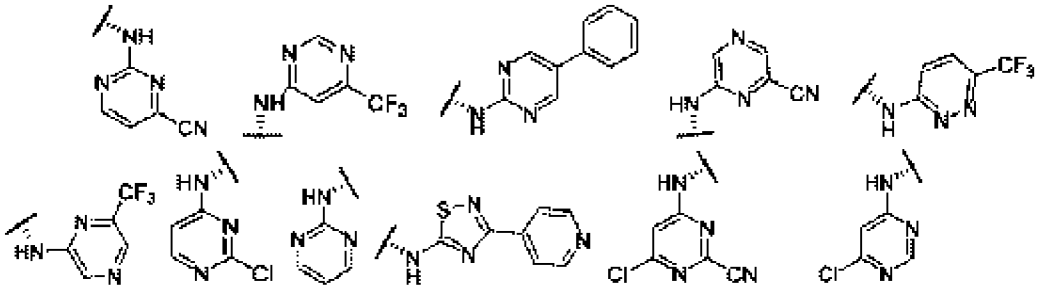
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



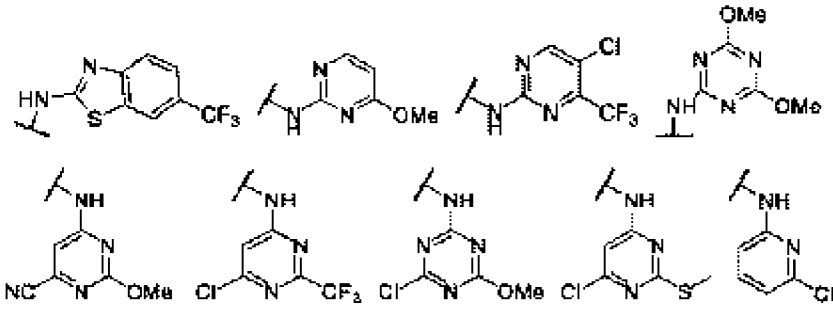
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



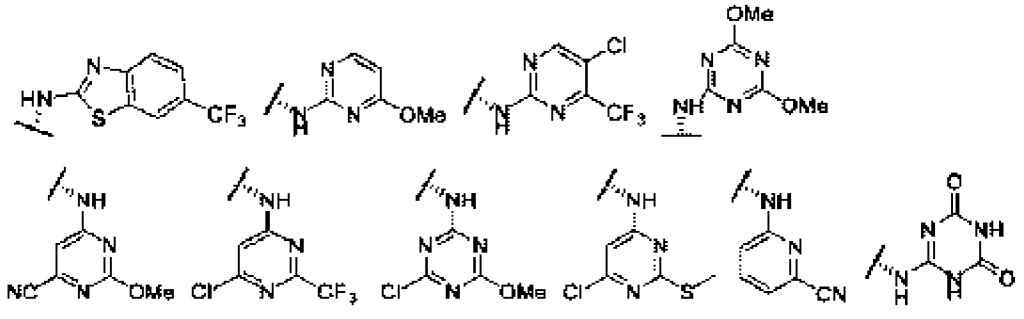
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



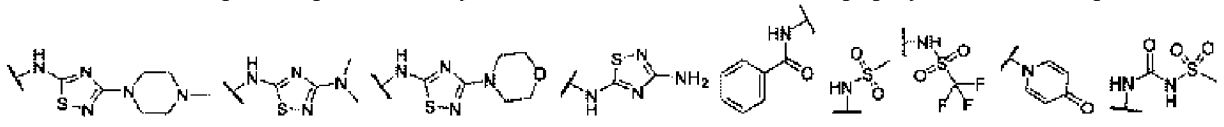
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



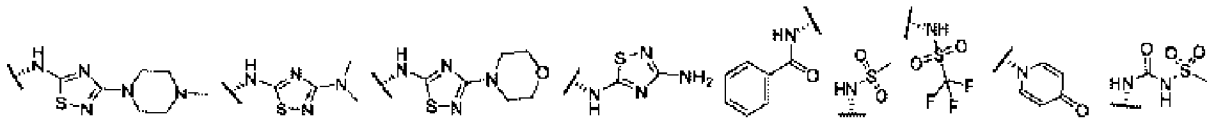
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



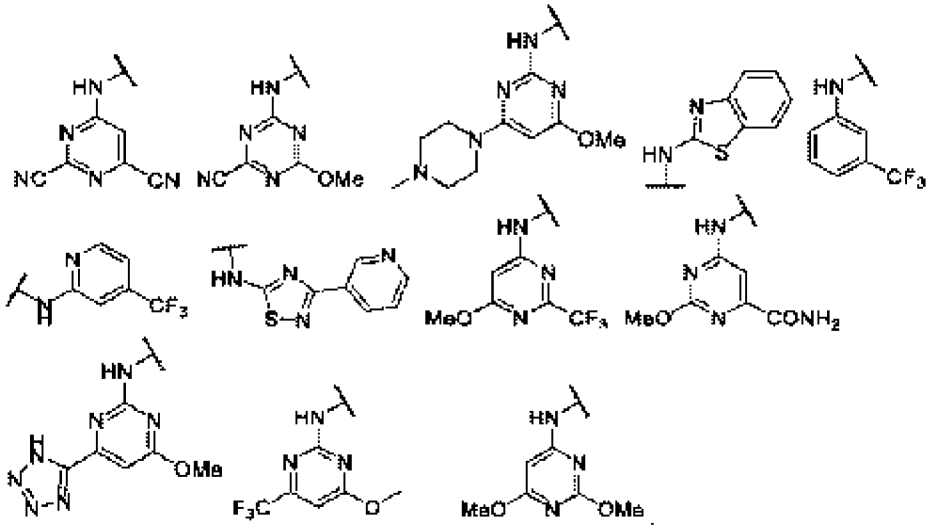
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



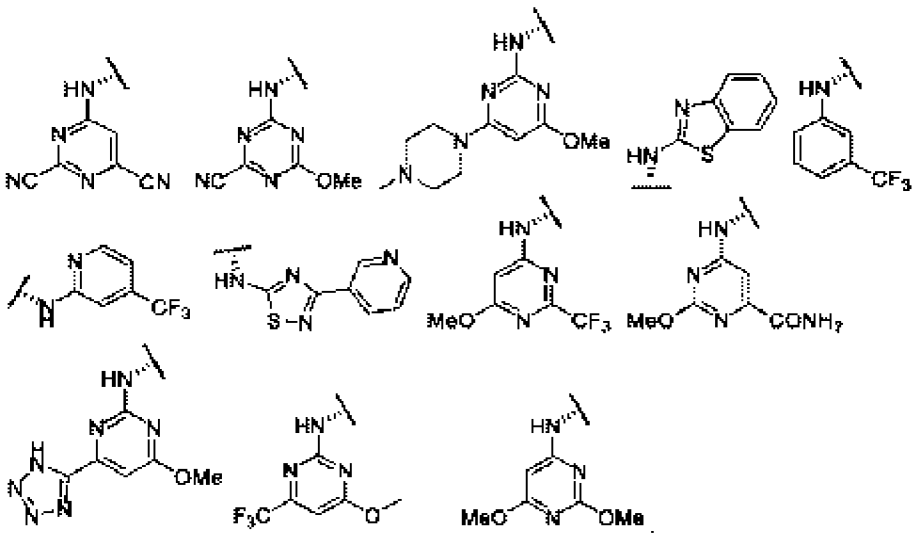
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



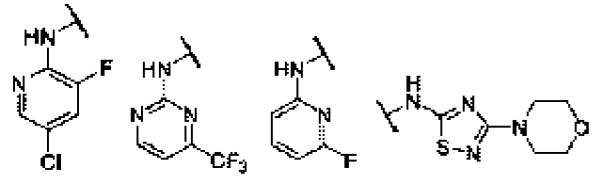
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



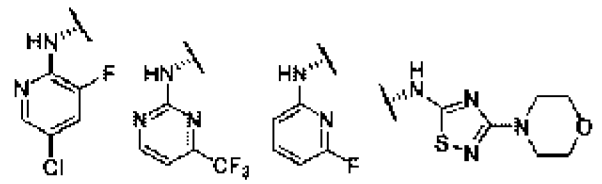
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



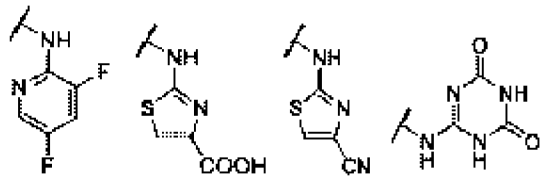
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

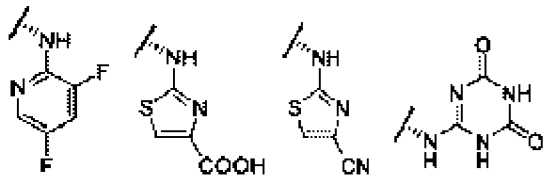


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



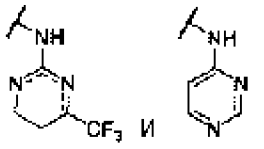
.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



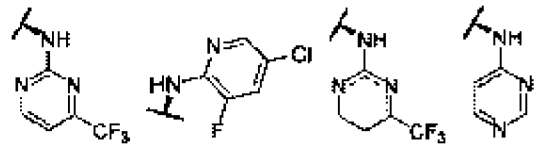
.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

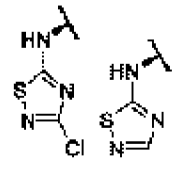


.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

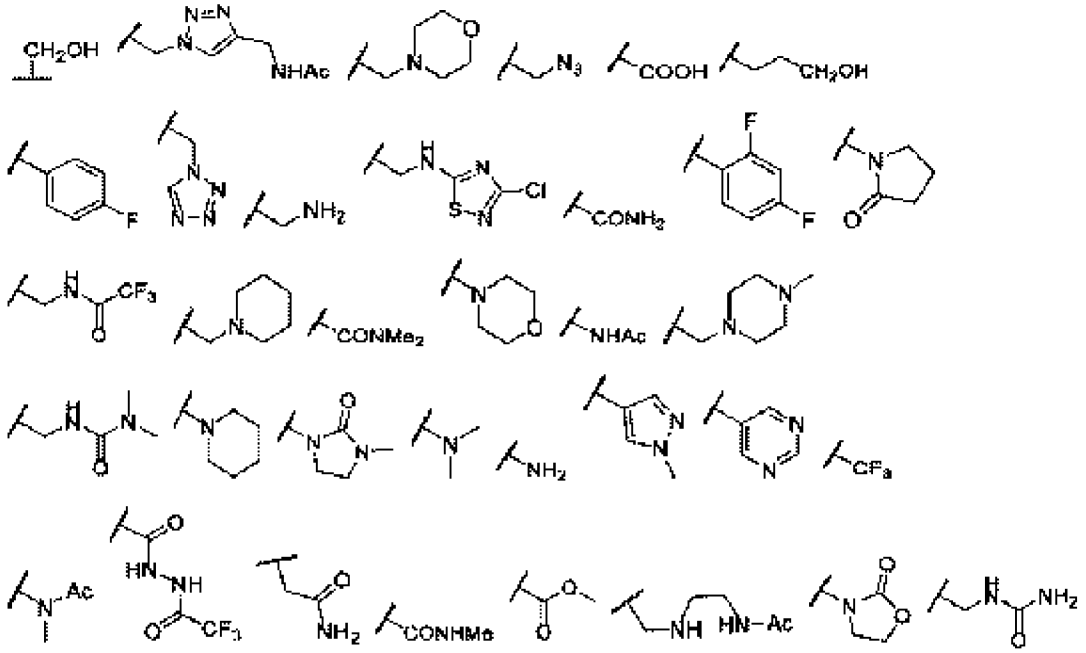


.

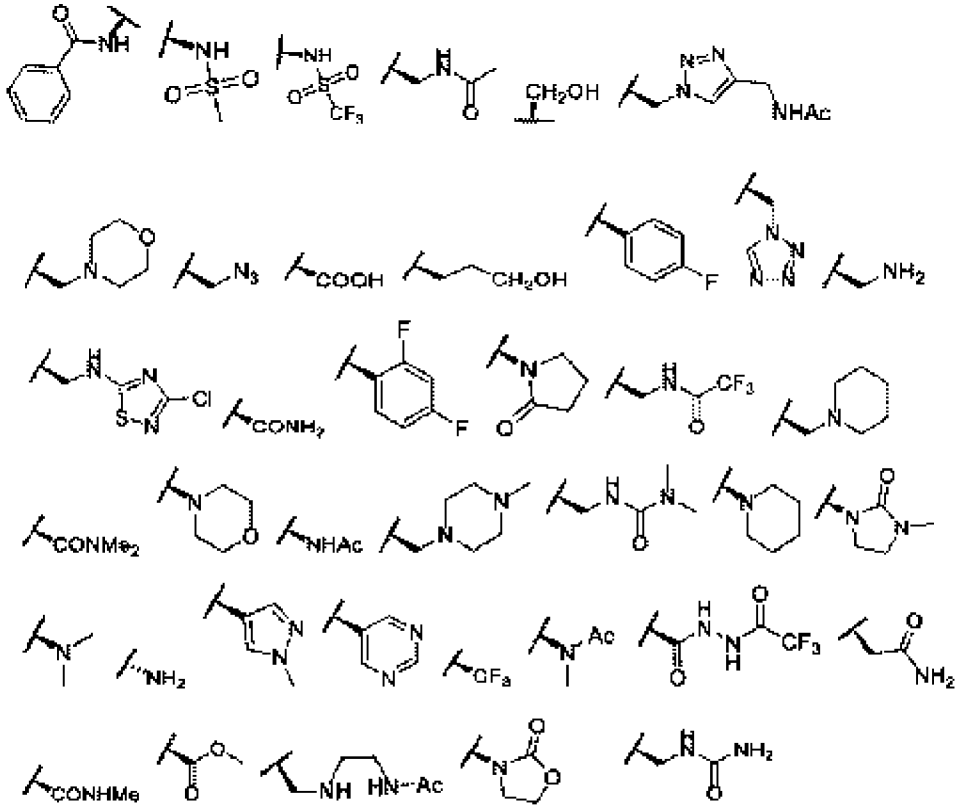
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

.

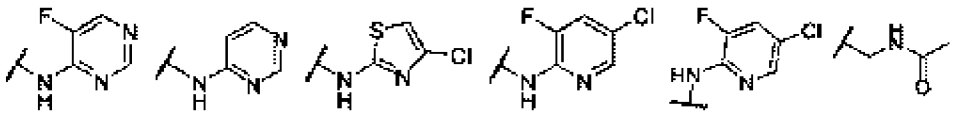
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



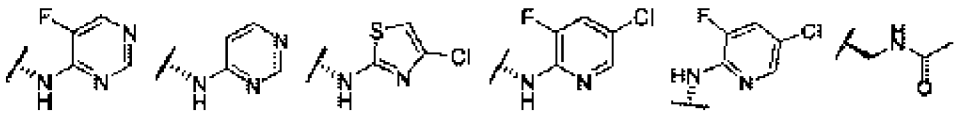
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 или R^{2A} выбран из



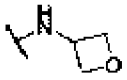
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

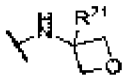


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из



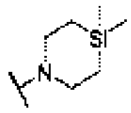
.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 выбран из

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является спироциклическим гетероциклом, в качестве неограничивающих примеров,

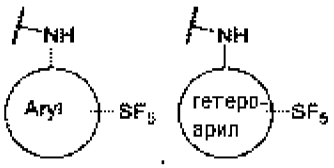
.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 является кремний-содержащим гетероциклом, в качестве неограничивающих примеров,



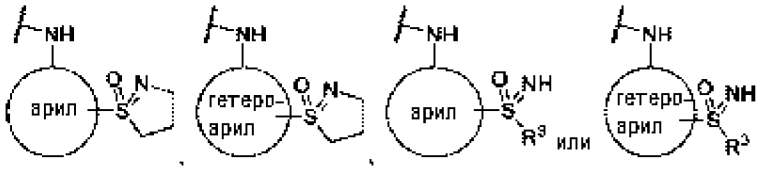
.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 замещен SF_5, в качестве неограничивающих примеров,



.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^2 замещен сульфоксимом, в качестве неограничивающих примеров,



.

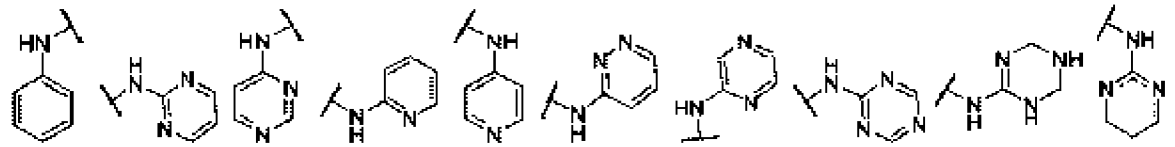
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из бициклического гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из спироциклического гетероцикла.

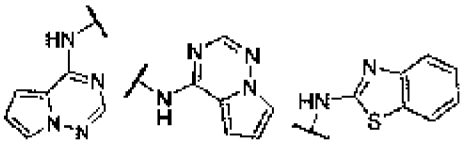
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из -NR^6-гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из

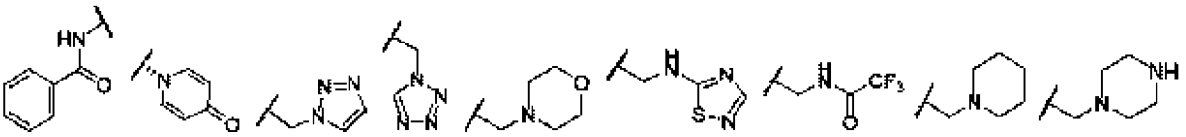
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из



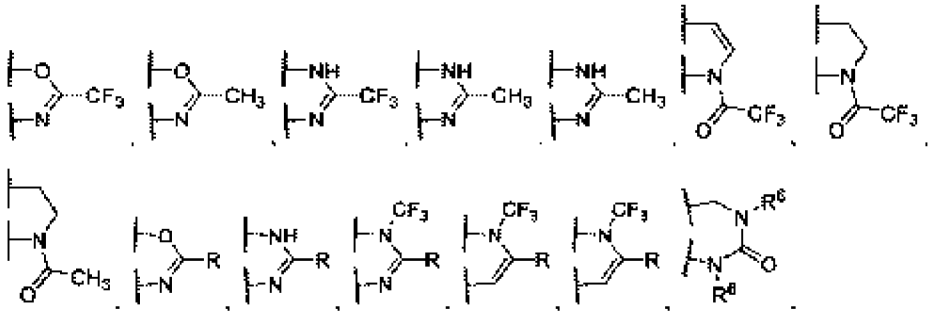
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из

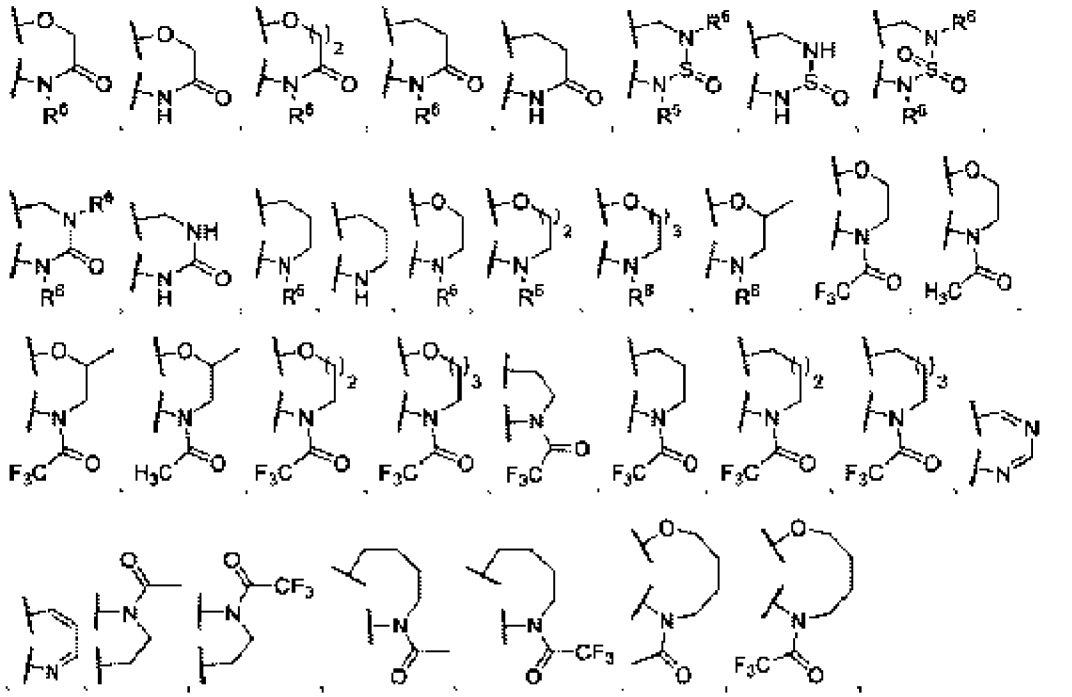


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{10} выбран из

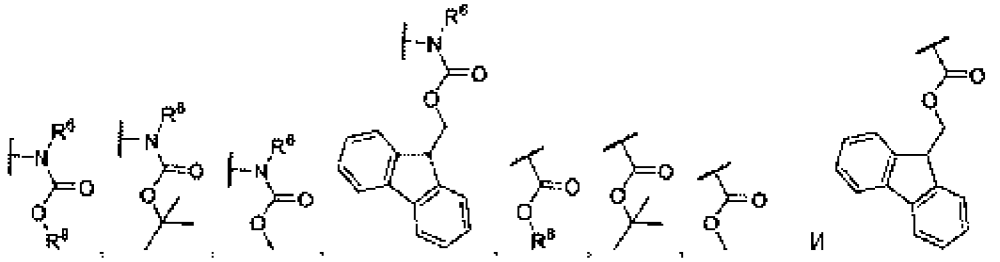


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II цикл выбран из

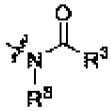




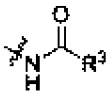
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{30} выбран из:



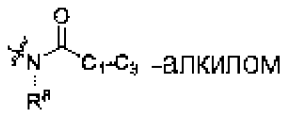
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является



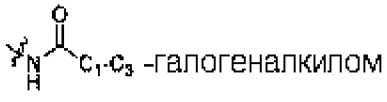
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является

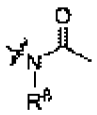


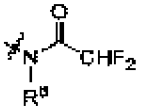
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является

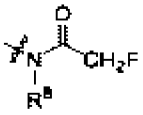


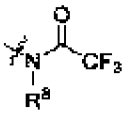
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является



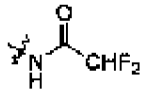
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

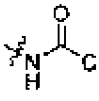
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

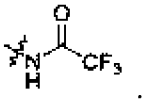
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является .

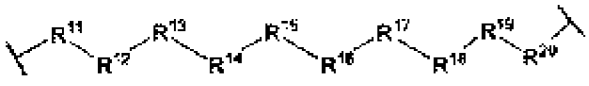
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R^{200} является  .

Линкеры

В неограничивающих вариантах осуществления в соединении формулы II $линкер^A$ и $линкер^B$ независимо выбраны из:



где:

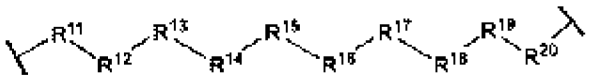
R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} и R^{20} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из связи, алкила, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR^6-, -NR^6C(O)-, -O-, -S-, -NR^6-, -C($R^{21}R^{21}$)-, -P(O)(R^3)O-, -P(O)(R^3)-, бивалентного остатка природной или неприродной аминокислоты, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкоксигруппы и гетероцикла, гетероарила, -CH_2CH_2-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-O-, CH_2CH_2-[O-(CH_2)$_2$]$_n$-NR^6-, -CH_2CH_2-[O- (CH_2)$_2$]$_n$-, -[-(CH_2)$_2$-O-]$_n$-, -[O-(CH_2)$_2$]$_n$-,-[O-CH(CH_3)C(O)]$_n$-, -[C(O)-CH(CH_3)-O]$_n$-, -[O-CH_2C(O)]$_n$-, -[C(O)-CH_2-O]$_n$ -, бивалентного остатка жирной кислоты, бивалентного остатка ненасыщенной или насыщенной моно- или ли-карбоновой кислоты; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21};

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

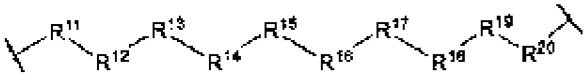
R^{21} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, F, Cl, Br, I, гидроксила, алкоксигруппы, азида, аминогруппы, цианогруппы, -NR^6R^7, -$NR^8SO_2R^3$, -NR^8S(O)R^3, галогеналкила, гетероалкила, гетероарила и гетероцикла;

и остальные переменные являются такими, как определено в настоящем описании.

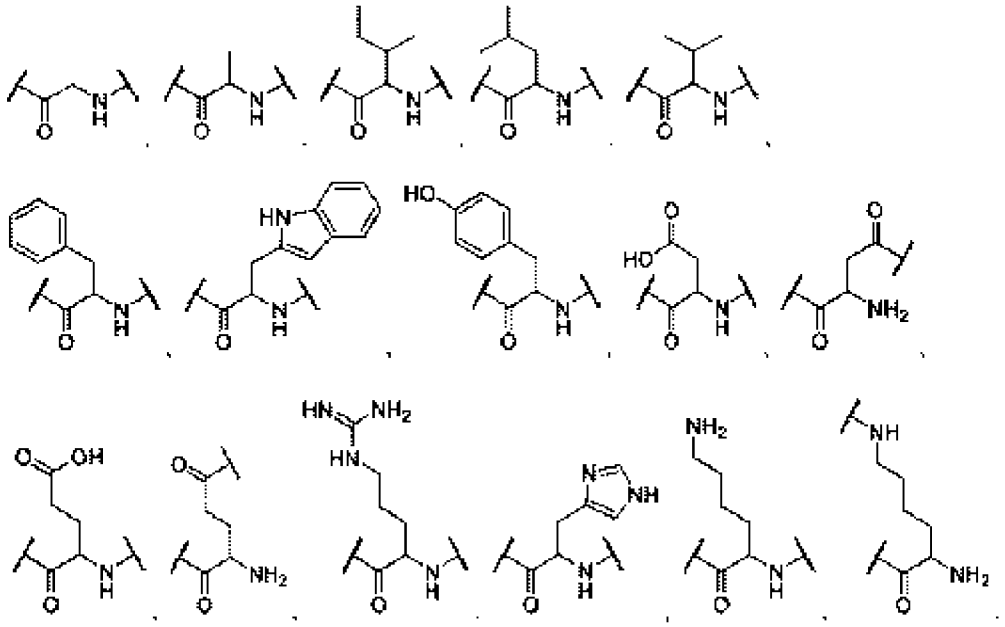
В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II линкер^A является связью, и линкер^B является

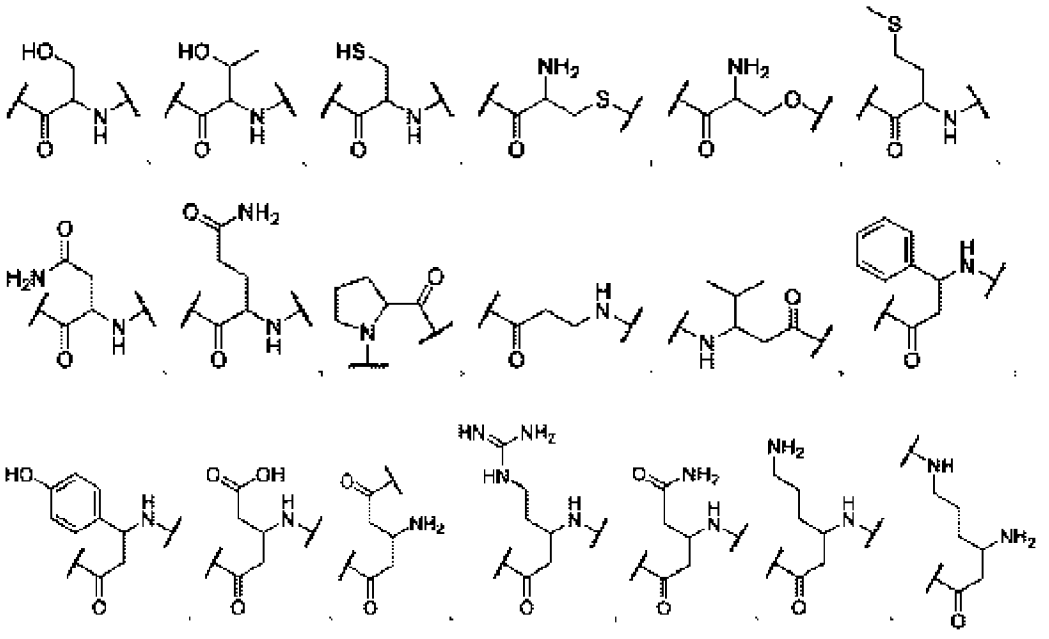


В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II, линкер^B является связью, и линкер^A является



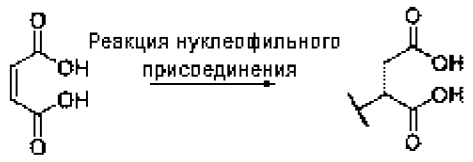
В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II, бивалентный остаток аминокислоты выбран из



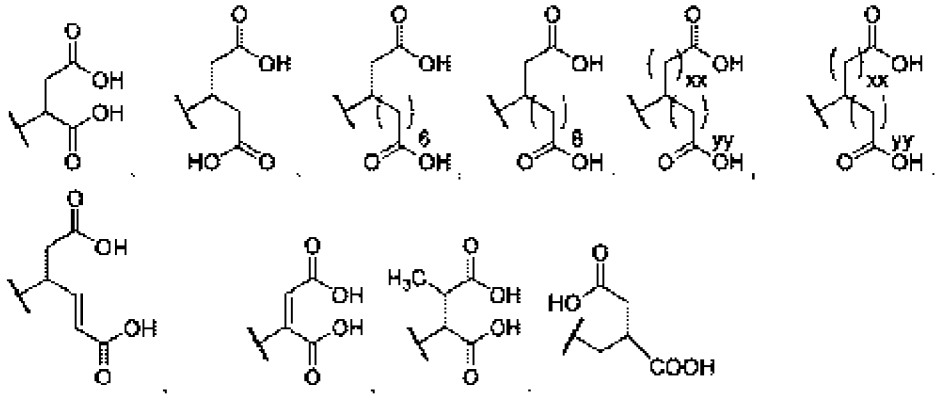


где аминокислота может быть ориентирована в любом направлении, и где аминокислота может находиться в L- или D-форме или их смеси.

В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II бивалентный остаток дикарбоновой кислоты образуется при реакции реакция нуклеофильного присоединения:

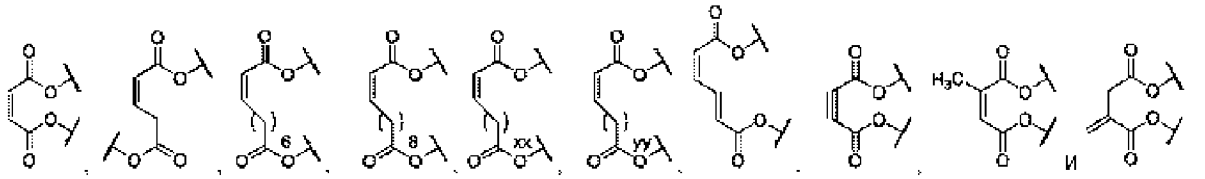


Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка дикарбоновой кислоты, образующегося при реакции нуклеофильного присоединения, включают:

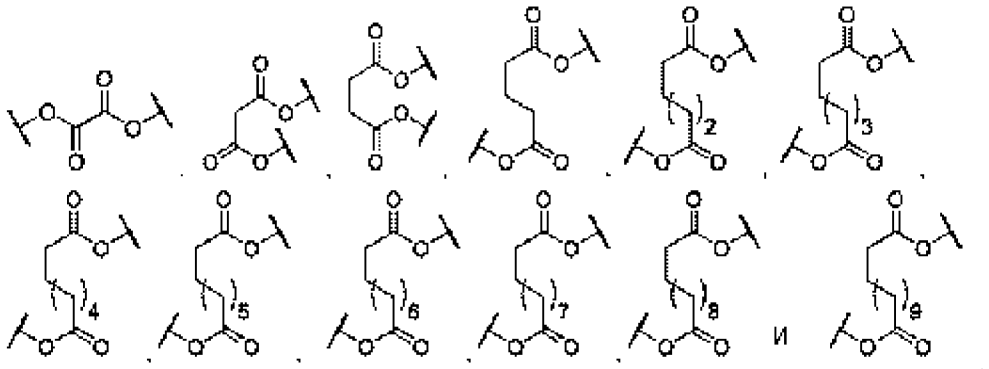


В одном из вариантов осуществления в соединении формулы II бивалентный остаток дикарбоновой кислоты образуется при реакции конденсации:

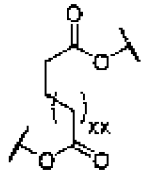
Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка дикарбоновой кислоты, образующегося при конденсации, включают:



Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка насыщенной дикарбоновой кислоты включают:

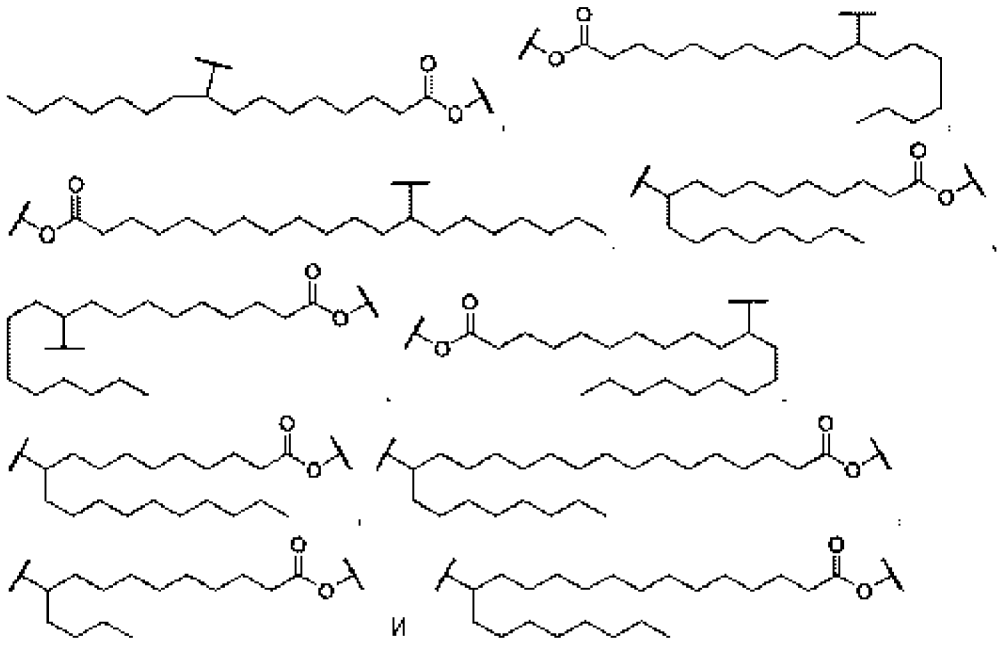


Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка насыщенной дикарбоновой кислоты включают:



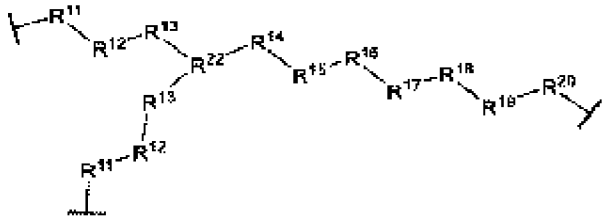
Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка насыщенной монокарбоновой кислоты выбраны из масляной кислоты (-OC(O)$(CH_2)_2CH_2$-), капроновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_4CH_2$-), каприловой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_5CH_2$-), каприновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_8CH_2$-), лауриновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{10}CH_2$-), миристиновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{12}CH_2$-), пенталеканоевой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{13}CH_2$-), пальмитиновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{14}CH_2$-), стеариновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{16}CH_2$-), бегеновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{20}CH_2$-) и лигноцериновой кислоты (-OC(O)$(CH_2)_{22}CH_2$-).

Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка жирной кислоты включают остатки, выбранные из линолевой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, гадолеиновой кислоты, нервоновой кислоты, миристолеиновой кислоты и эруковой кислоты:



Неограничивающие варианты осуществления бивалентного остатка жирной кислоты выбраны из линолевой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_2$-), докозагексаеновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_2$-), эйкозапентаеновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_2$-), альфа-линоленовой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7(CHCHCH_2)_3CH_2$-), стеаридоновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_4(CHCHCH_2)_4CH_2$-), γ-линоленовой кислоты (-$C(O)(CH_2)_4(CHCHCH_2)_3(CH_2)_3CH_2$-), арахидоновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_3$,$(CHCHCH_2)_4(CH_2)_4CH_2$-), докозатетраеновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_5(CHCHCH_2)_4(CH_2)_4CH_2$-), пальмитолеиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_5CH_2$-), вакценовой кислоты (-$C(O)(CH_2)_9CHCH(CH_2)_5CH_2$-), пауллиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_{11}CHCH(CH_2)_5CH_2$-), олеиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7CH_2$-), элаидиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7CH_2$-), гондоевой кислоты (-$C(O)(CH_2)_9CHCH(CH_2)_7CH_2$-), гадолеиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_9CH_2$-), нервоновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_{13}CHCH(CH_2)_3CH_2$-), мидовой кислоты (- $C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_3(CH_2)_6CH_2$-), миристолеиновой кислоты (-$C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_3CH_2$-) и эруковой кислоты (-$C(O)(CH_2)_{11}CHCH(CH_2)_7CH_2$-).

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



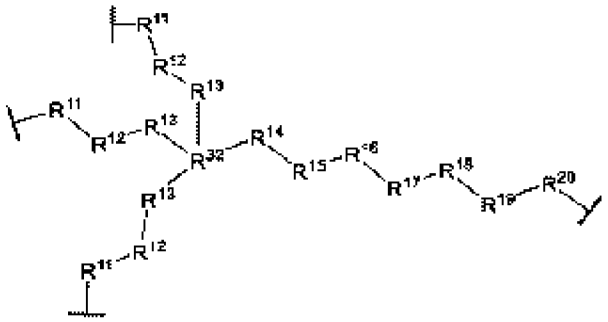
где:

R^{22} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из алкила, -C(O)N-, -NC(O)-, -N-, -$C(R^{21})$-, -P(O)O-, -P(O)-, -$P(O)(NR^6R^7)$N-, алкенила, галогеналкила, арила,

гетероцикла и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21};

и остальные переменные являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II, линкер^D выбран из:



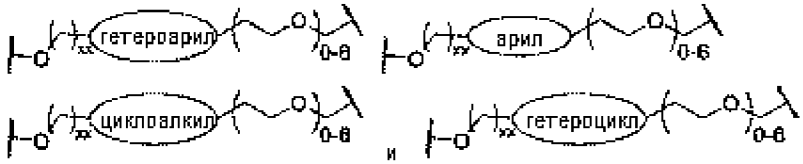
где:

R^{32} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из алкила, N^+X^-, -C-, алкенила, галогеналкила, арила, гетероцикла и гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21};

X^- является анионной группой, например Br^- или Cl^-; и

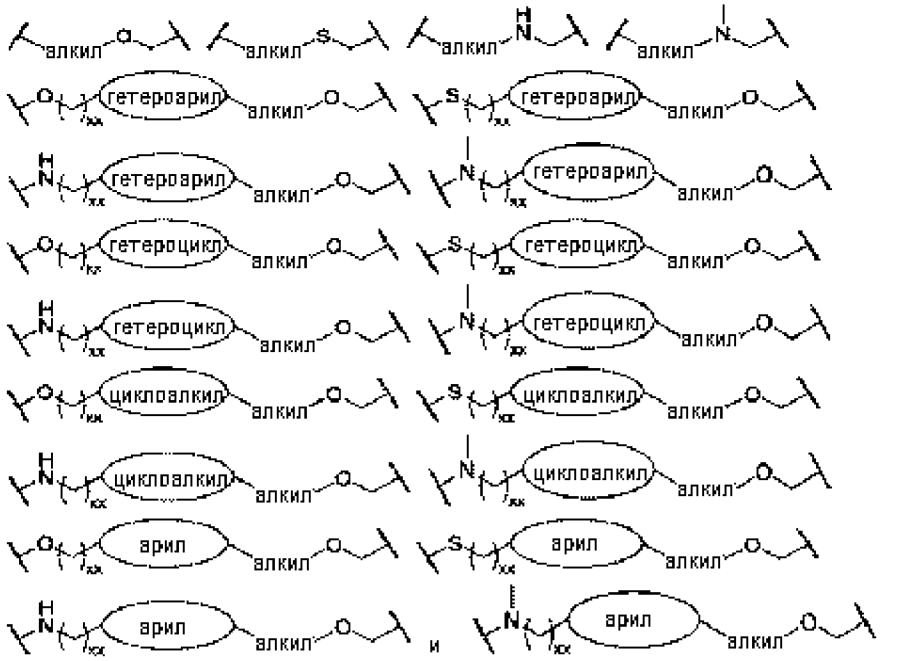
все другие переменные являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:



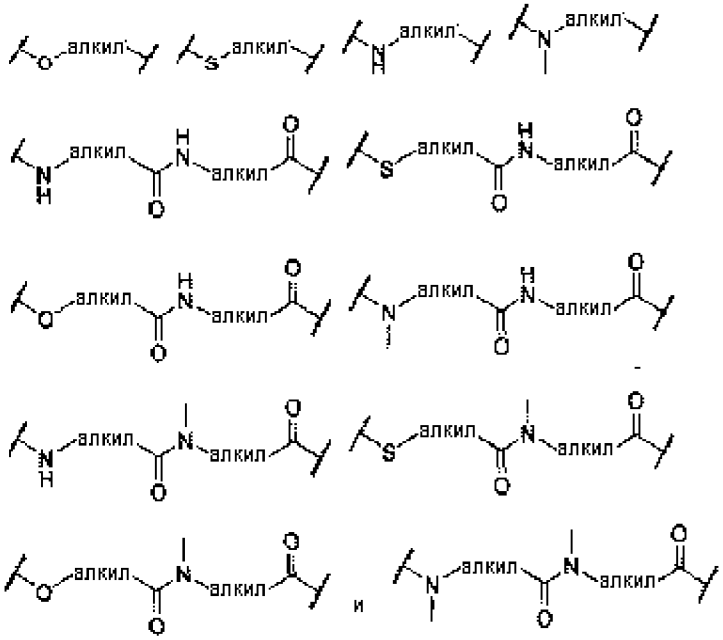
где каждый гетероарил, гетероцикл, циклоалкил и арил необязательно может являться замещенным 1, 2, 3 или 4 из любой комбинации галогена, алкила, галогеналкила и гетероарила, гетероцикла или циклоалкила, насколько это допустимо валентностью.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:

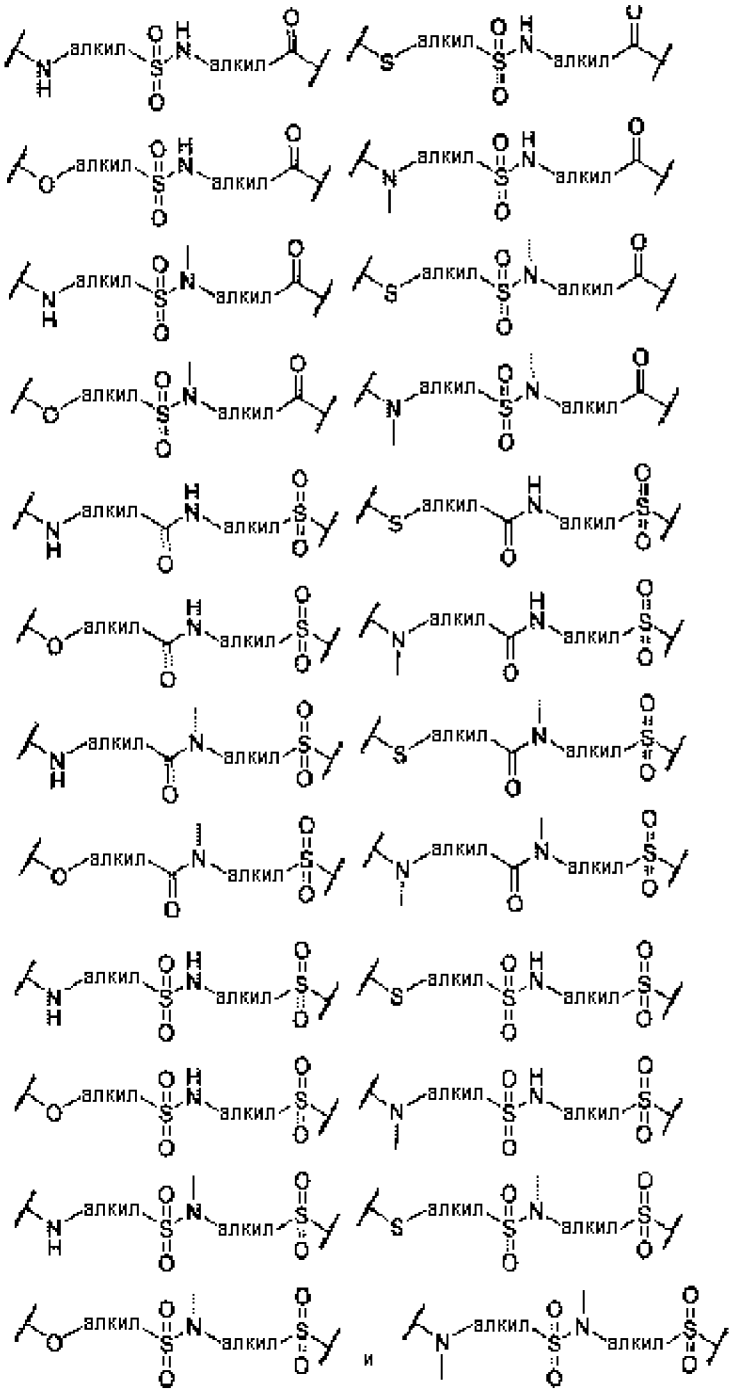


где каждый гетероарил, гетероцикл, циклоалкил необязательно может являться замещенным 1, 2, 3 или 4 из любой комбинации галогена, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, гетероцикла или циклоалкила, насколько это допустимо валентностью.

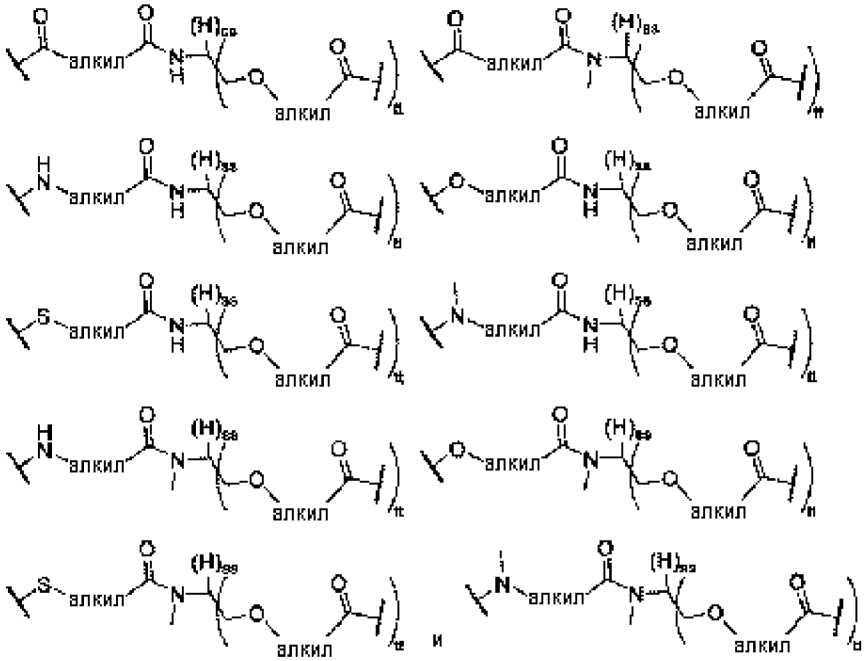
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

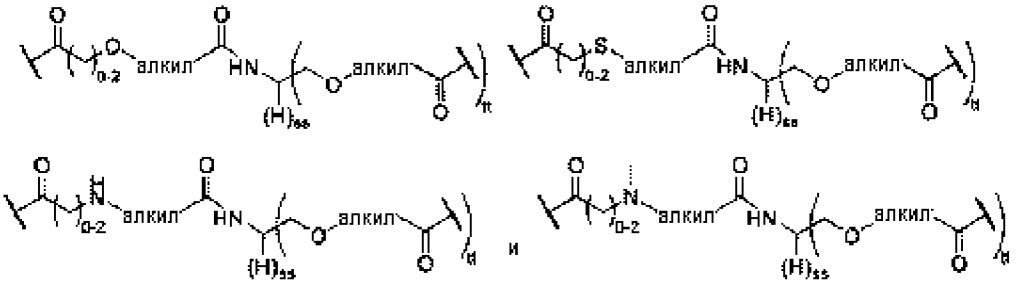


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B}, линкер^{C} или линкер^{D} выбран из:



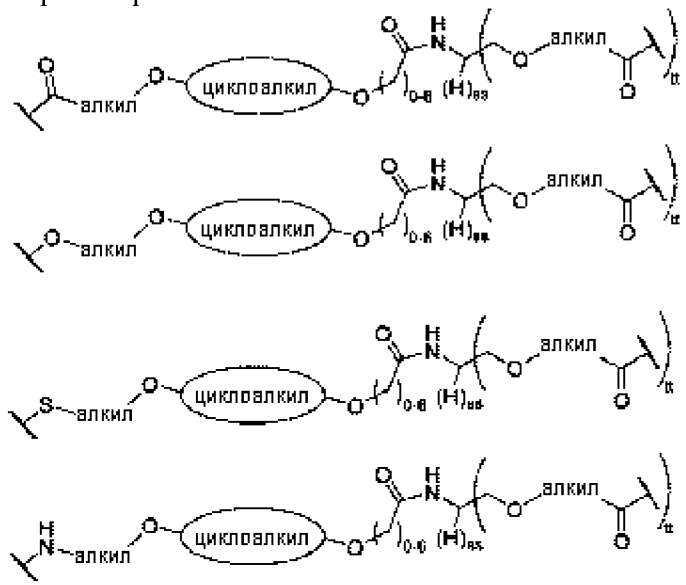
где tt независимо выбран из 1, 2 или 3, и ss составляет 3 минус tt (3-tt).

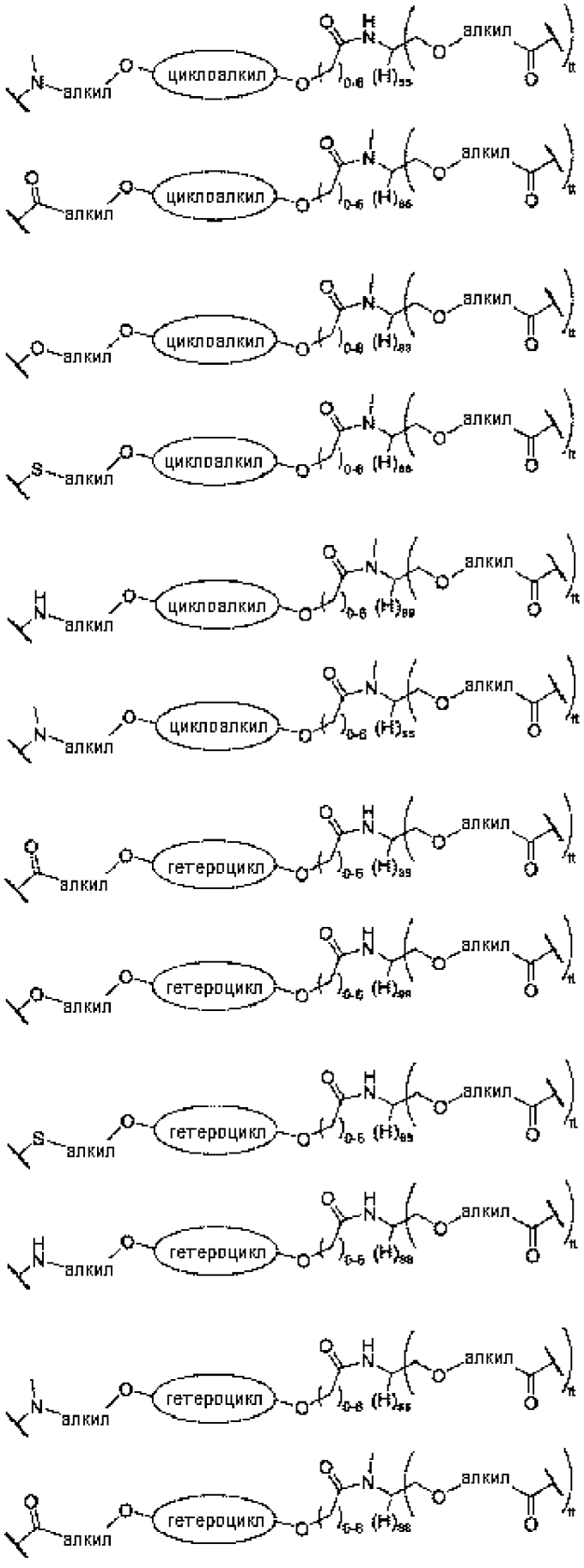
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^B, линкер^C или линкер^D выбран из:

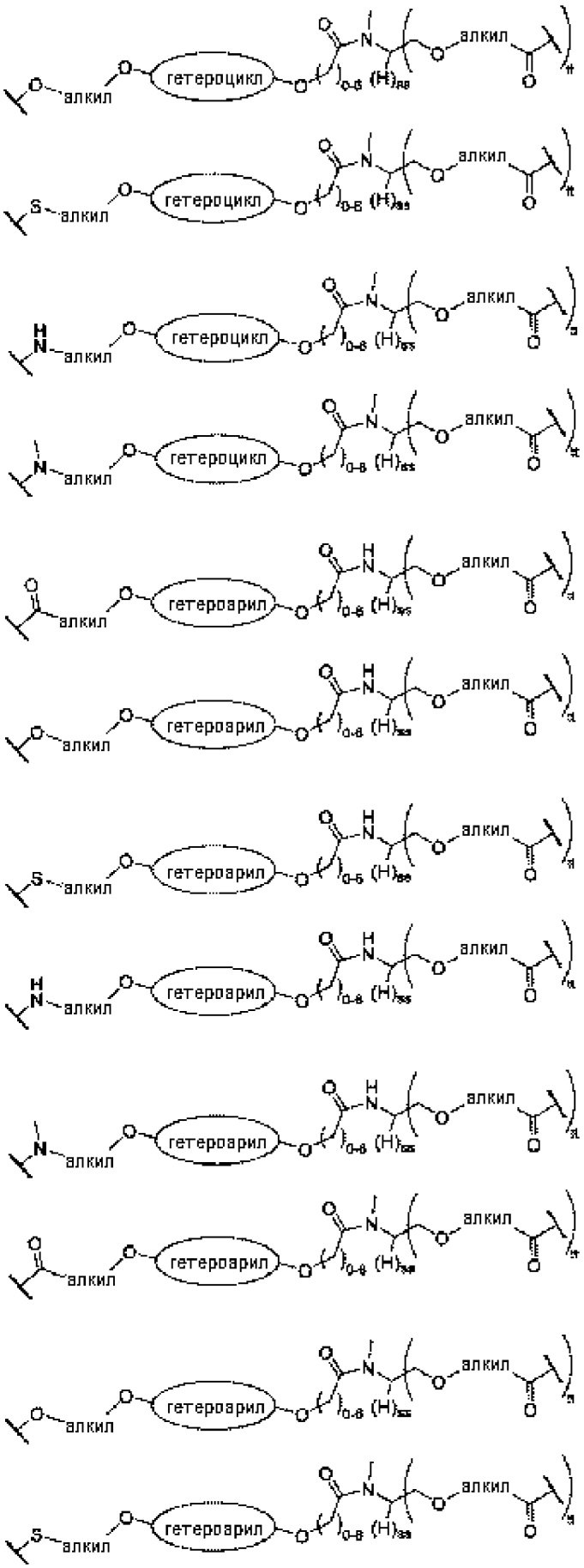


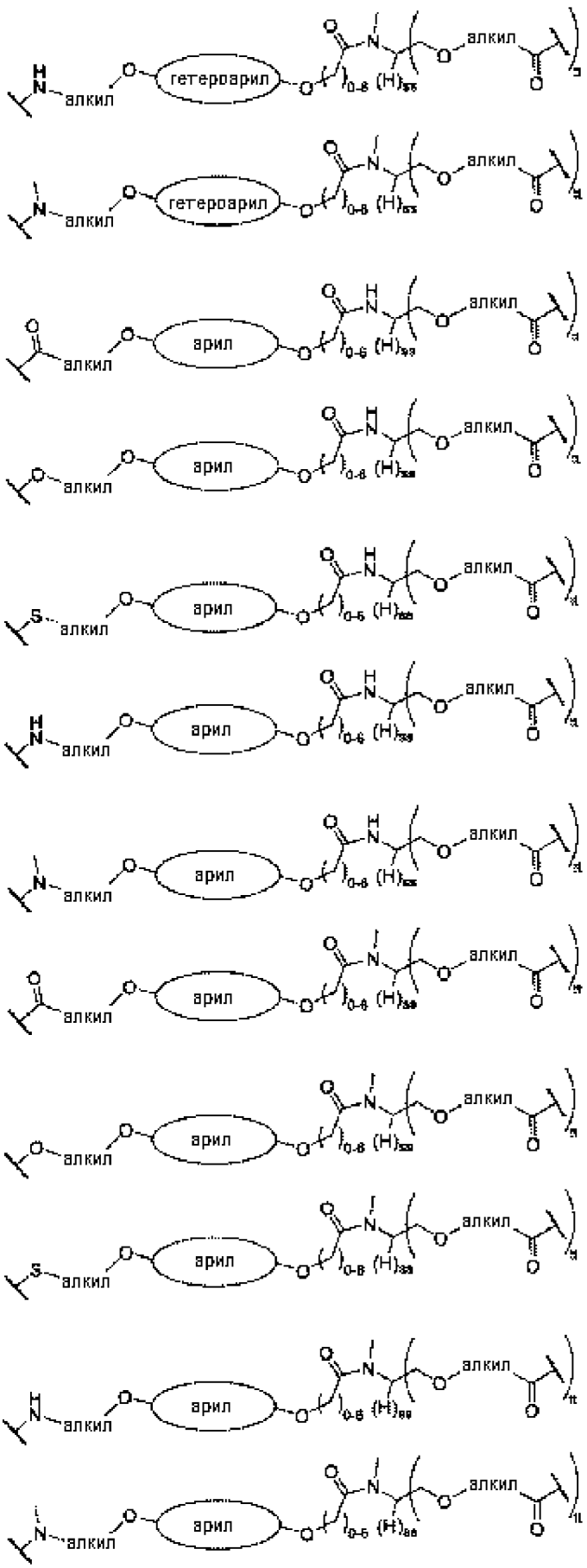
где tt и ss являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^B, линкер^C или линкер^D выбран из:




циклоалкил
алкил
гетероцикл

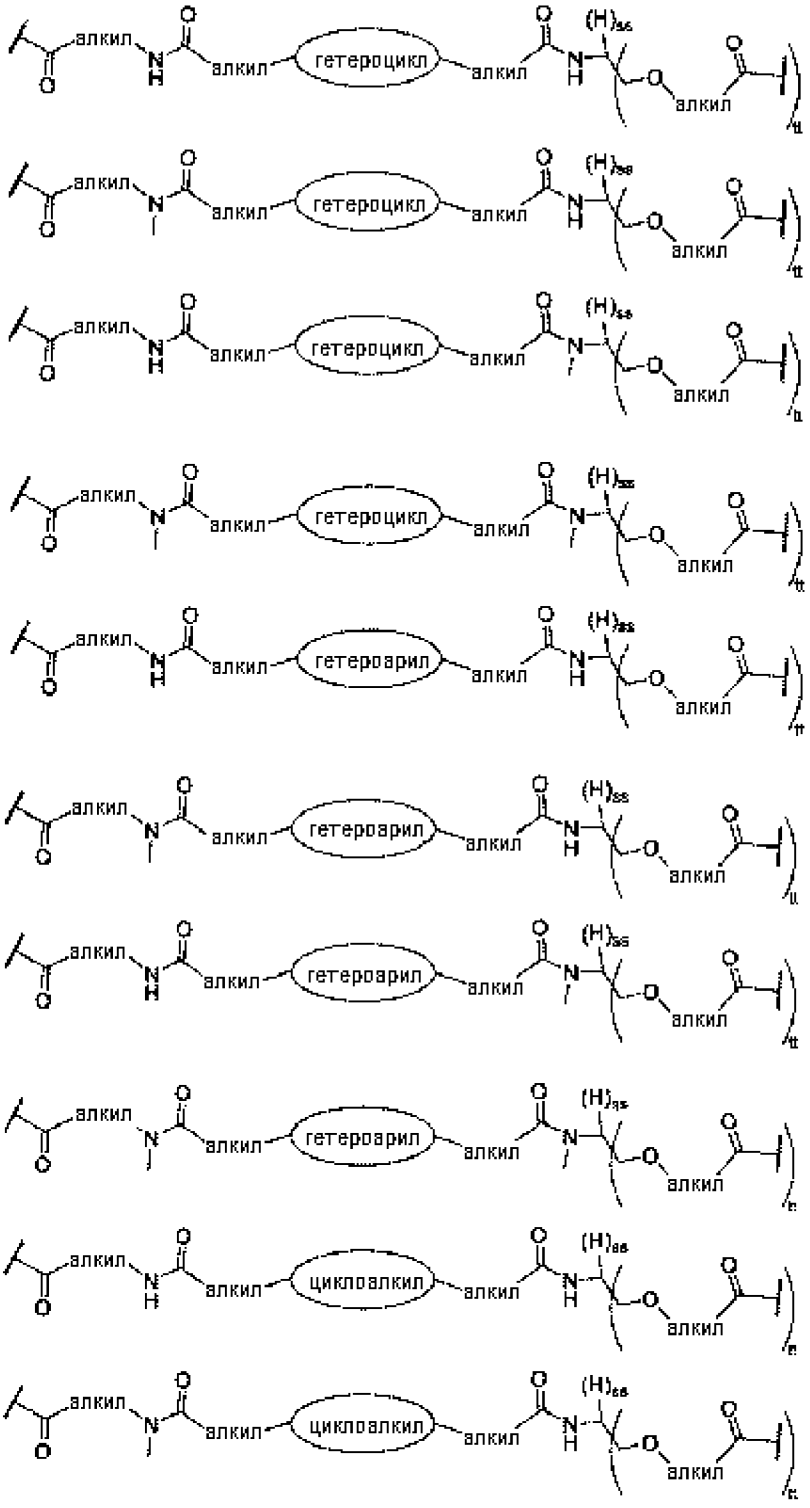

гетероцикл
гетероарил
алкил
0-6

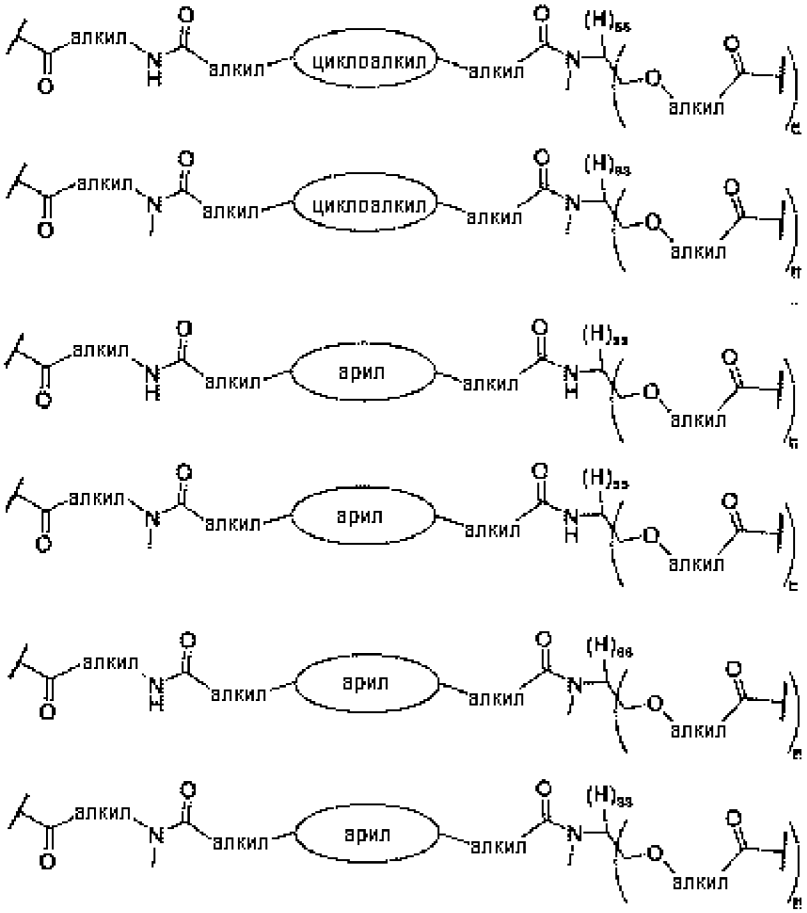


где каждый гетероарил, гетероцикл, циклоалкил, и арил необязательно может являться замещенным 1, 2, 3 или 4 из любой комбинации галогена, алкила, галогеналкила,

арила, гетероарила, гетероцикла или циклоалкила, насколько это допустимо валентностью; и tt и ss являются такими, как определено в настоящем описании.

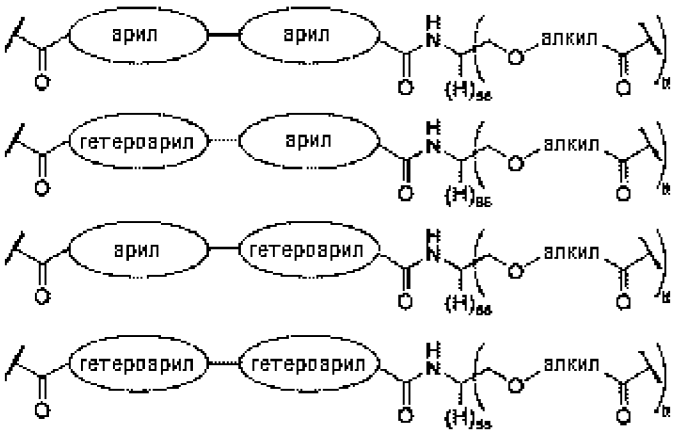
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^B, линкер^C или линкер^D выбран из:





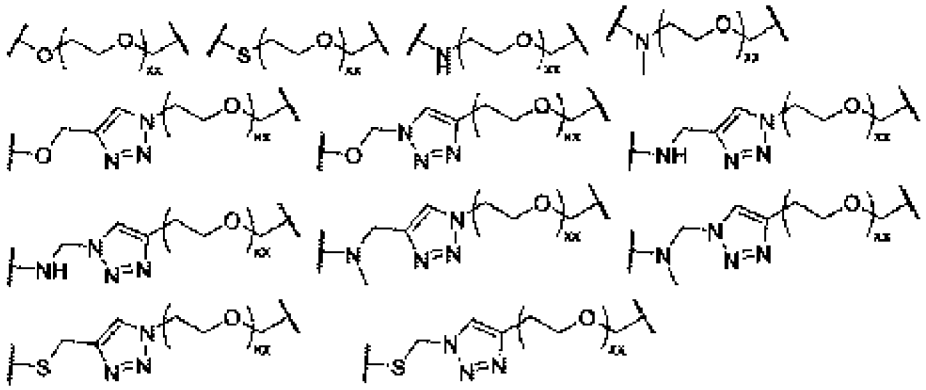
где каждый гетероарил, гетероцикл, циклоалкил и арил необязательно может являться замещенным 1, 2, 3 или 4 из любой комбинации галогена, алкила, галогеналкила и гетероарила, гетероцикла или циклоалкил, насколько это допустимо валентностью: и tt и ss являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B}, линкер^{C} или линкер^{D} выбран из:

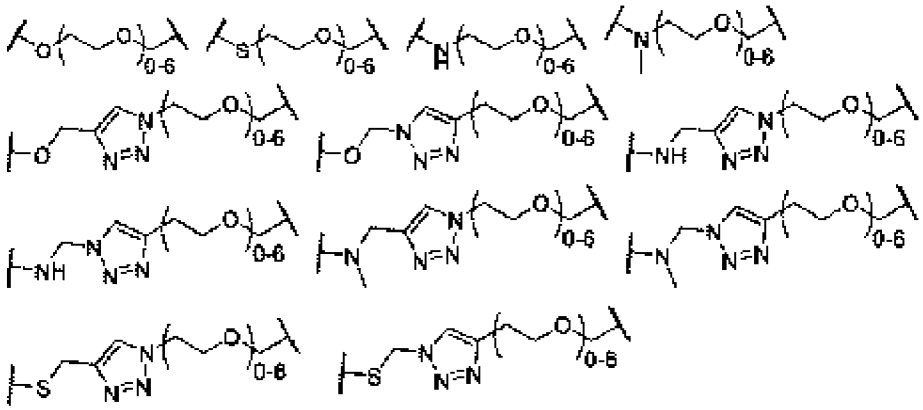


где каждый гетероарил и арил необязательно может являться замещенным 1, 2, 3 или 4 из любой комбинации галогена, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, гетероцикла или циклоалкила, насколько это допустимо валентностью; и tt и ss являются такими, как определено в настоящем описании.

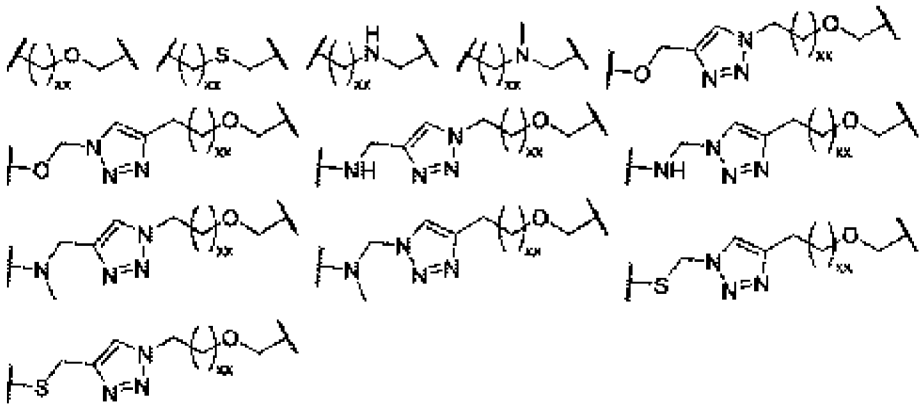
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:



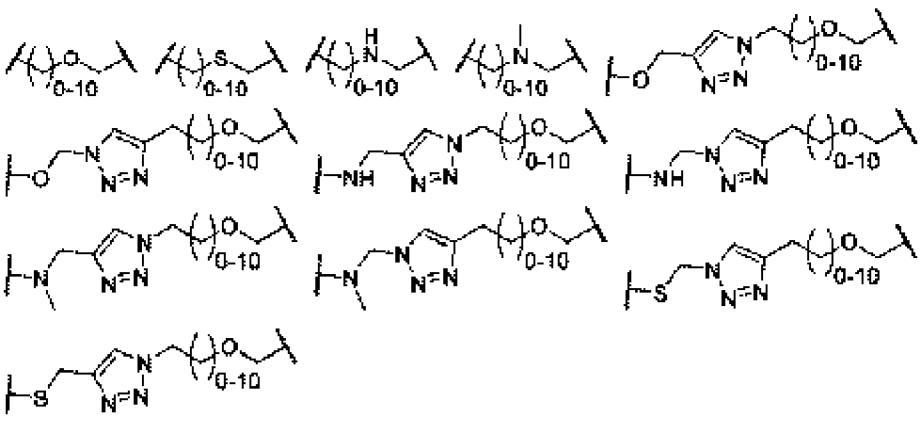
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:



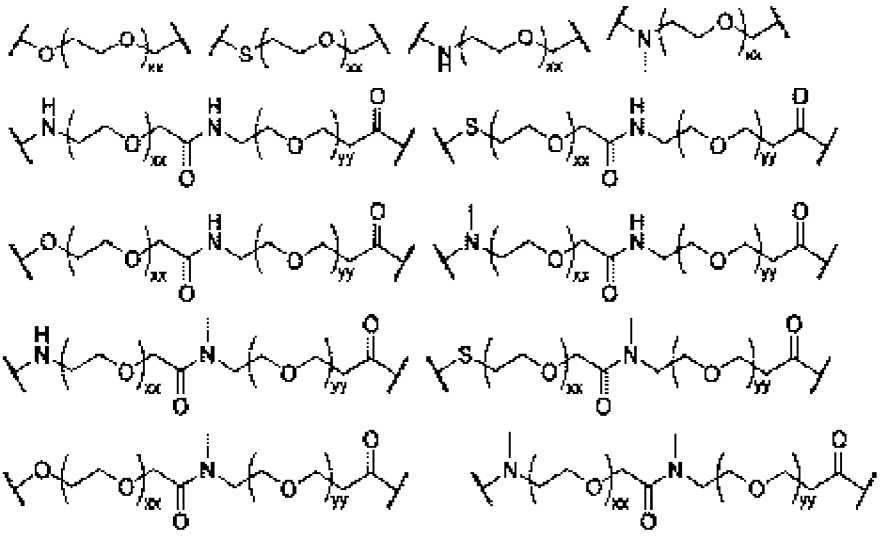
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:



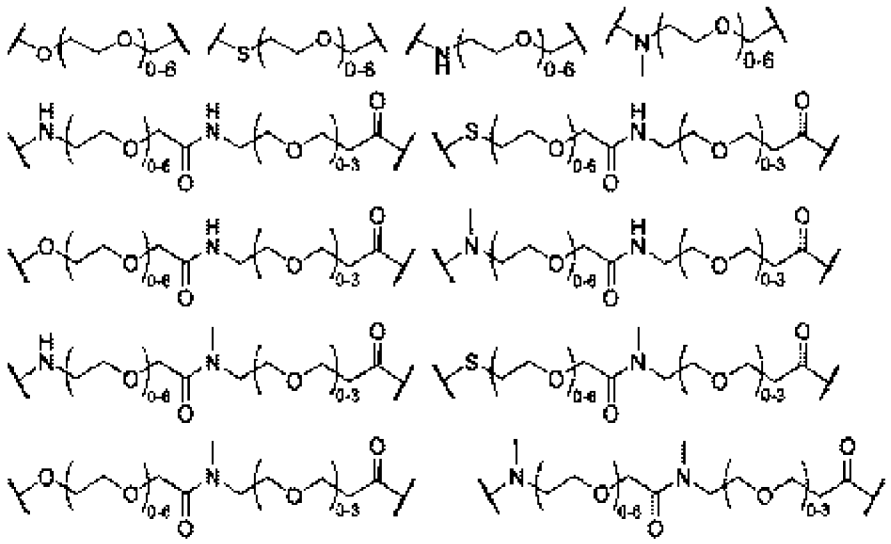
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:



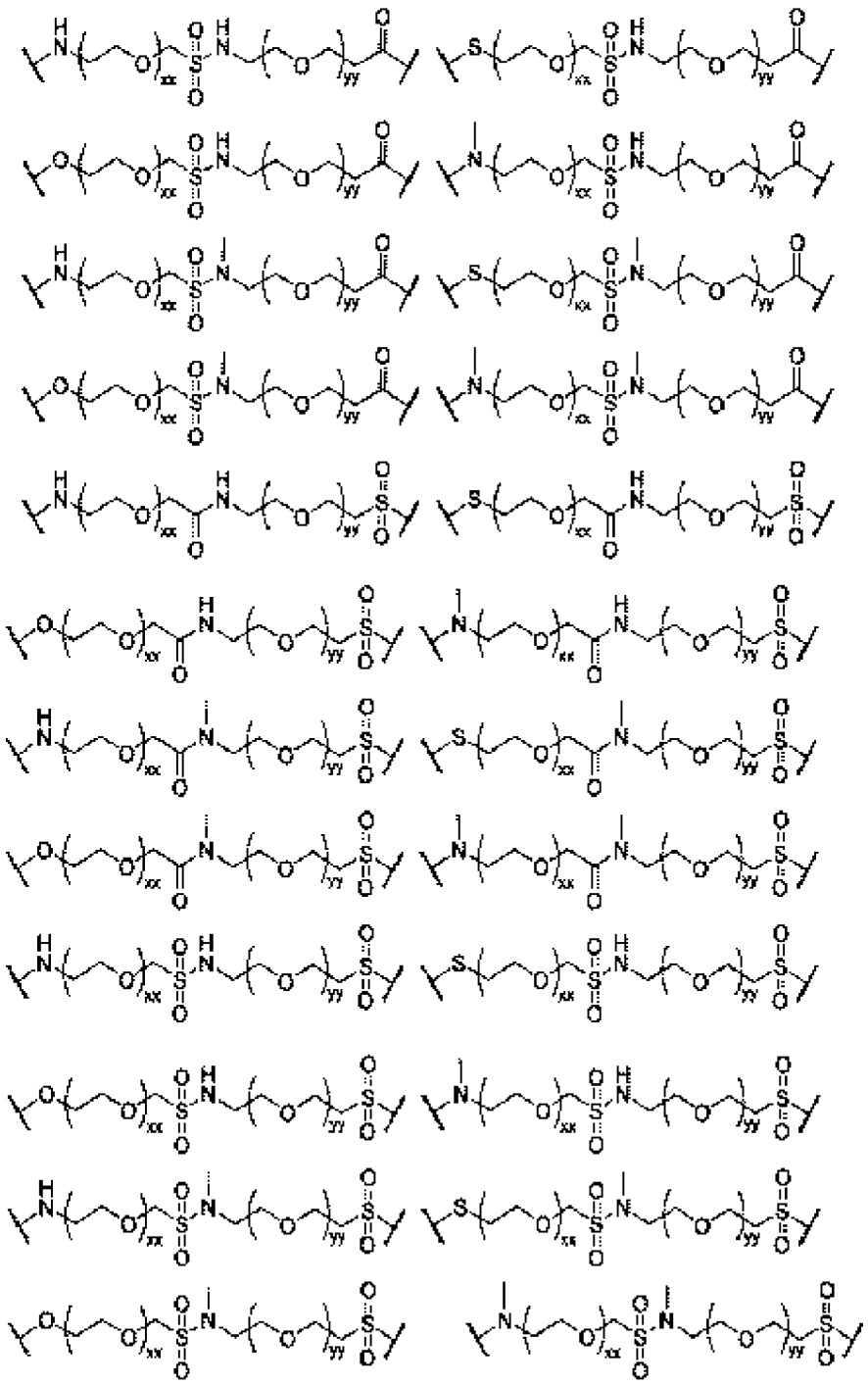
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:



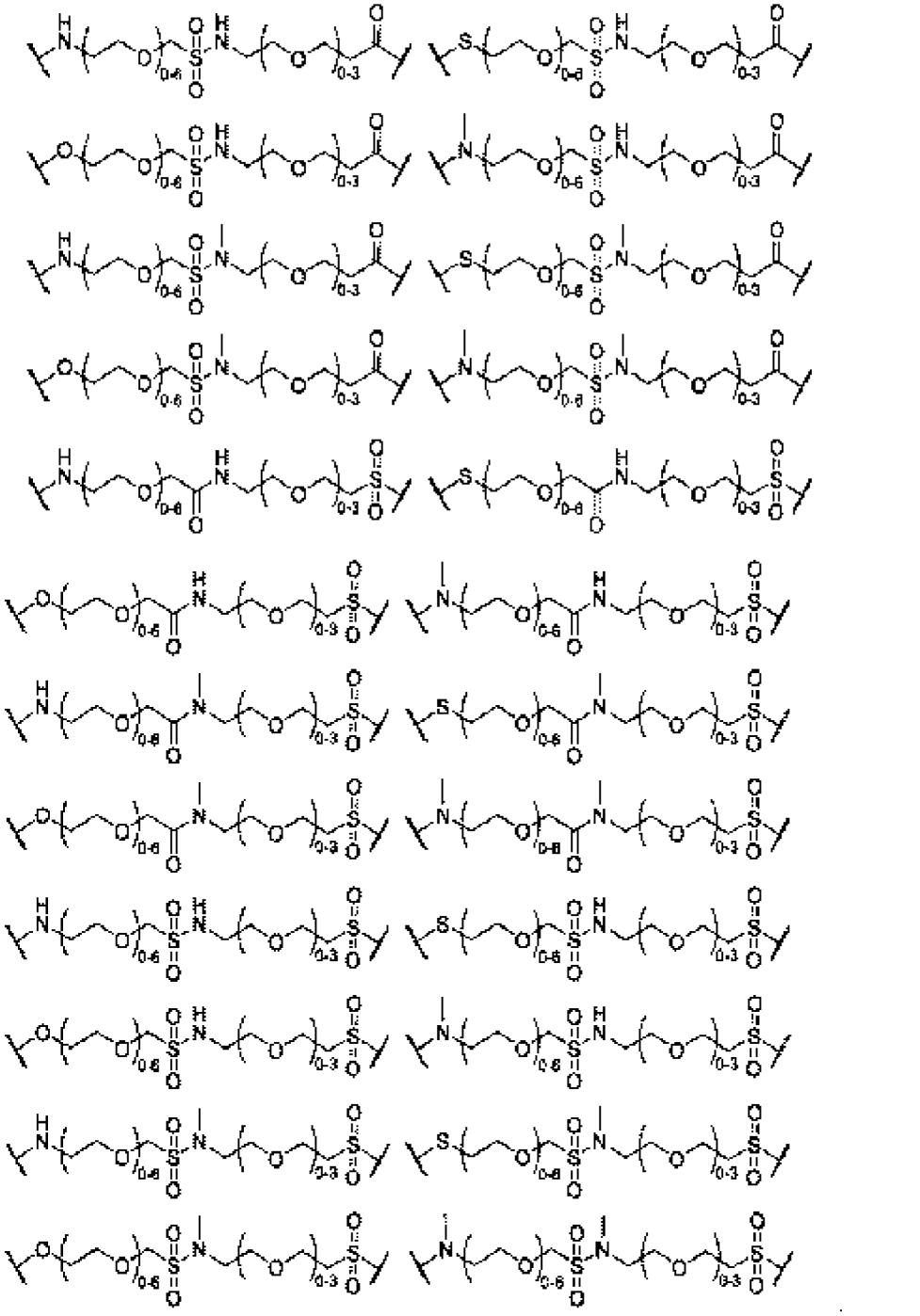
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

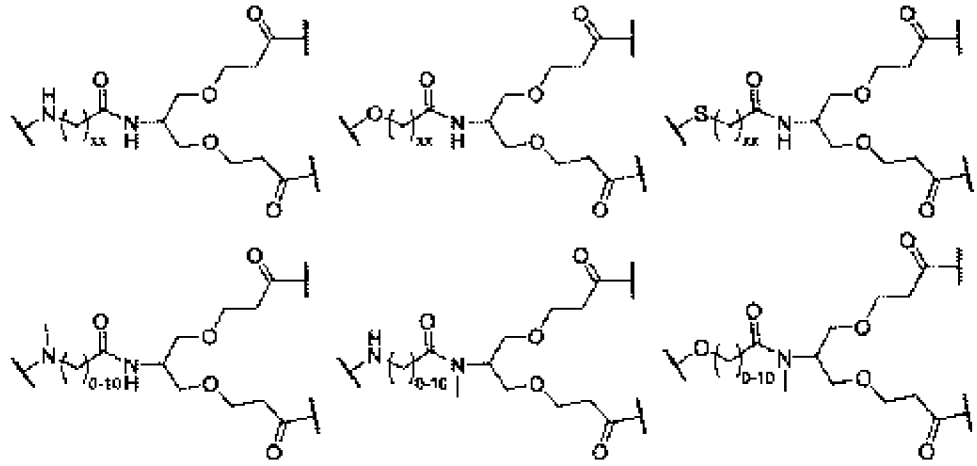


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

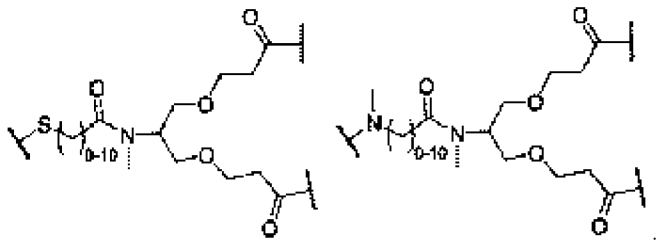


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

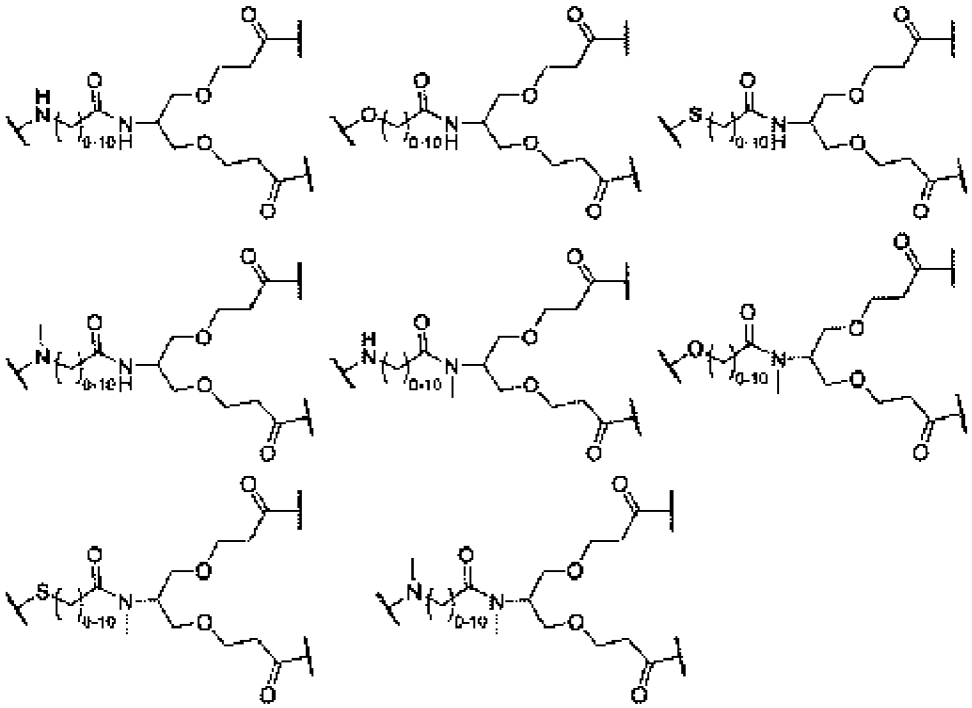




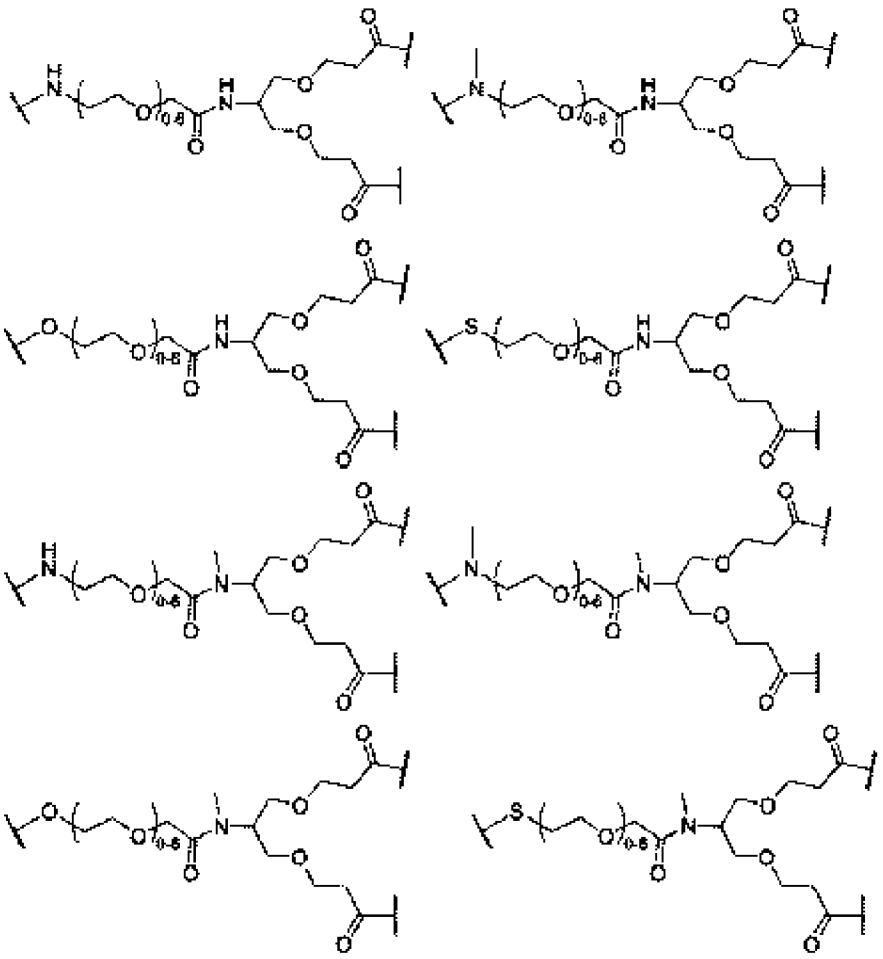
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



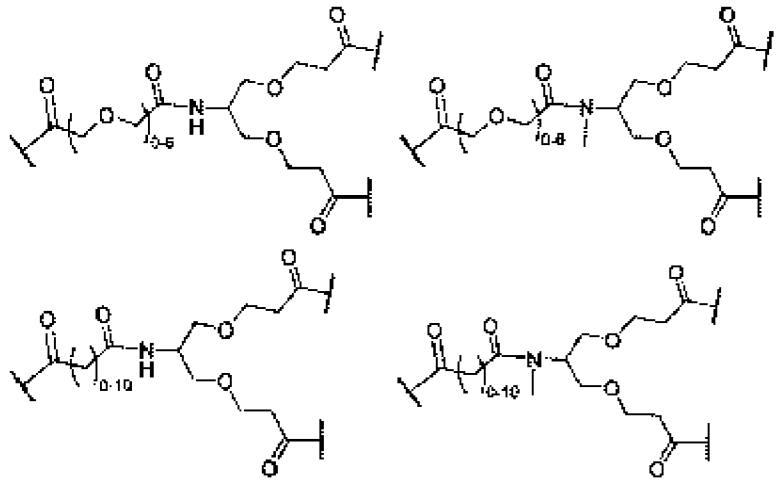
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



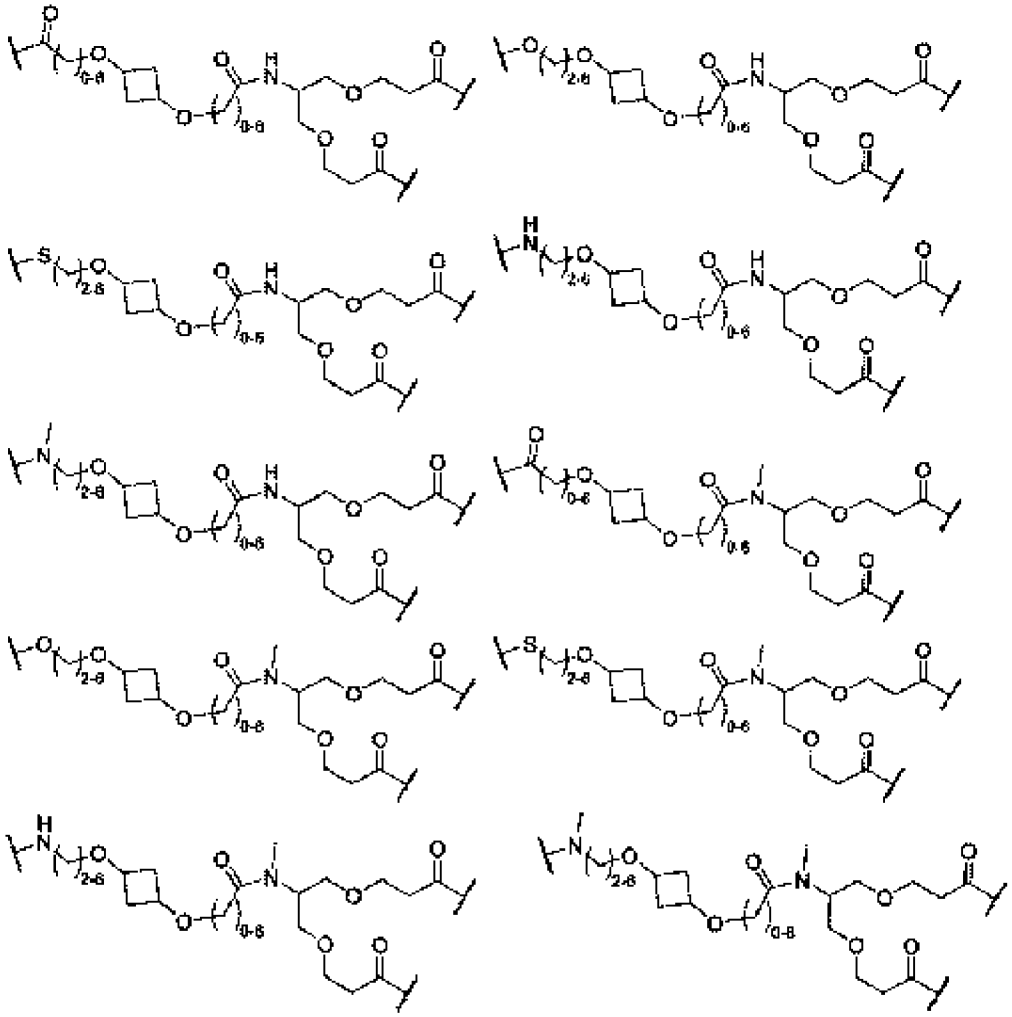
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



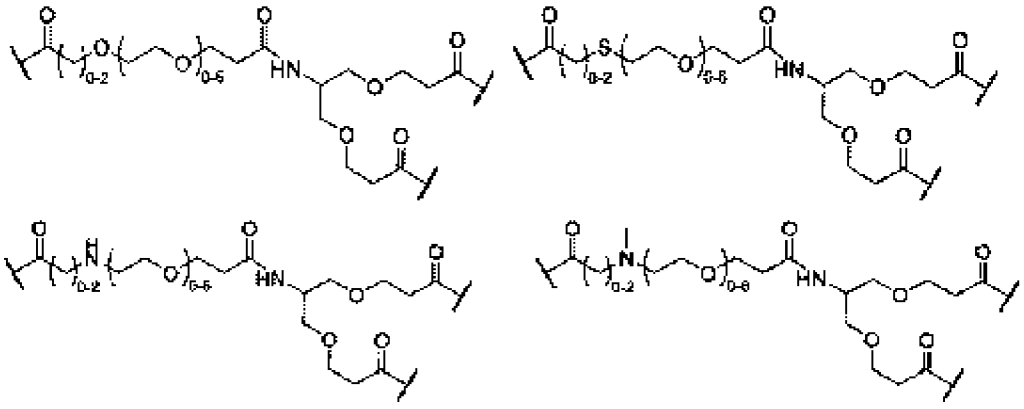
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



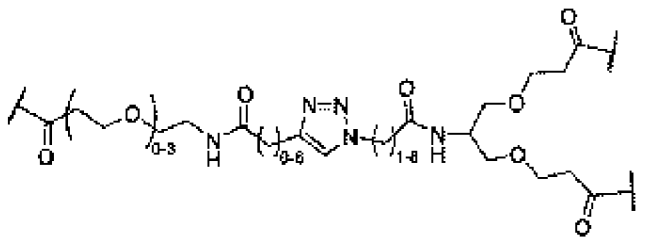
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:

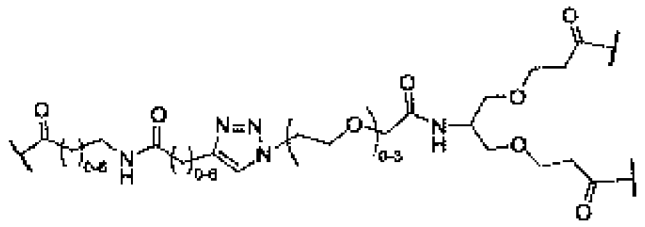


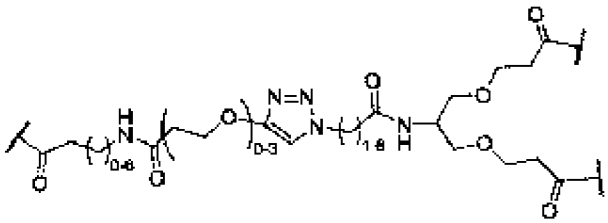
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:

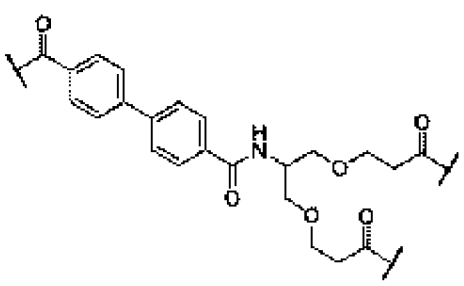


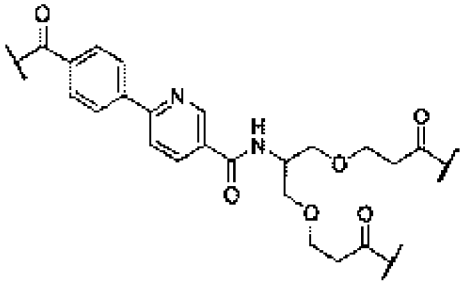
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



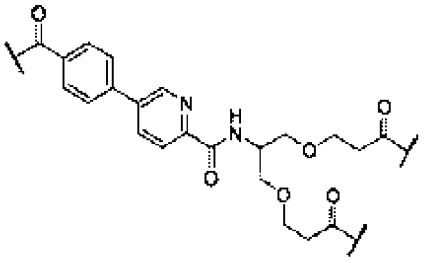


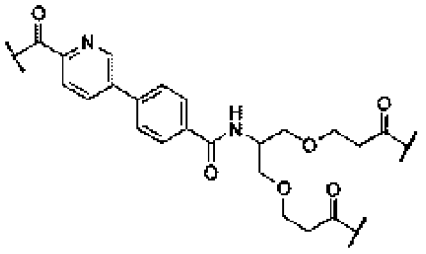


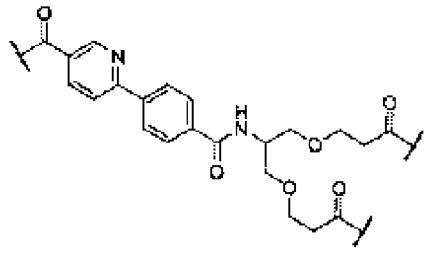


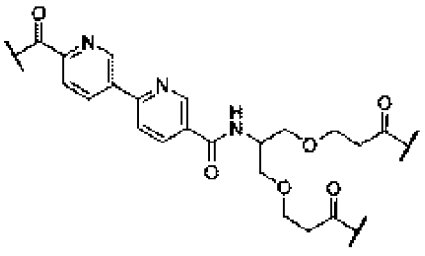


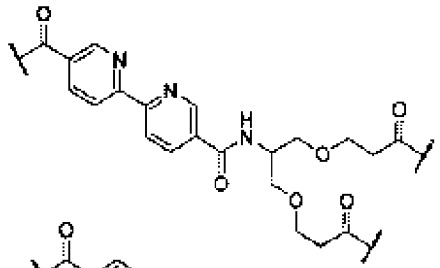
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из:

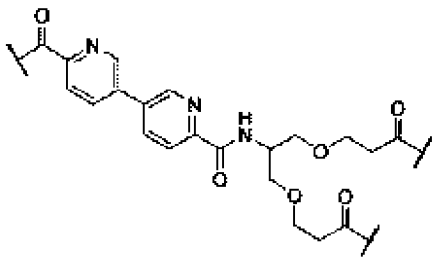


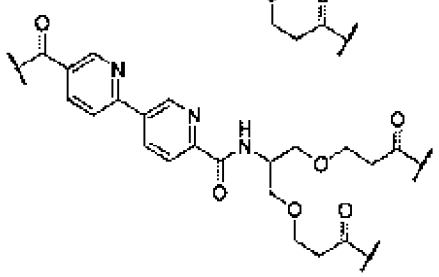




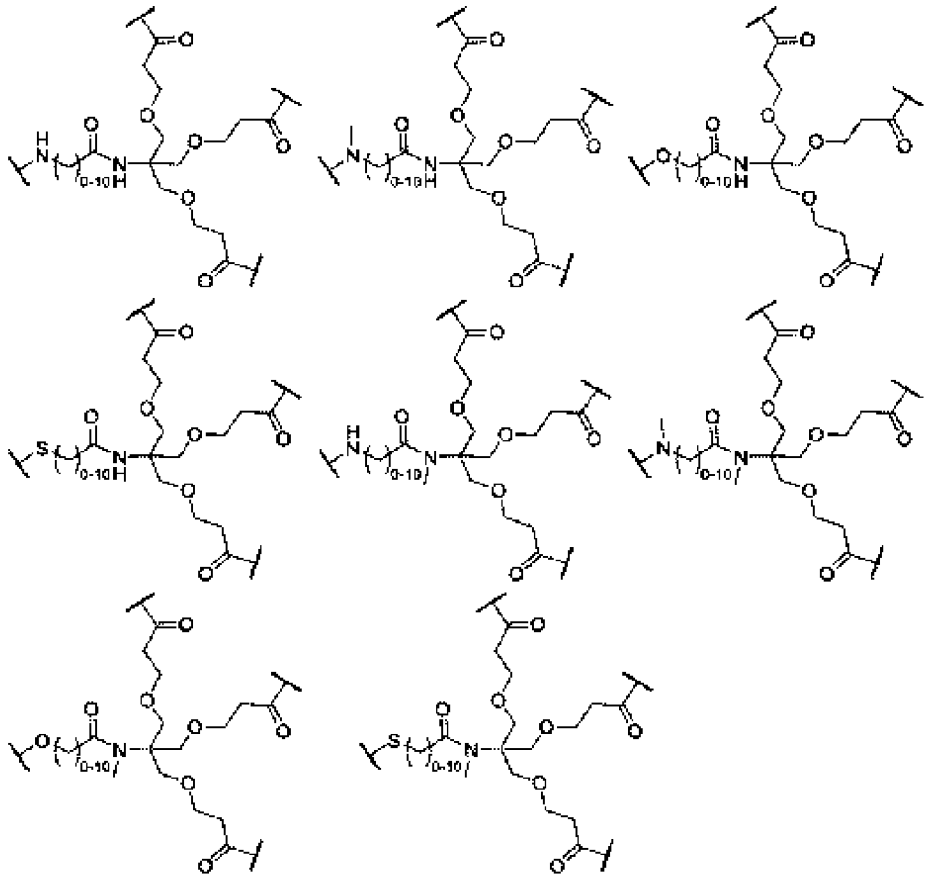




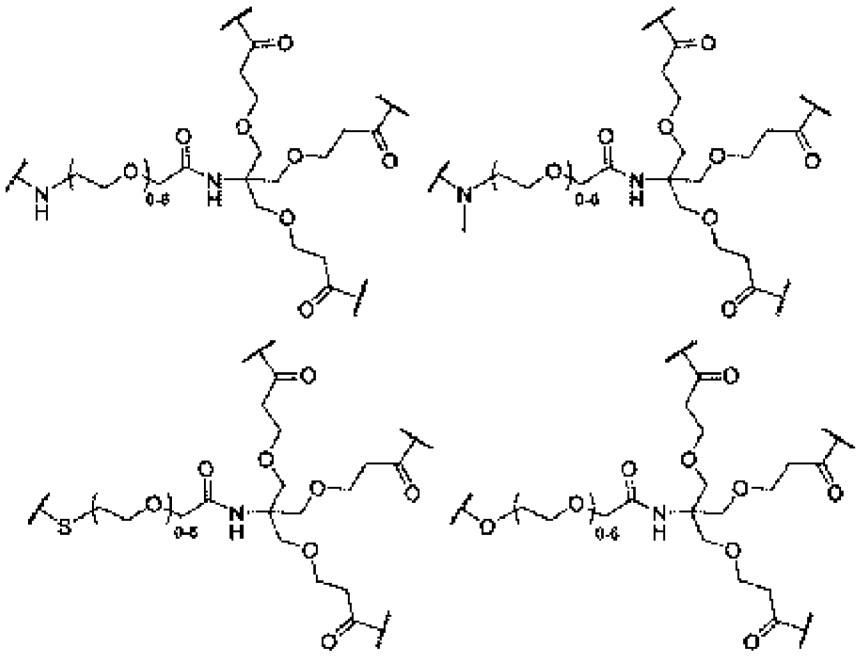


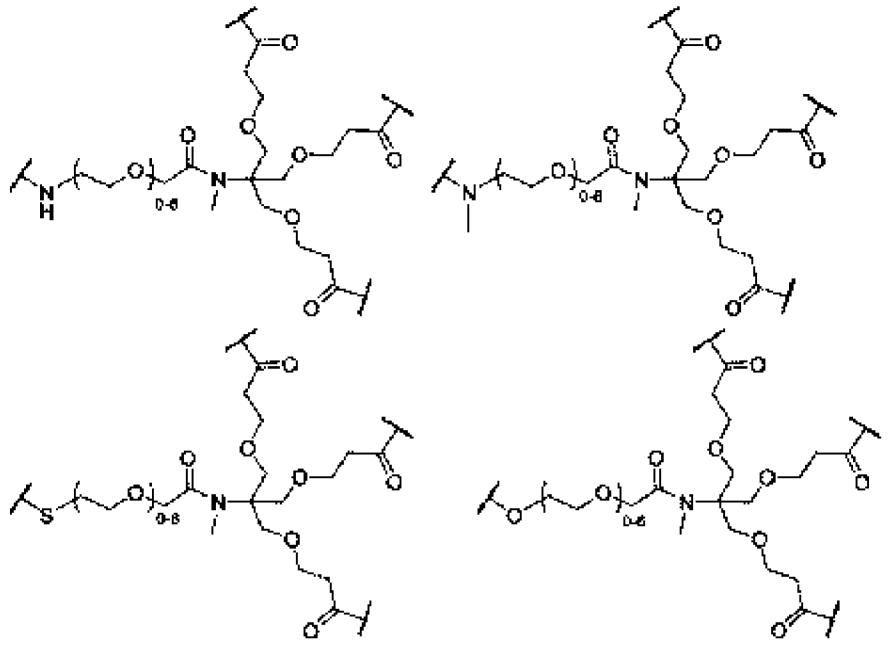


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

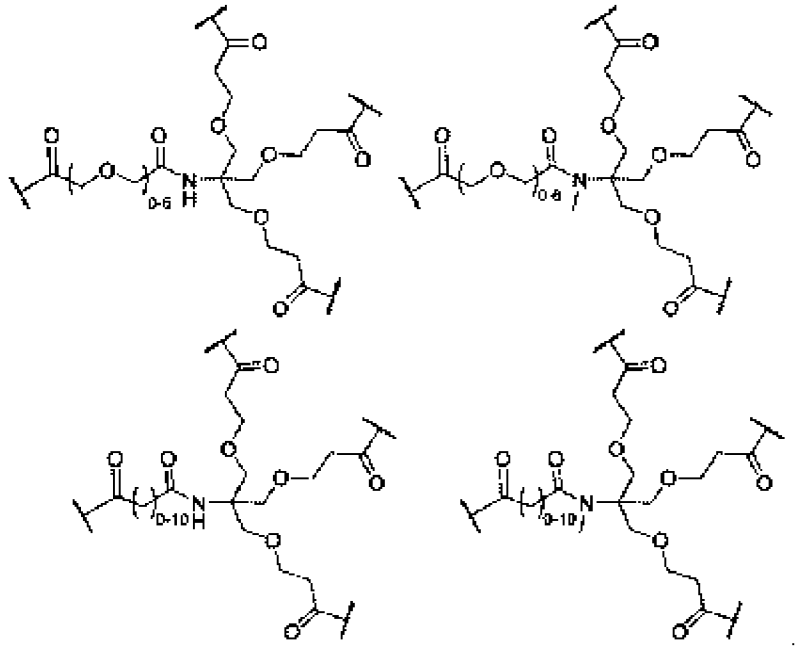


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

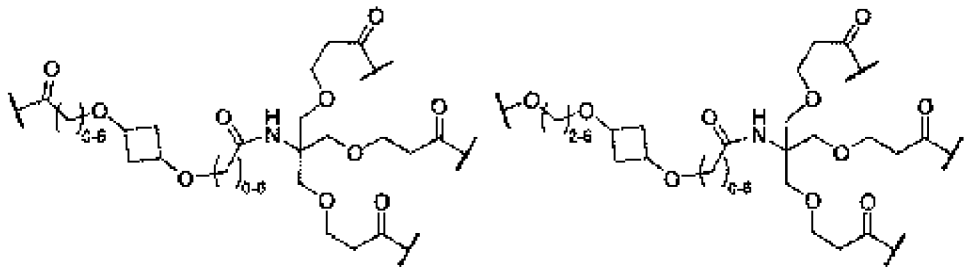


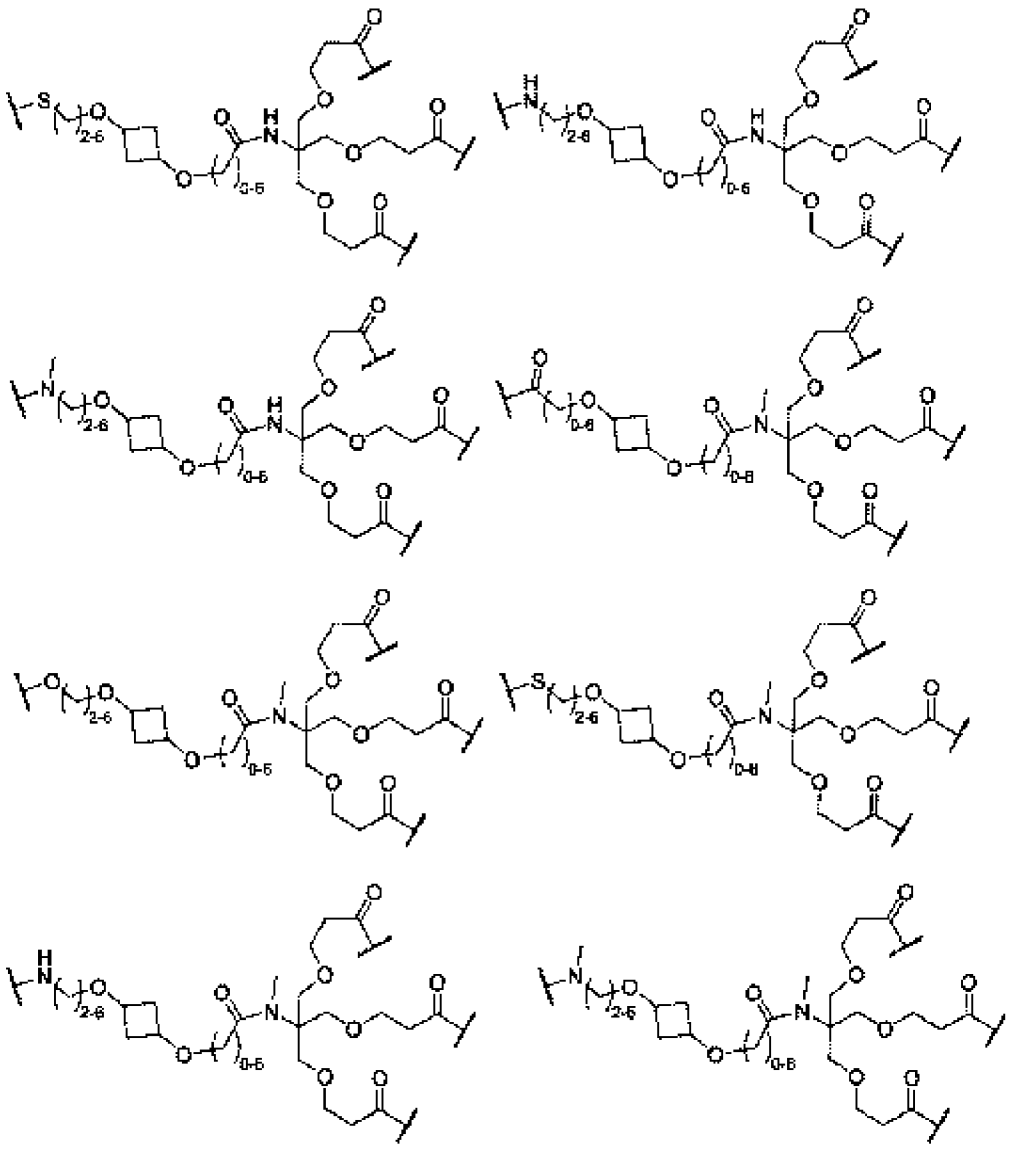


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

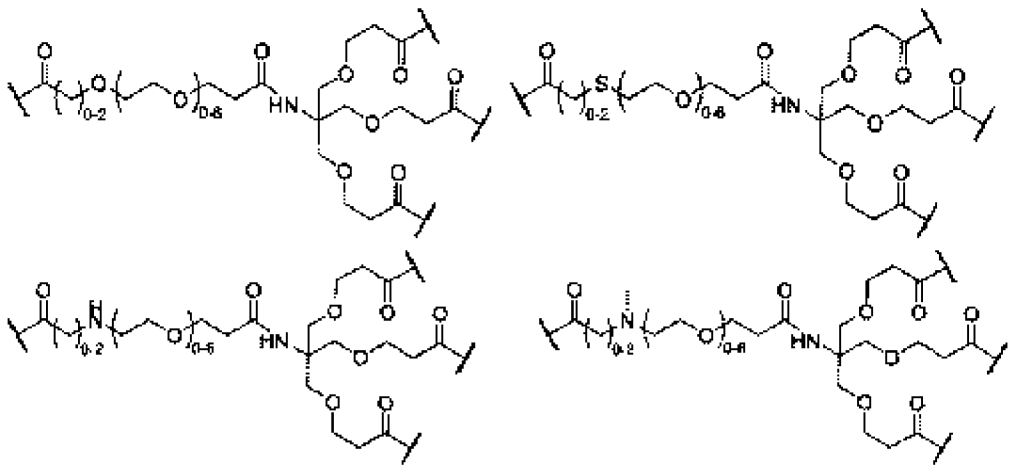


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

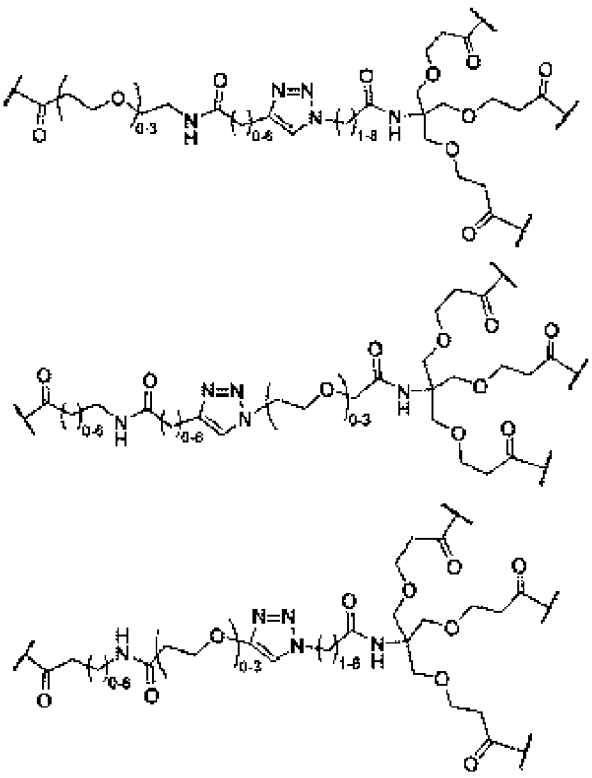




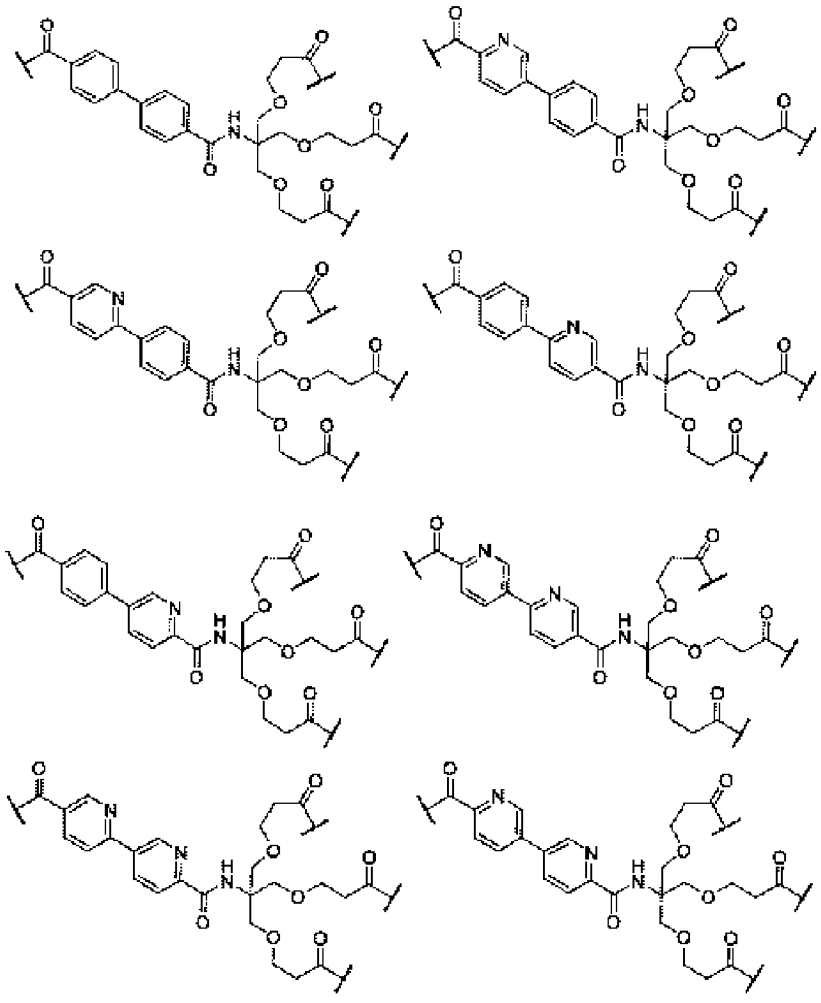
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

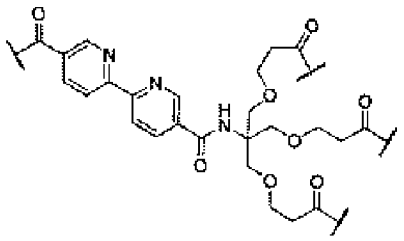


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^D выбран из:

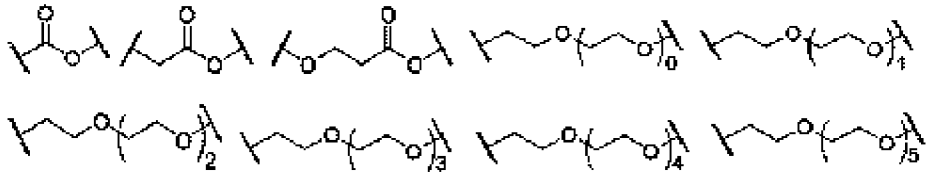


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{D} выбран из:

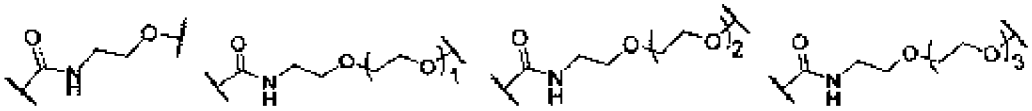




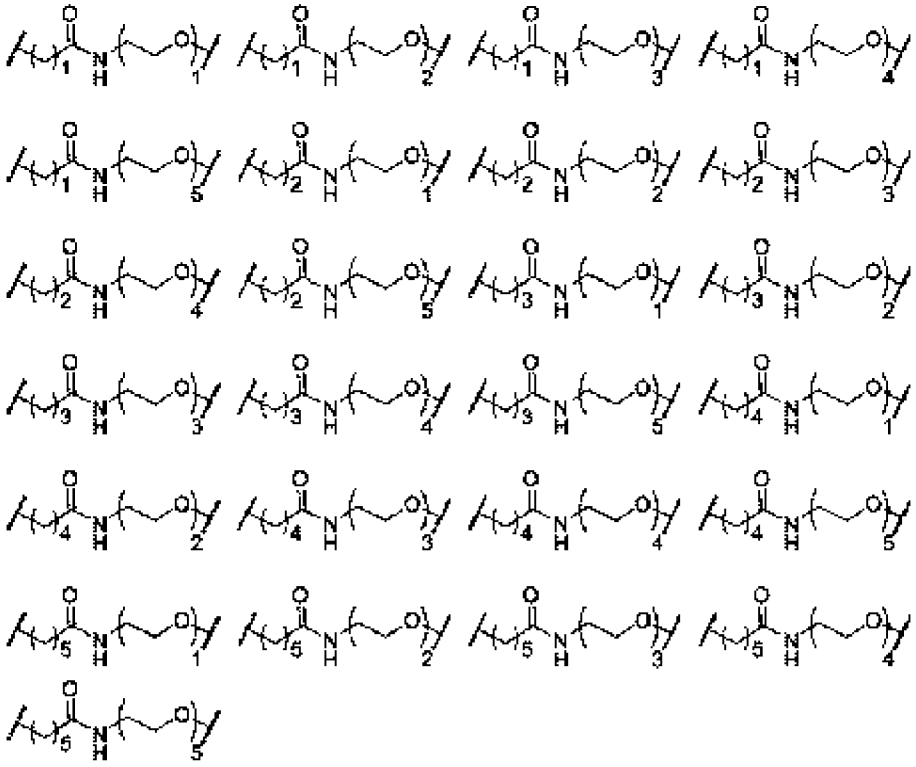
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



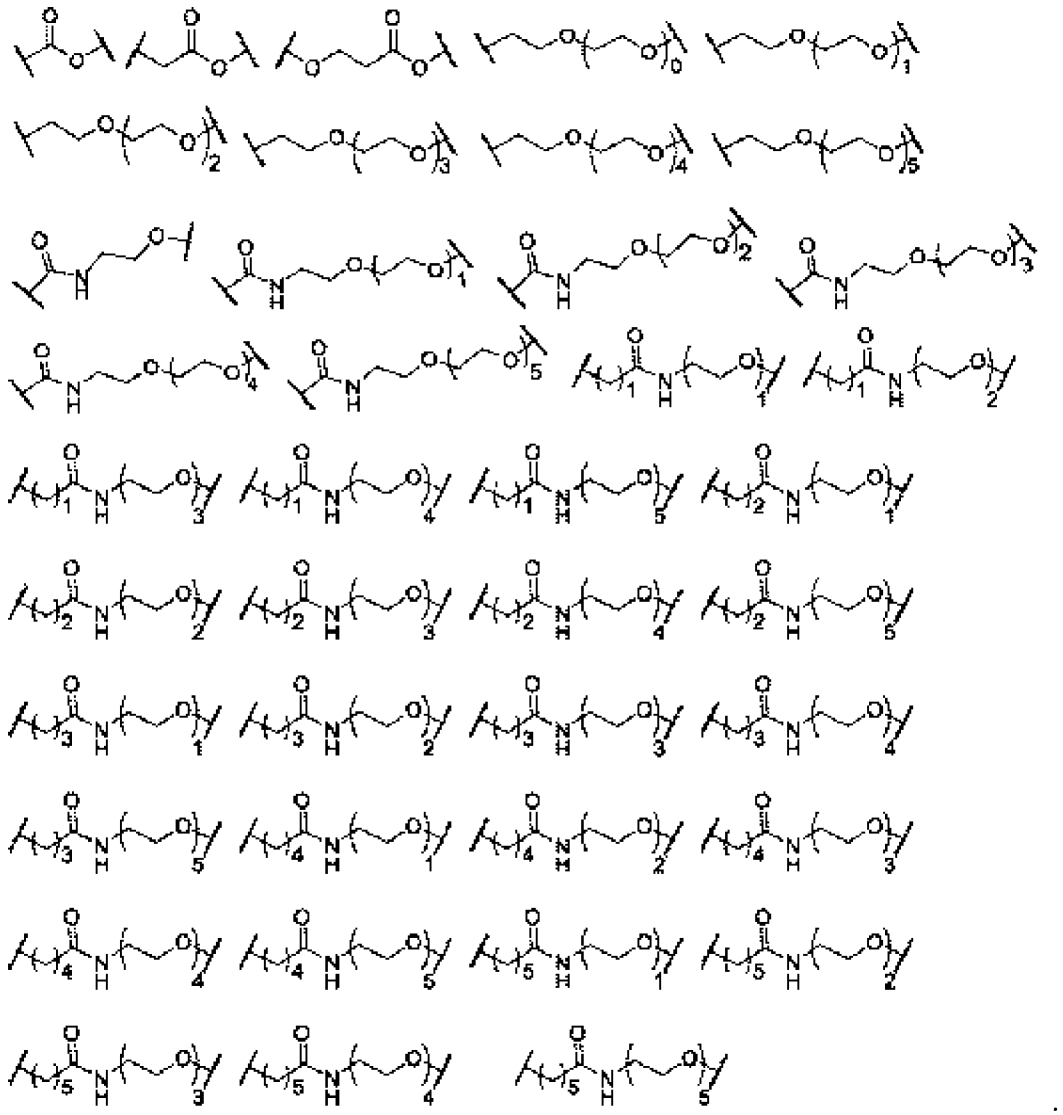
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из

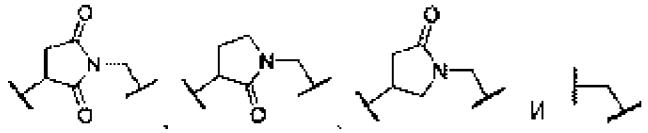


В некоторых вариантах осуществления линкер^{A} выбран из

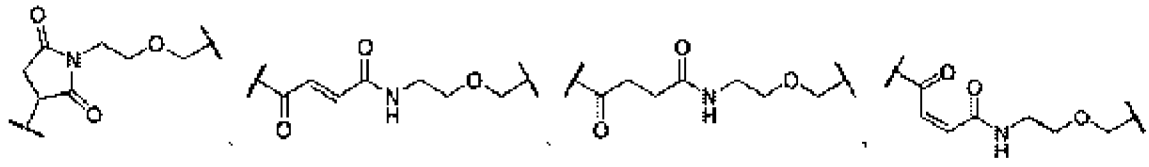


где каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R^{21}.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из:

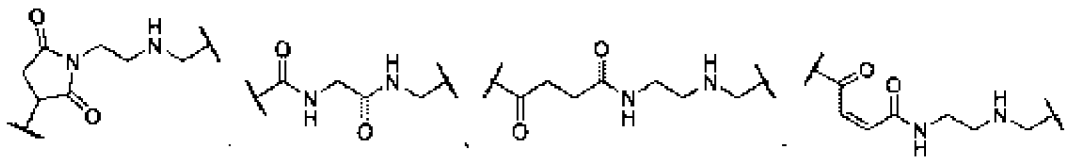


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из

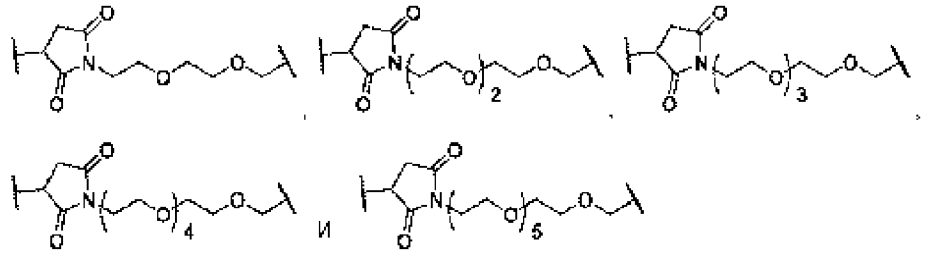


.

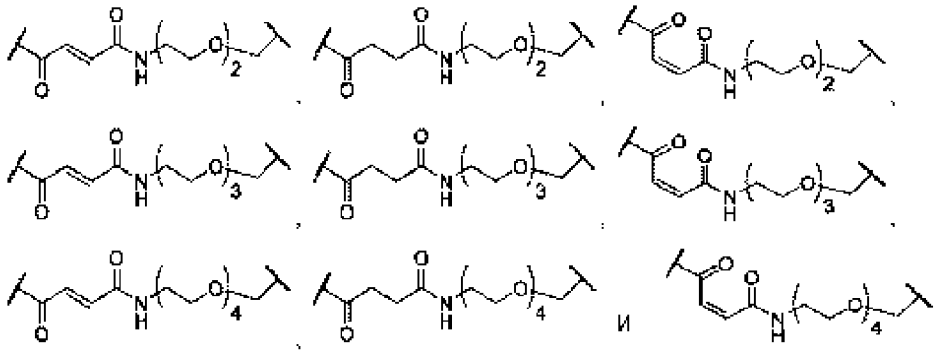
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из



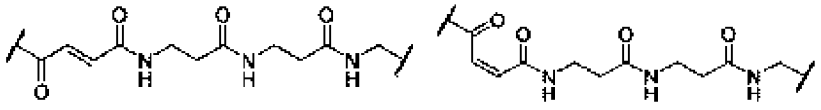
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



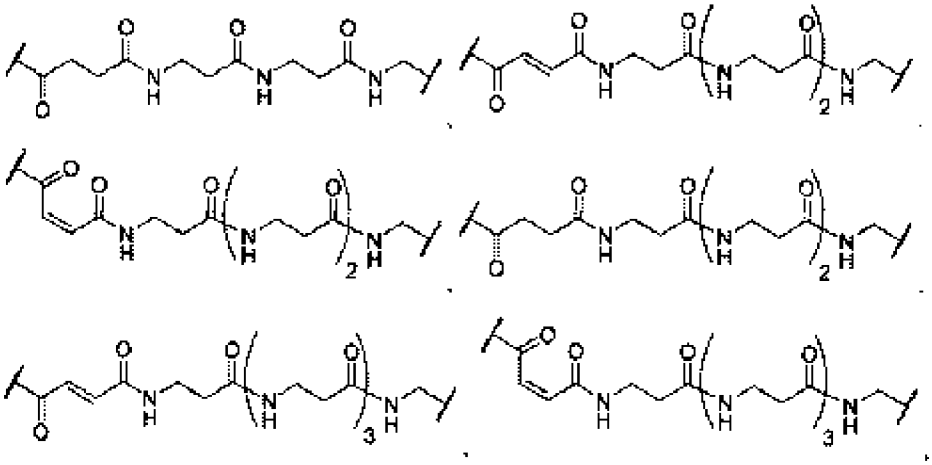
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из

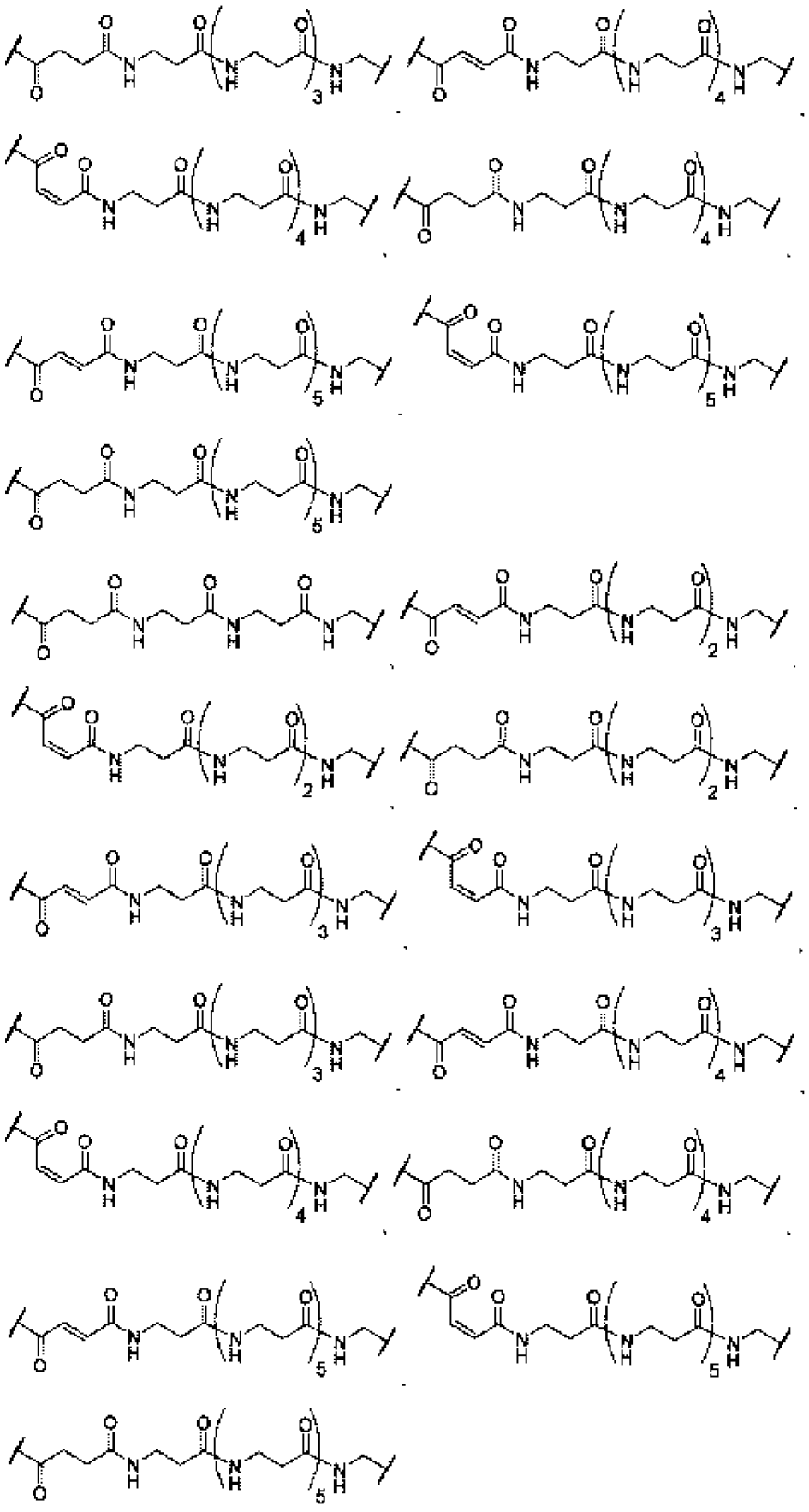


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из

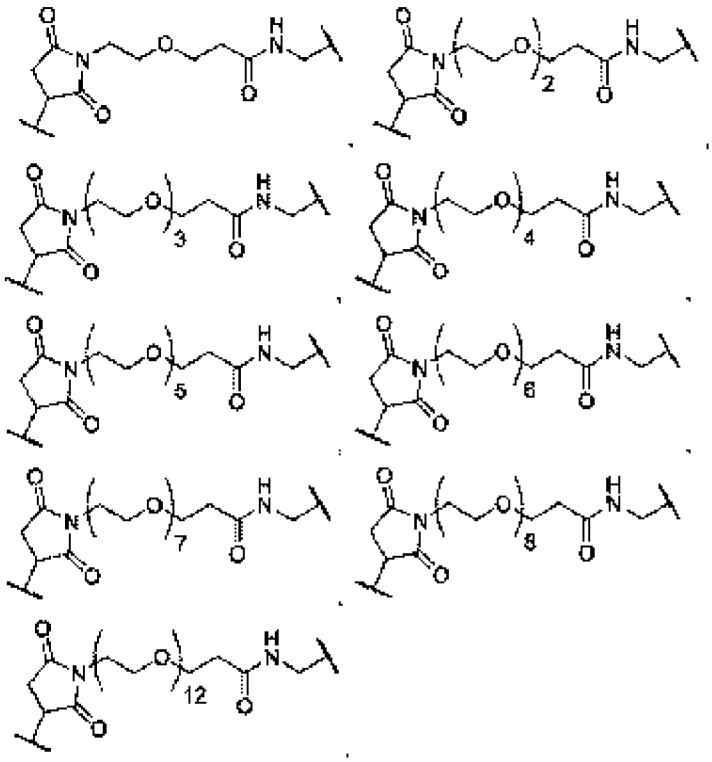


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из

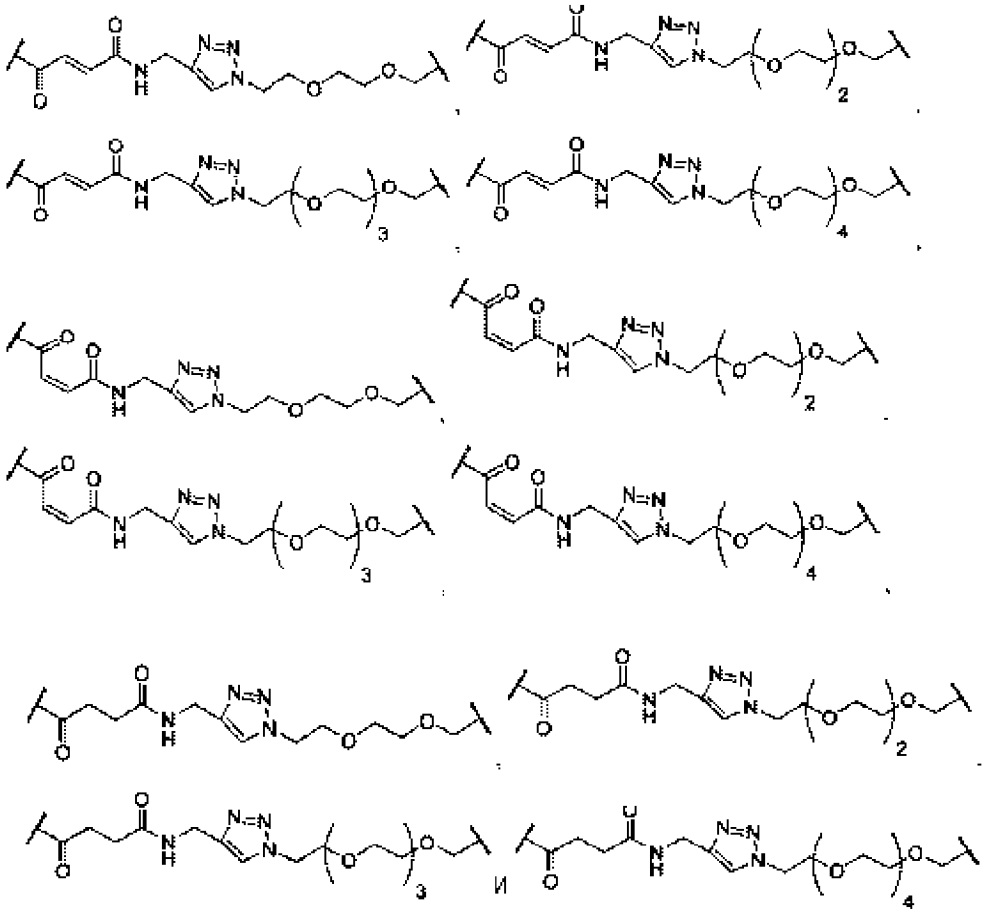




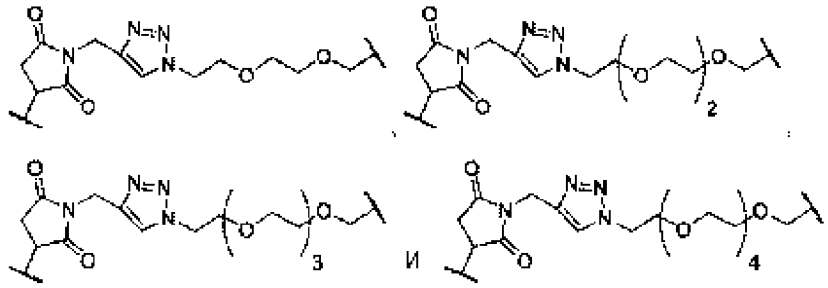
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



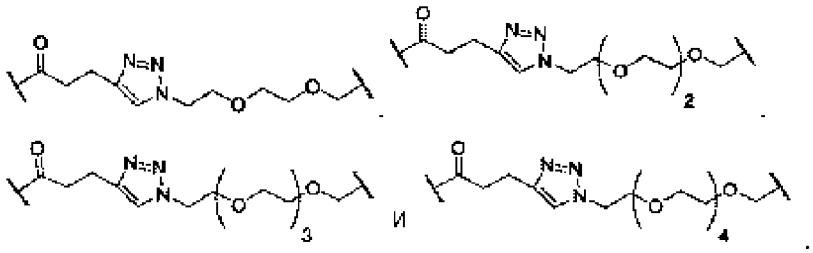
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



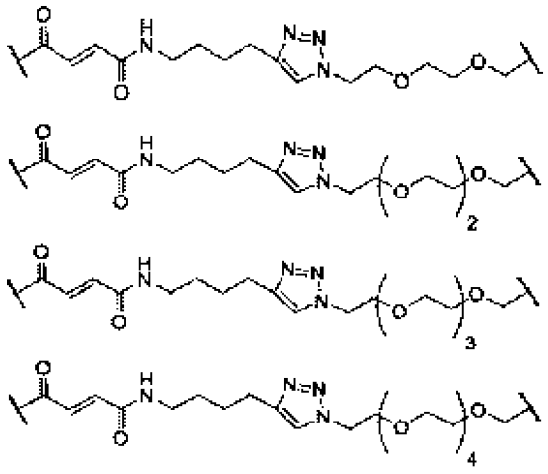
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



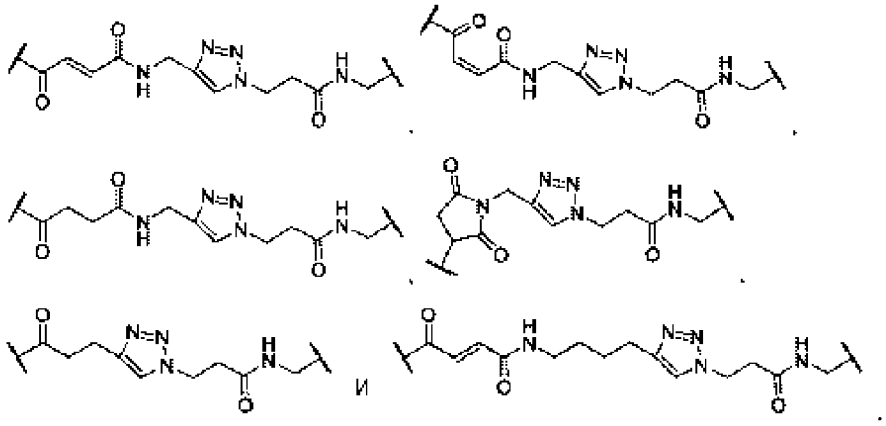
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из



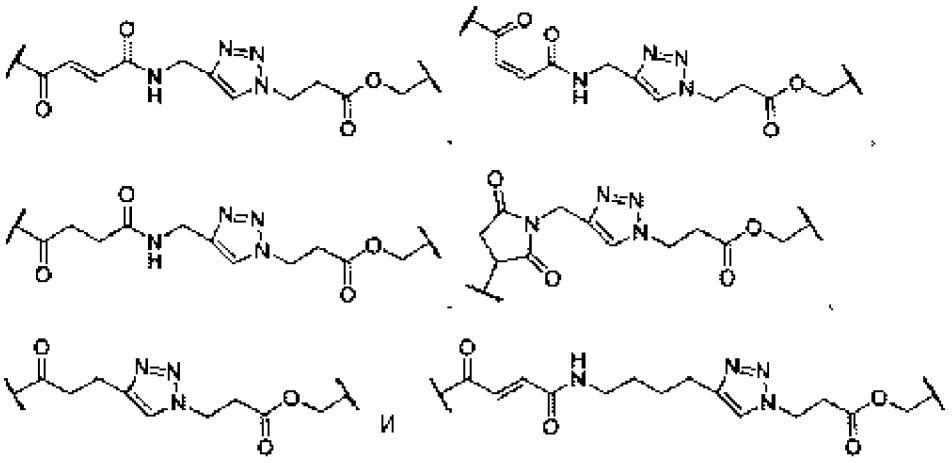
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из



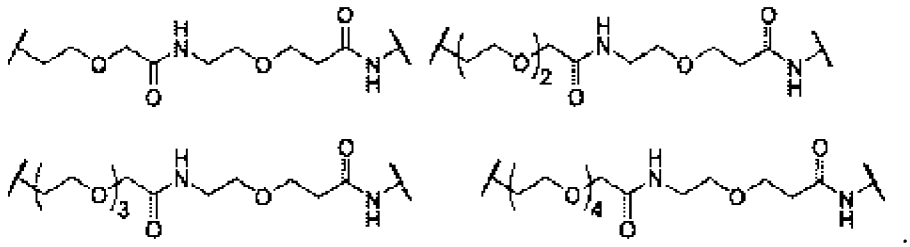
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^A выбран из



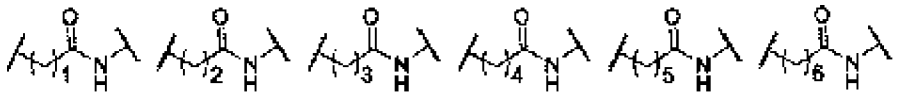
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{A} выбран из



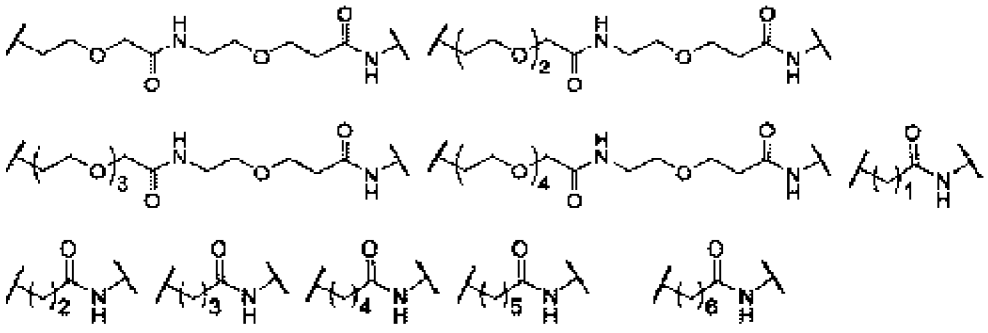
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из

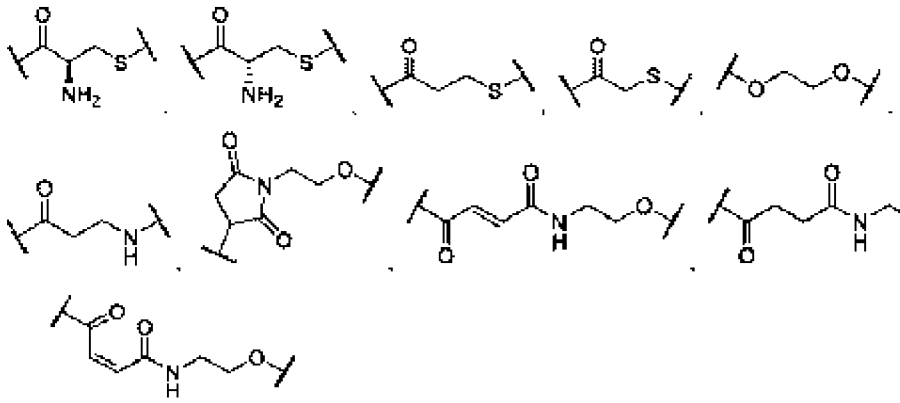


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из

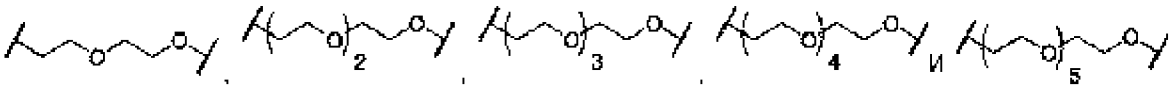


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из, где каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R^{21}.

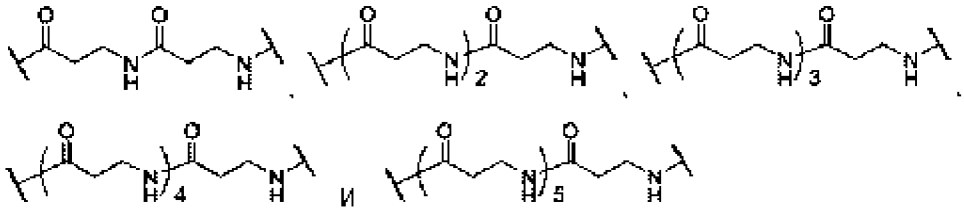
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:



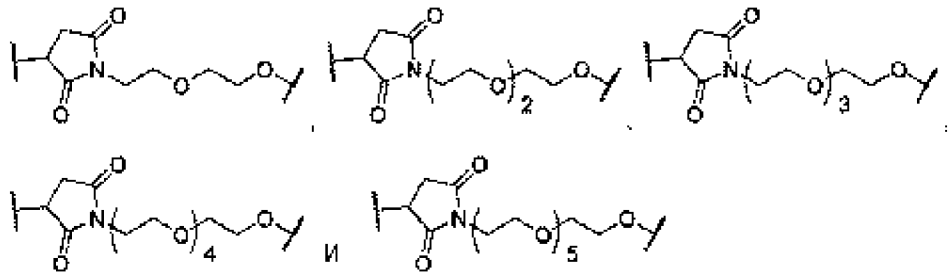
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:



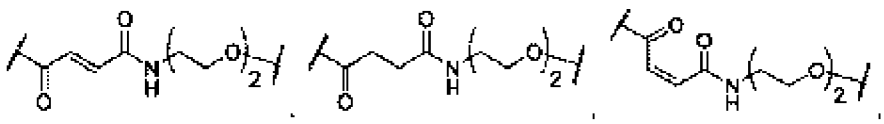
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

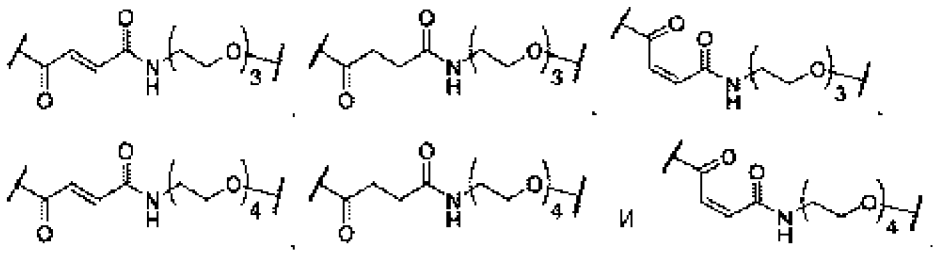


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

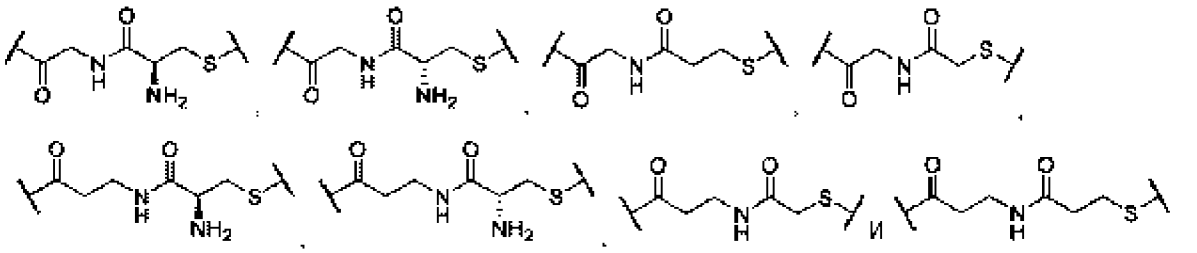


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

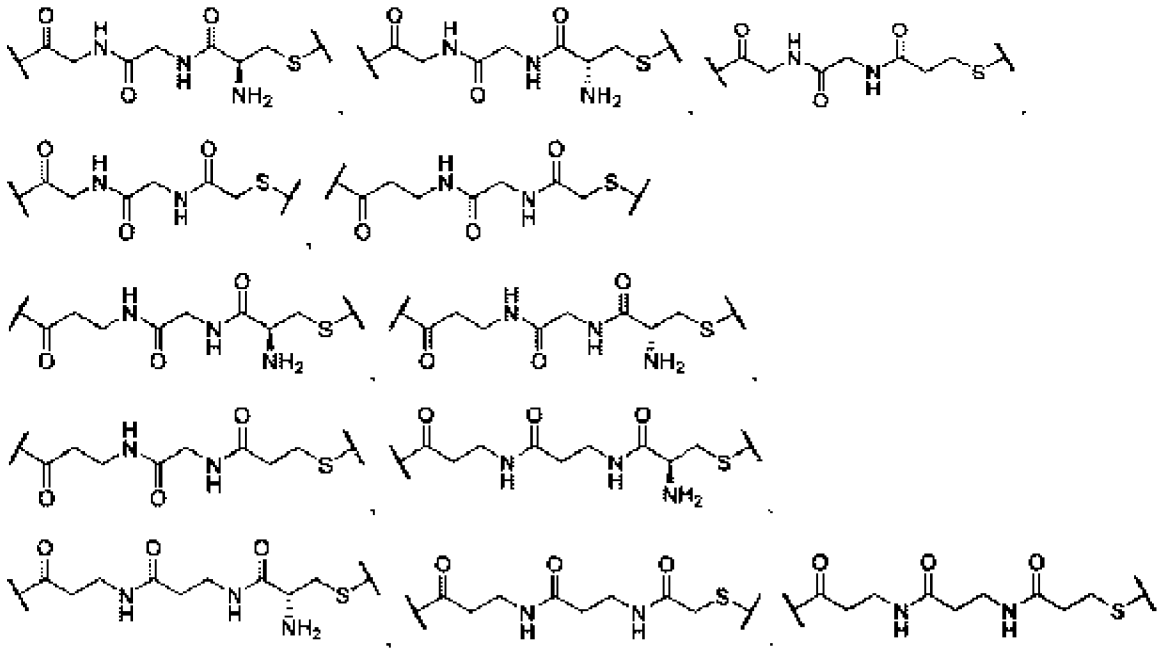




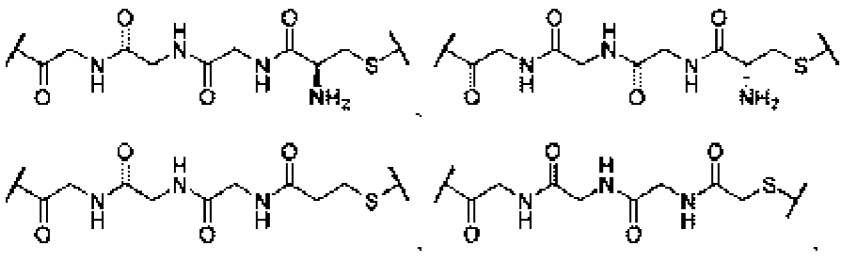
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

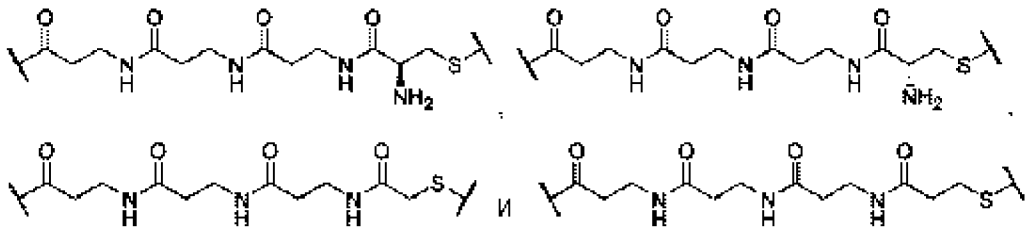


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

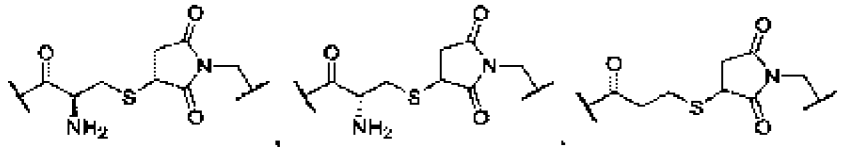


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B} выбран из:

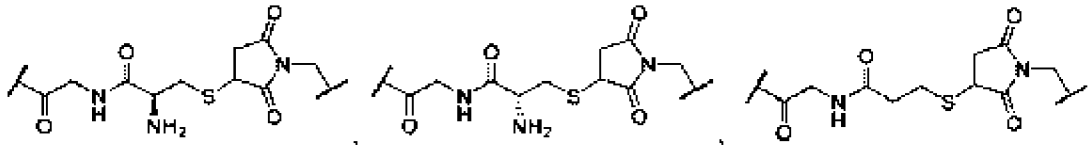




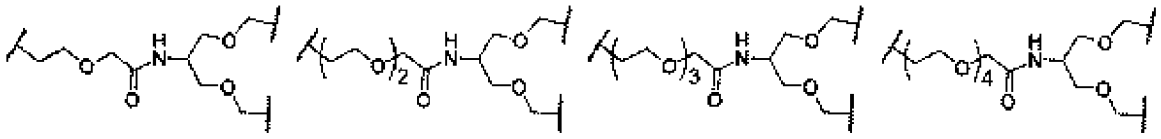
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B}-линкер^{A} выбран из:



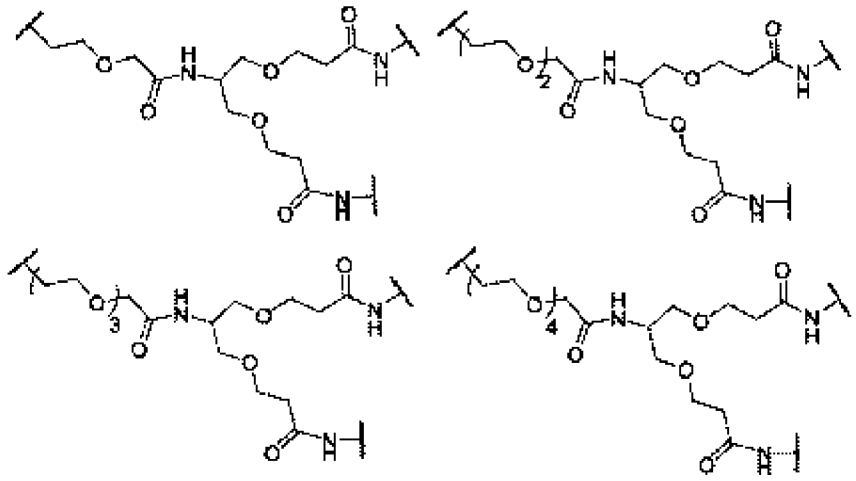
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B}-линкер^{A} выбран из:



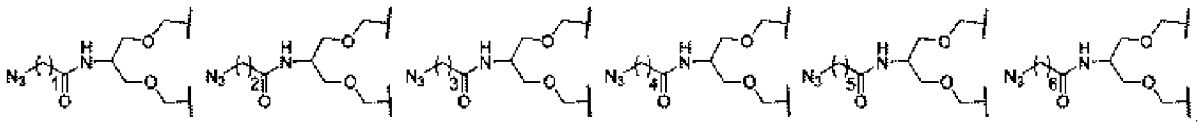
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из:



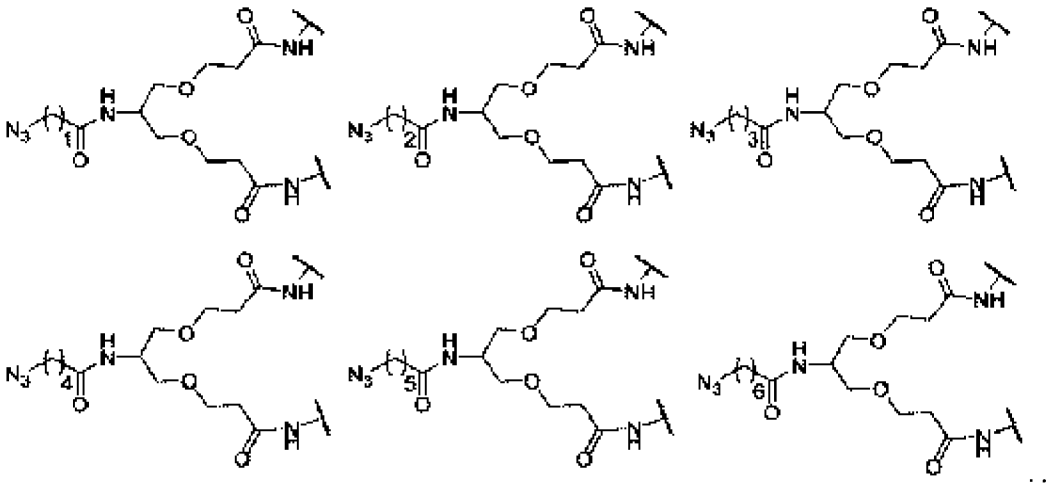
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из:



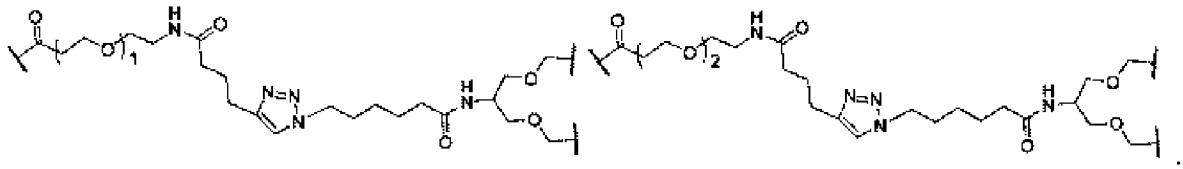
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из:



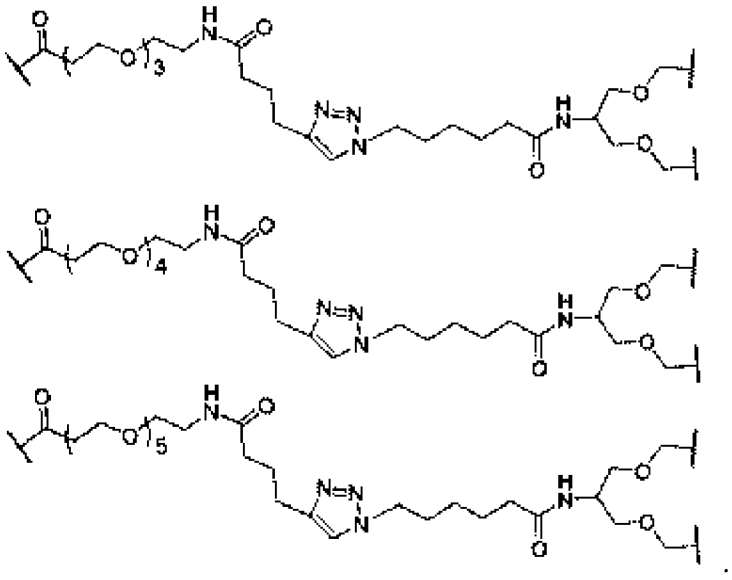
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



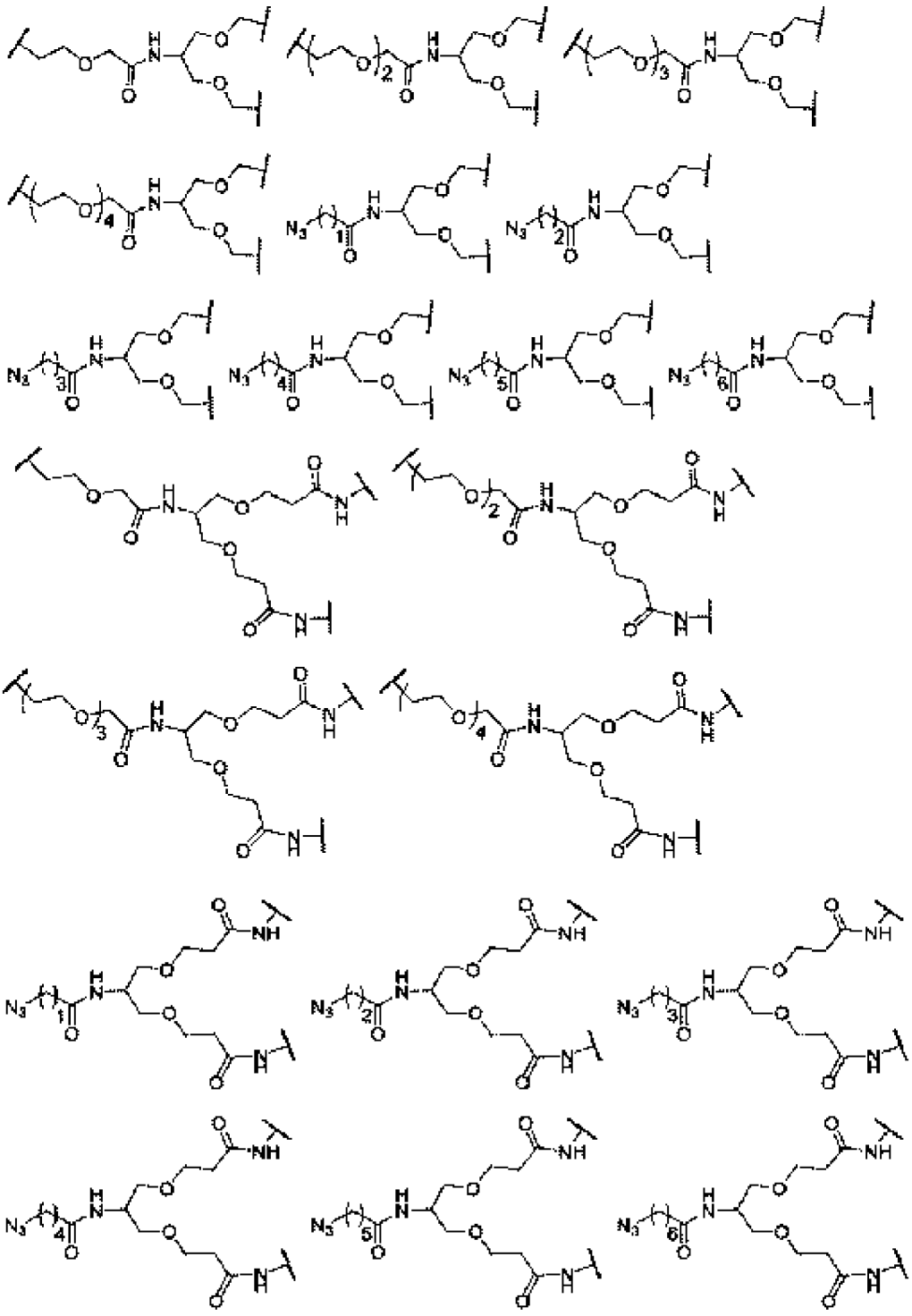
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:

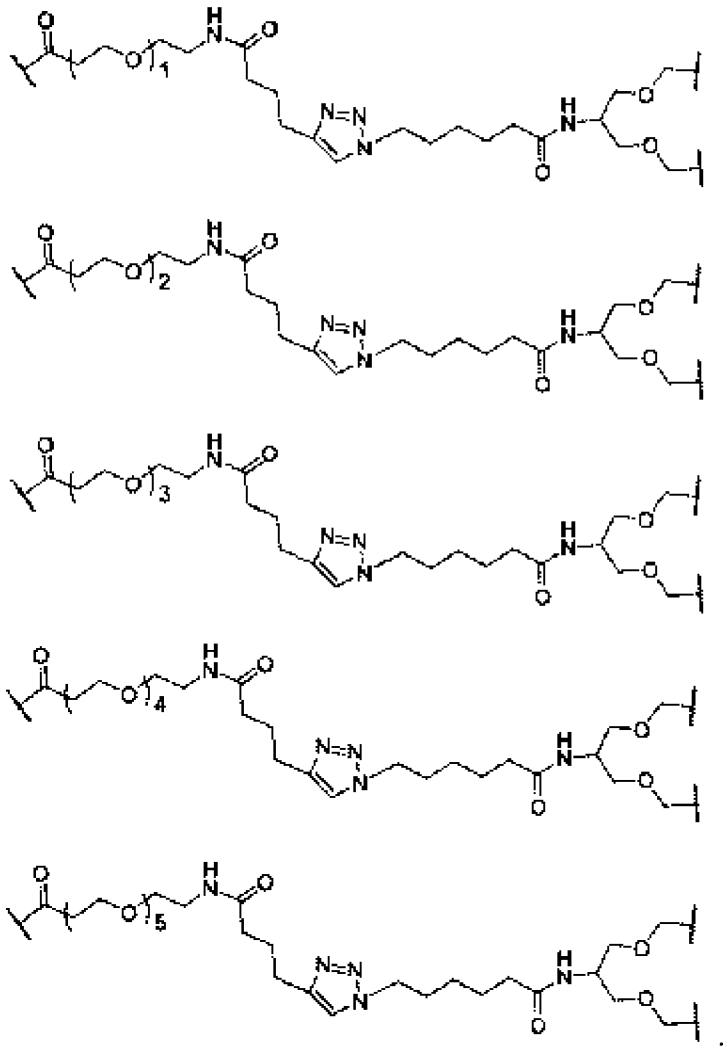


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



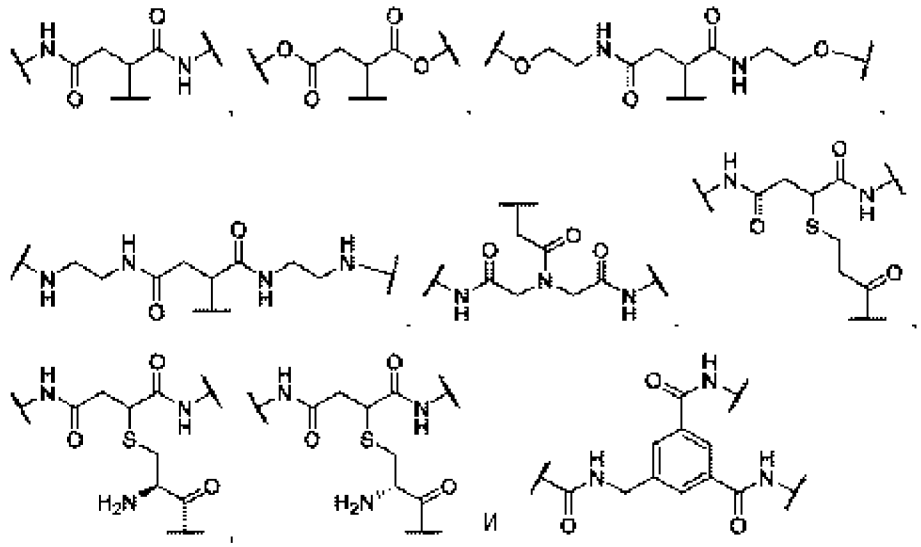
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



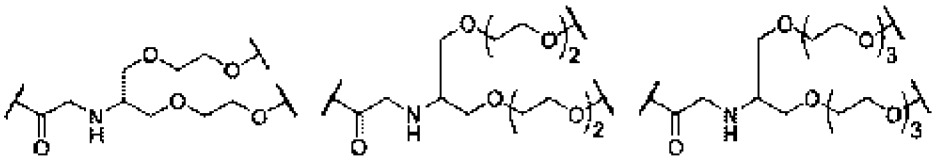


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из, где каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R^{21}.

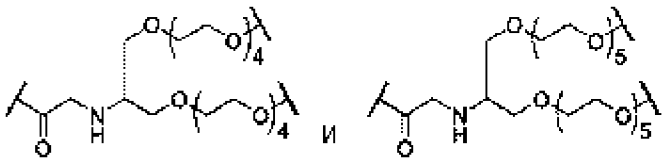
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C} выбран из:



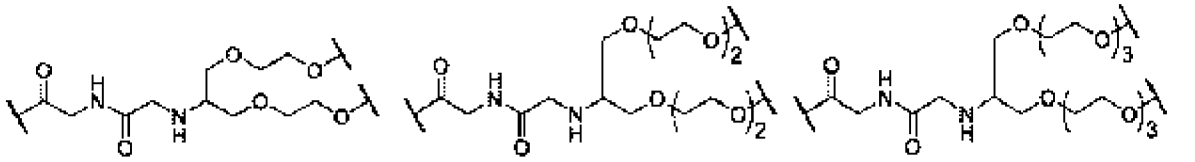
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



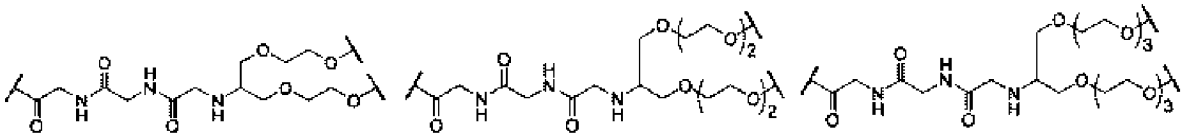
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



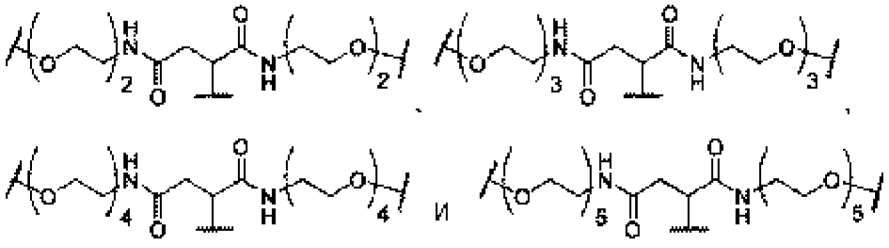
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



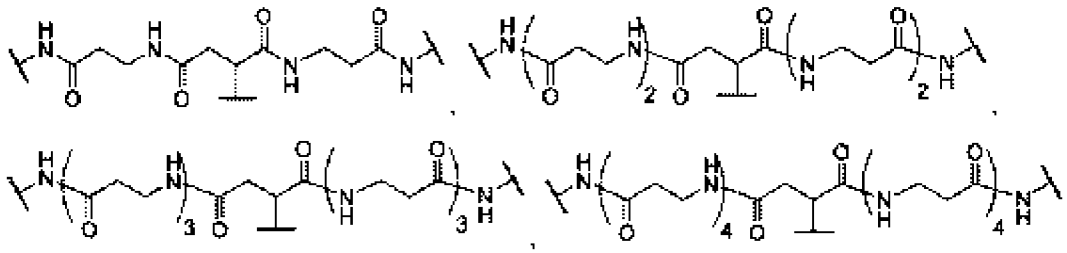
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



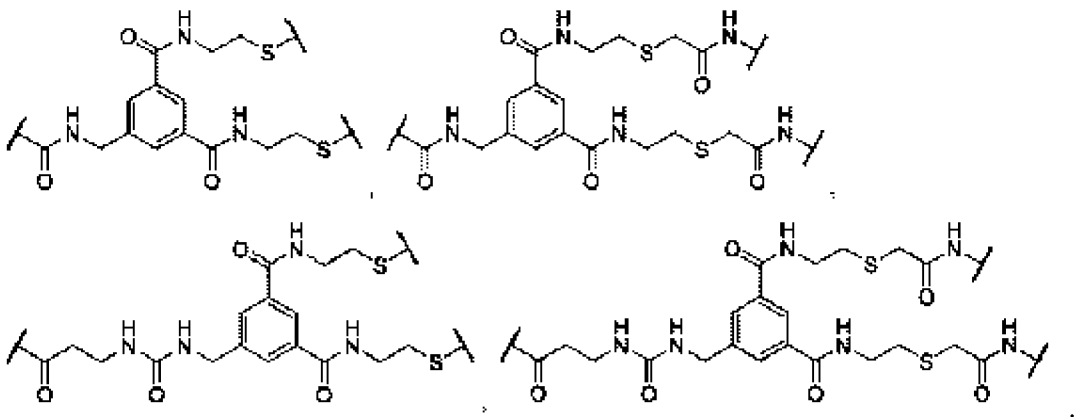
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



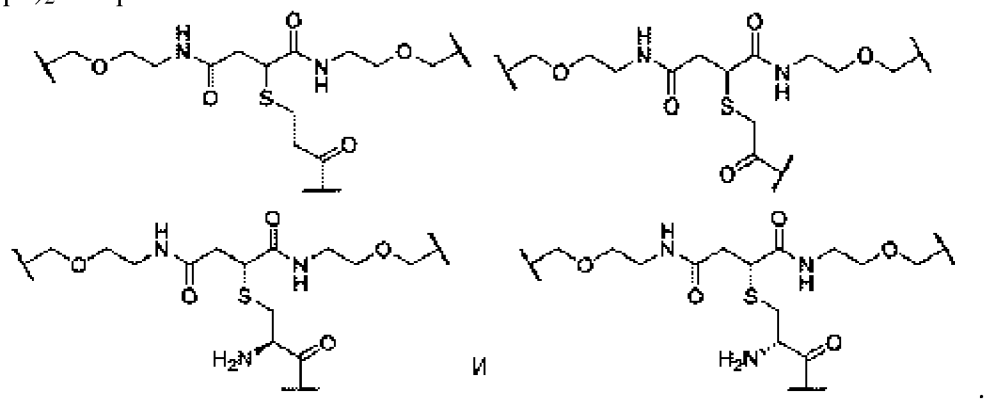
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^C выбран из:

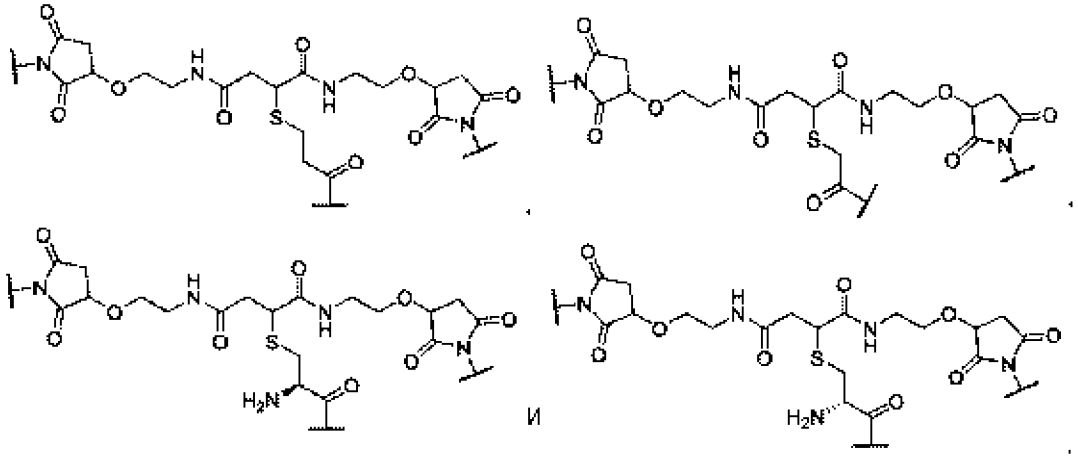


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C}-(линкер^{A})$_2$ выбран из:



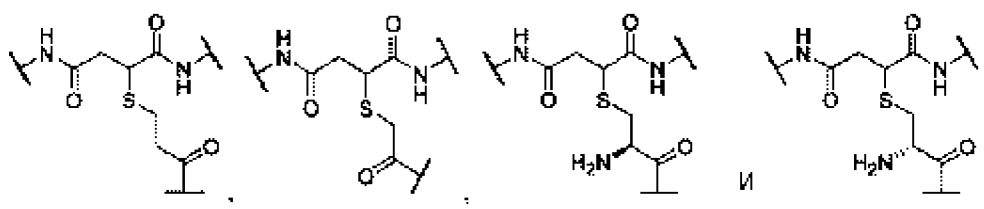
И

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C}-(линкер^{A})$_2$ выбран из:



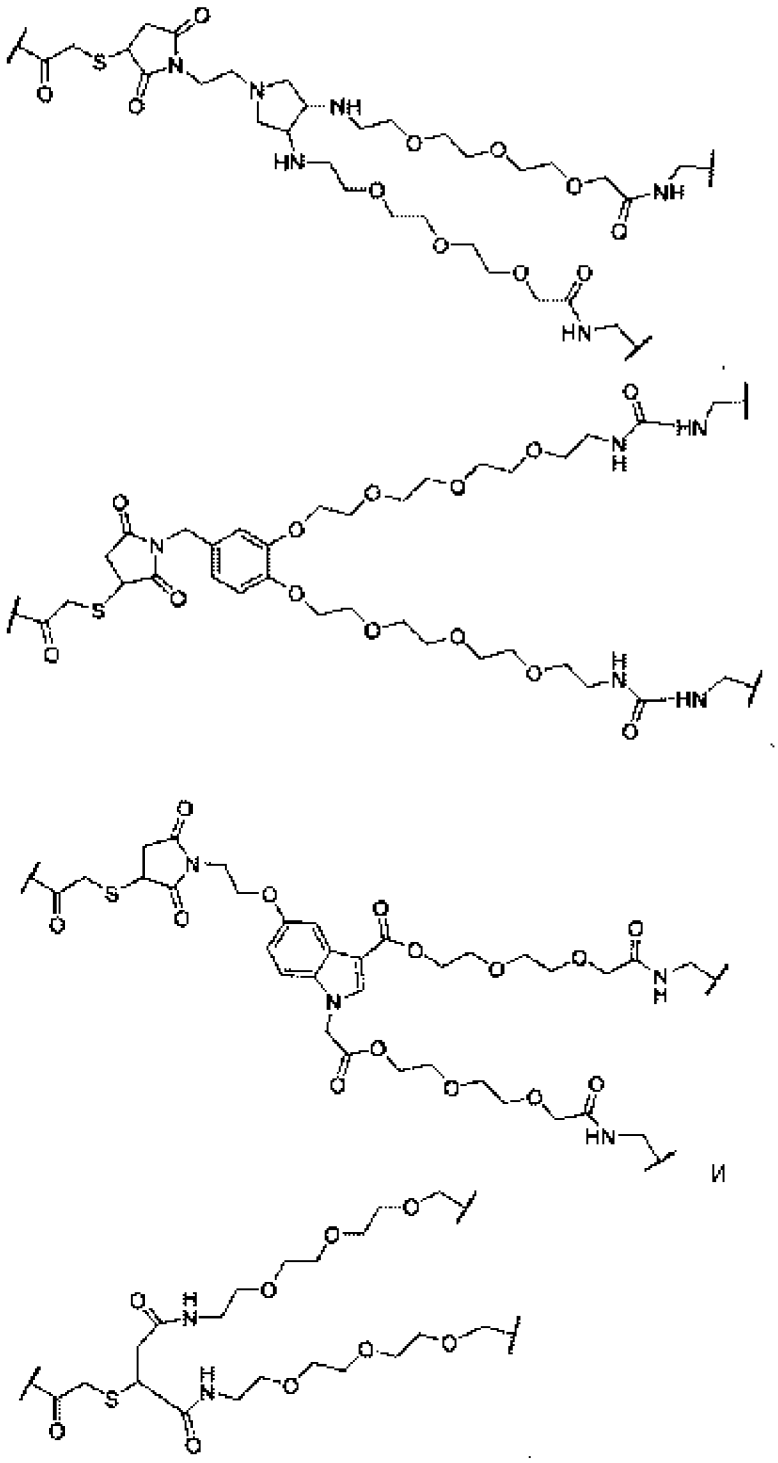
И

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C}-(линкер^{A})$_2$ выбран из:



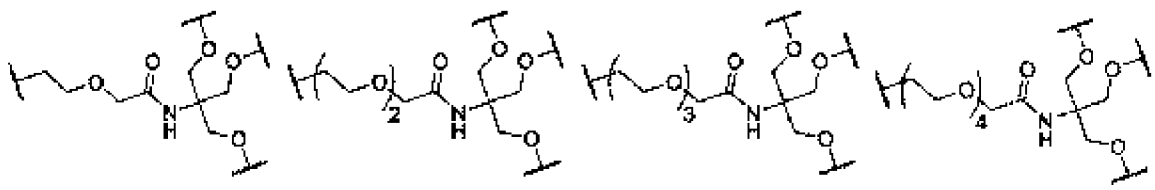
И

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C}-(линкер^{A})$_2$ выбран из:

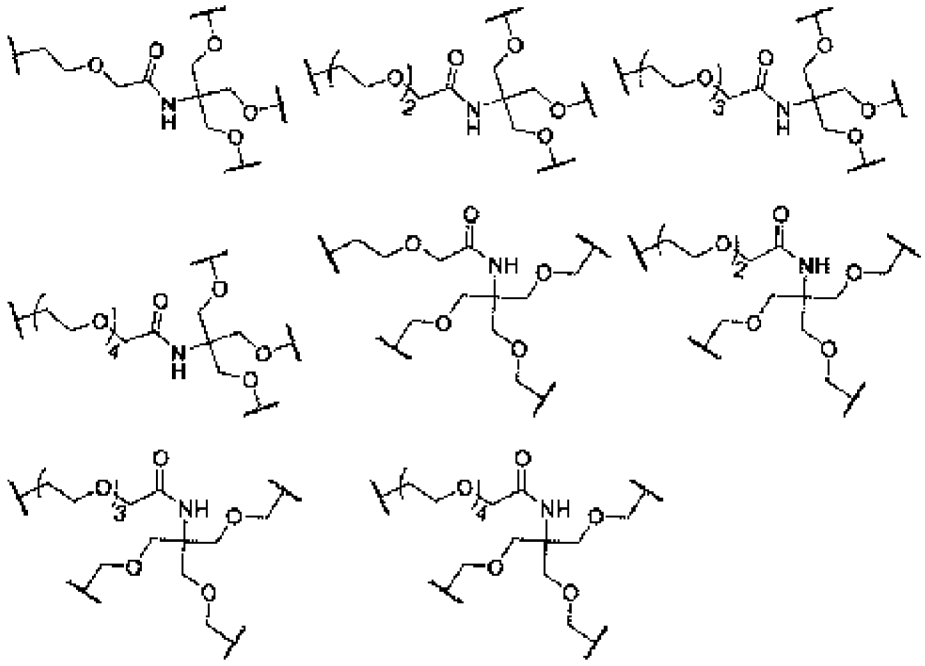


И

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{D} выбран из:



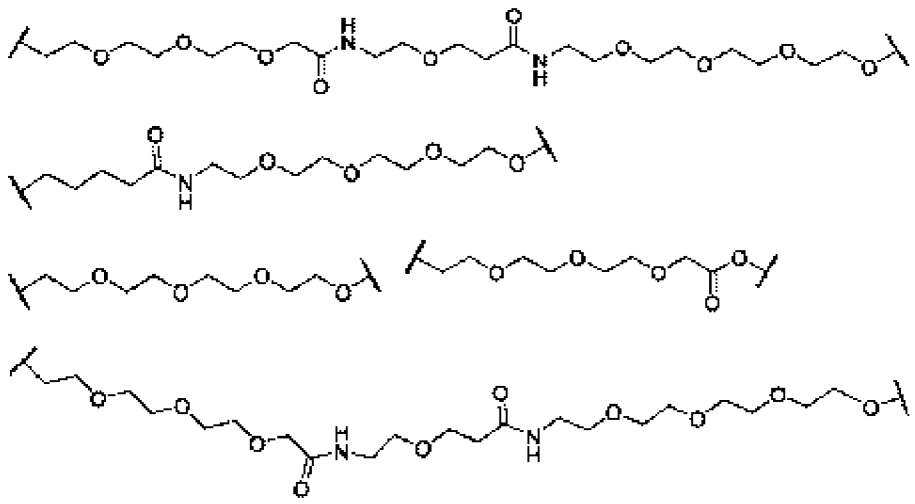
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{D} выбран из:



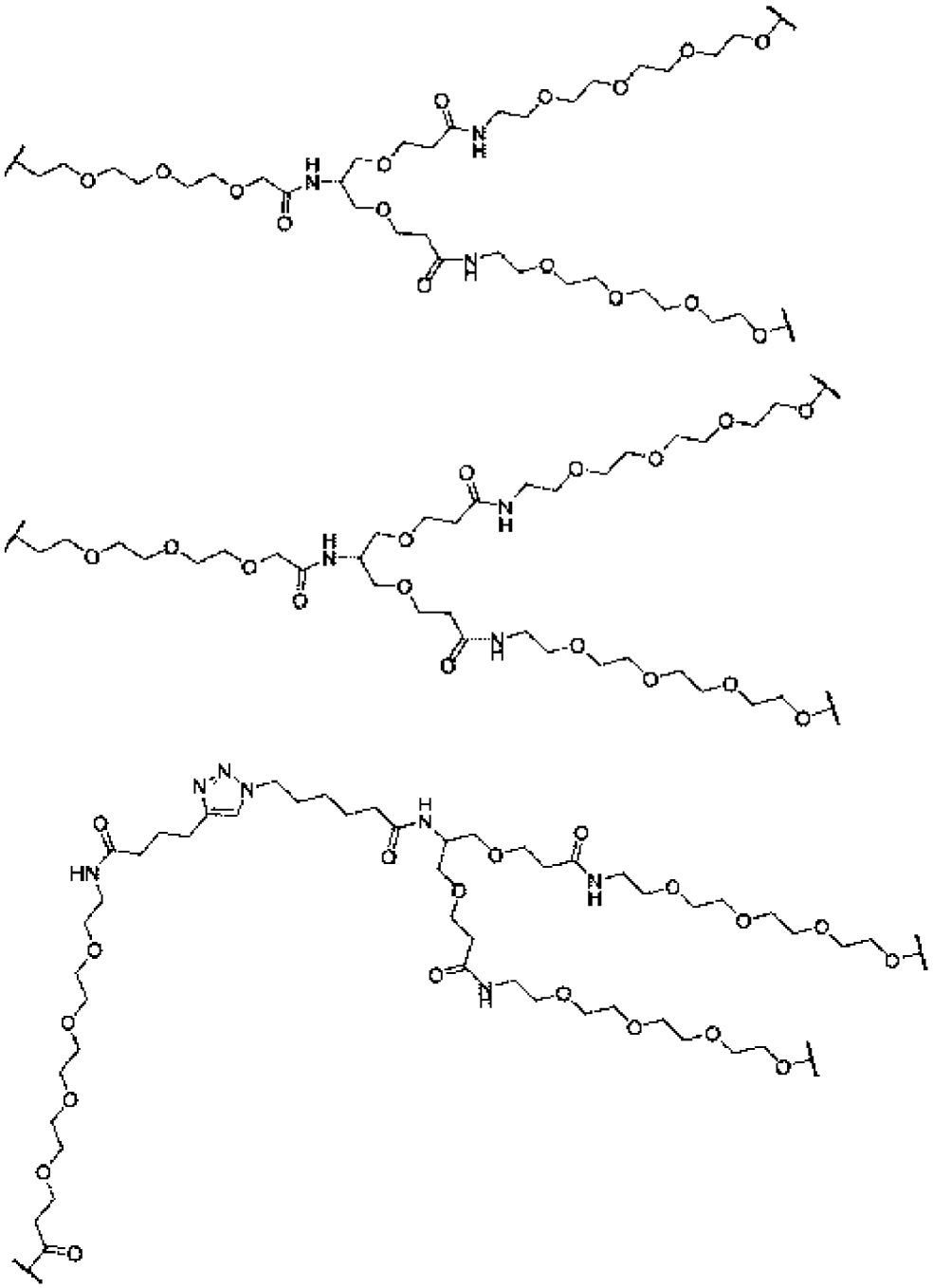
,

где каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R^{21}.

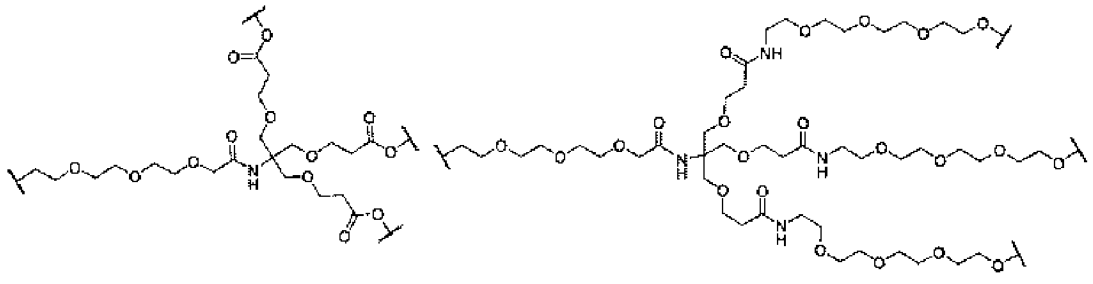
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{B}-(линкер^{A}) выбран из



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{C}-(линкер^{A}) выбран из

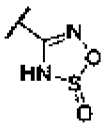


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II линкер^{D}-(линкер^{A}) выбран из



В различных вариантах осуществления R^4 независимо в каждом случае выбран из водорода, гетероалкила, алкила, галогеналкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила,

алкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, -OR^6, -NR^6R^7, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$.

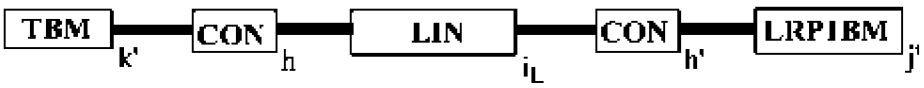
В различных вариантах осуществления в соединении формулы II R^5 независимо выбран из водорода, гетероалкила,  , C_0-C_6-алкил-цианогруппы, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, F, Cl, Br, I, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, галогеналкоксигруппы, -O-алкенила, -O-алкинила, C_0-C_6-алкил-OR^6, C_0-C_6-алкил-SR^6, C_0-C_6-алкил-NR^6R^7, C_0-C_6-алкил-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$C(S)R^3$, C_0-C_6-алкил-$S(O)_2R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$C(S)R^3$, C_0-C_6-алкил-$N(R^8)$-$S(O)_2R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$C(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$S(O)R^3$, C_0-C_6-алкил-O-$C(S)R^3$, -$N=S(O)(R^3)_2$, C_0-C_6-алкил-N_3 и C_0-C_6алкил-O-$S(O)_2R^3$, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями.

В различных вариантах осуществления в соединении формулы II R^6 и R^7 независимо в каждом случае выбраны из водорода, гетероалкила, алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила и галогеналкила, гетероарила, гетероцикла, -алкил-OR^8, -алкил-NR^8R^9, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$.

В различных вариантах осуществления в соединении формулы II R^8 и R^9 независимо в каждом случае выбраны из водорода, гетероалкила, алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила и гетероцикла.

В различных вариантах осуществления соединение формулы II имеет структуру формулы II-A. В различных вариантах осуществления в соединении формулы II-A, [TBM] и [LRP1BM] являются такими, как определено в настоящем описании.

Соединение формулы II-A, имеющее структуру:

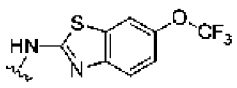
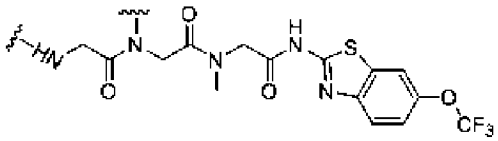
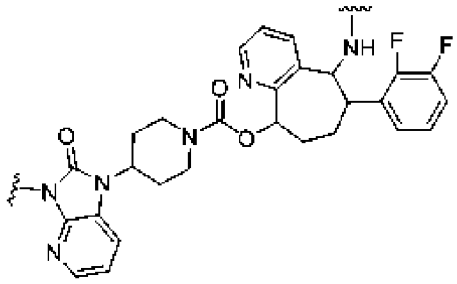
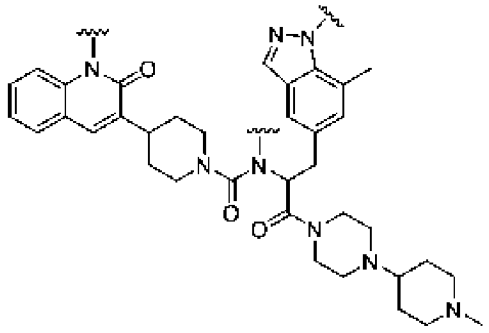
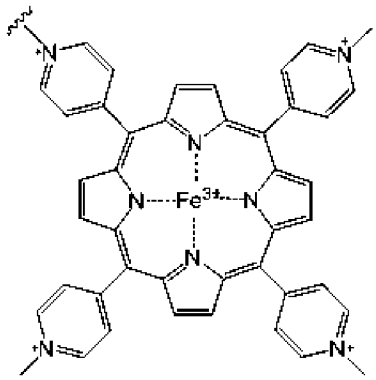
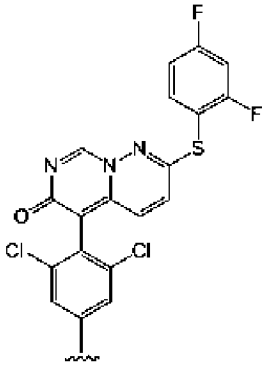
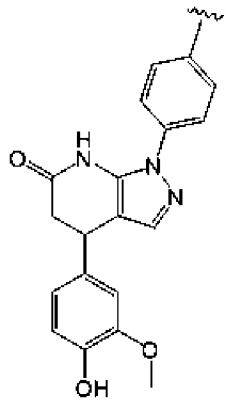
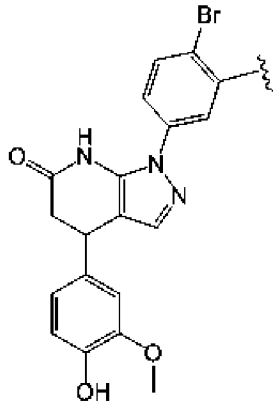
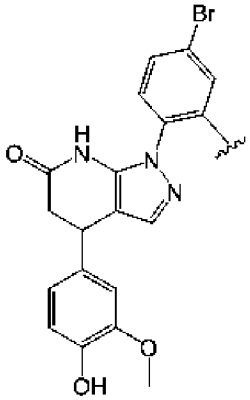


Формула II-A

где:

[TBM] представляет собой связывающий мишень мотив, содержащий или состоящий из:

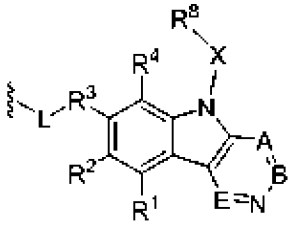
(a) соединения, выбранного из:


,

,

,

,

,

,

,

,

или

или его производного или пролекарства, где

~ означает возможные точки ковалентного присоединения к [линкеру] или a [LRP1BM];

(b) соединения формулы (I):


или его производного или пролекарства,

где:

A является N или CR^5;

B является N или CR^6;

E является N или CR^7;

L является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным алкениленом, замещенным или незамещенным алкиниленом, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, замещенным или незамещенным гетероалкиленом, связью, -O-, - NR^A-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, - NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -$S(O)_2NR^A$-, -$NR^AS(O)_2$- или их комбинацией;

X является связью или замещенным или незамещенным C_{1-12}-алкиленом, где один или более атомов углерода необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH или NC_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном, OH или C_{1-6}-алкилом;

R^8 является водородом, -N_3, алкинилом, OH, галогеном, NH_2, N(C_{1-6}-алкил)$_2$, арилом, гетероарилом или защитной группой, где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, SO_2, NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^3 является -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$-C(=O), -$(CH_2)_n$-C(=O)-O-, -$(CH_2)_n$-O-, -A-$(CH_2)_n$-O-, -$(CH_2)_n$-A-O-, -A-O-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-S-, -A-$(CH_2)_n$-S-, -$(CH_2)_n$-A-S-, -A-S-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-NR^A-, - $(CH_2)_n$-A-NR^A-, -$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-A-(C=O)NR^A-, -A- NR^A-$(CH_2)_n$-(C=O)NR^A-, -$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$-, -A-$(CH_2)_n$-$S(O)_2NR^A$- или -$(CH_2)_n$-A- $S(O)_2NR^A$-;

каждый случай R^A независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или азот-защитной группы при присоединении к атому азота, или две R^A группы соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца;

каждый случай A независимо выбран из замещенного или незамещенного гетероциклилена, замещенного или незамещенного арилена или замещенного или незамещенного гетероарилена;

каждый из R^1, R^2 и R^4-R^8 независимо является водородом, OH, галогеном, NH_2, CH_3, SO_2, NO_2, уходящей группой, защитной группой, арилом, гетероарилом, NHR^{12}, N(R^{12})$_2$$C_{3-8}$-циклоалкилом, N($R^{12}$)$_2$-гетероциклилом или -$(CH_2)_n$-$R^{12}$;

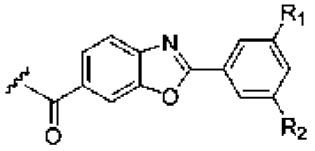
R^{12} является водородом, -CH_3, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1-R^7 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или N(C_{1-6}-алкил)$_2$; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(c) соединения формулы (II):



или а его производного или пролекарства,

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, N_3, алкинила, OH, галогена, NH_2, $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, C_{1-6}-алкила, арила, гетероарила, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкила, $N(R^{12})_2$-гетероциклила или $-(CH_2)_n-R^{12;}$

где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, $-SO_2$, NO_2, $-NH_2$ или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

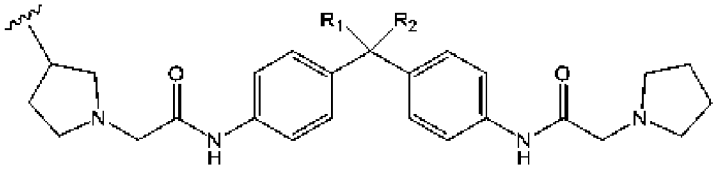
R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1 или R^2 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(d) соединения формулы (III):



или его производного или пролекарства,

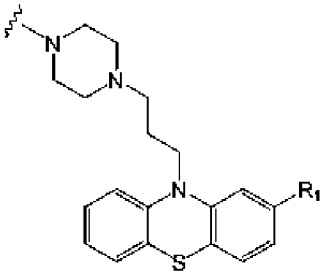
где

R_1 выбран из бензола, фенила, циклогексила, водорода и CF_3;

R_2 выбран из водорода и CF_3; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(e) соединения формулы (IV):



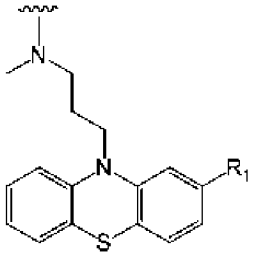
или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(f) соединения формулы (V):



или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM]; или

(g) аминокислотной последовательности, выбранной из:

SVWIWYE,

DVWIINKKLK,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKRPKP-NH_2, и

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKLVFF-NH_2;

[LRP1BM] представляет собой рецептор-связывающий мотив белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1), содержащий одну из следующих аминокислотных последовательностей:

TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH,

EAKIEKHNHYQKK/C-NH_2,

EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLRK/C-NH_2,

R_8AKIEKHS_5HYQKK/C-NH_2, где R_8 представляет собой (R)-2-(7-октенил)Ala-OH, S_5 представляет собой (S)-2-(4-пентенил)Ala-OH, и существует углеводородный мостик между положениями 1 и 8,

LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2,

TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2,

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH_2, где Nle представляет собой норлейцин,

VKFNKPFVFLMIEQNTK,

TFFYGGCRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGKRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGRRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

cyeetkfnnrkGrsGGyfft-OH (или-NH_2),

TFFYGGCRAKRNNFKRAKY,

TFFYGGCRGKKNNFKRAKY,

PFFYGGCRGKRNNFKTEEY,

TFFYGGKRGKRNNFKTKEY,

TFFYGGCRGKRNNFKTKRY,

TFFYGGKRGKRNNFKTAEY,

TFFYGGKRGKRNNFKREKY,
RFKYGGCLGNKNNFLRLKY, и
RFKYGGCLGNKNNYLRLKY,

где подчеркнутые аминокислоты в указанных выше последовательностях означают, что аминокислоты могут присутствовать или отсутствовать и подчеркнутые K/C означают, что могут присутствовать K или C; и

[LIN] представляет собой [ЛИНКЕР] или [ЛИНКЕР-2], каждый из которых является химическим функциональным фрагментом, имеющим валентность от 1 до 15, ковалентно присоединенным к одной или более группам [TBM] или [LRP1BM], необязательно через [CON], где [LIN] необязательно сам содержит одну или более групп [CON];

k' является целым числом в диапазоне от 1 до 15;

j' является целым числом в диапазоне от 1 до 15;

каждый из h и h' независимо является целым числом в диапазоне от 0 до 15;

i_L является 0 до 15;

при условии, что по меньшей мере один из h, h', и i_L составляет по меньшей мере 1,

или его соли, стереоизомера или сольвата.

Соединения, представленные в настоящем описании, могут иметь один или более стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо в (R)- или (S)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, находятся в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что соединения, представленные в настоящем описании, включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, имеющие терапевтически полезные свойства, представленные в настоящем описании. Получения оптически активных форм достигают любым подходящим способом, включая, в качестве неограничивающего примера, разрешение рацемической формы способами рекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разрешение с использованием хиральной стационарной фазы. В некоторых вариантах осуществления смесь одного или более изомеров используют в качестве терапевтического соединения, представленного в настоящем описании. В других вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, содержат один или более хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез и/или разделение смеси энантиомеров и/ или диастереомеров. Разрешения соединений и их изомеров достигают любыми способами, включая, в качестве неограничивающего примера, химические способы, ферментативные способы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

Способы и составы, представленные в настоящем описании, включают использование N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм (также известных как полиморфы), сольватов, аморфных фаз и/или фармацевтически приемлемых солей

соединений, имеющих структуру любых соединений, представленных в настоящем описании, а также метаболитов и активных метаболитов этих соединений, имеющих тот же тип активности. Сольваты включают водные, эфирные (например, тетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый простой эфир) или спиртовые (например, этанол) сольваты, ацетаты и т.п. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. В других вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, существуют в несольватированной форме.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, могут существовать в качестве таутомеров. Все таутомеры входят в объем соединений, представленных в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, получают в качестве пролекарств. Термин "пролекарство" относится к средству, превращающемуся в родительское лекарственное средство in vivo. В некоторых вариантах осуществления после введения in vivo пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В других вариантах осуществления пролекарство ферментативно метаболизируется за одну или более стадий или процессов в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления участки, например, на части ароматического кольца соединений, представленных в настоящем описании, восприимчивы к различным метаболическим реакциям. Включение подходящих заместителей в структуры ароматического кольца может снижать, минимизировать или устранять этот метаболический путь. В некоторых вариантах осуществления подходящим заместителем для снижения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям, исключительно в качестве примера, является дейтерий, галоген или алкильная группа.

Соединения, представленные в настоящем описании, также включают меченые изотопами соединения, где один или более атомов заменяют атомом, имеющим то же атомное число, но иную атомную массу или массовое число, чем атомная масса или массовое число, как правило, обнаруживаемое в природе. Неограничивающие примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, представленные в настоящем описании, включают ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P и ^{35}S. В некоторых вариантах осуществления меченые изотопами соединения можно использовать в исследованиях тканевого субстрата лекарственного средства и/или субстрата. В других вариантах осуществления замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, придает более высокую метаболическую стабильность (например, повышенное время полужизни in vivo или сниженные требования к дозе). В других вариантах осуществления замену позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C, ^{18}F,

^{15}O и ^{13}N, можно использовать в исследованиях посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстрата. Меченые изотопами соединения получают любым подходящим способом с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в ином случае.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, метят другими способами, включая, в качестве неограничивающих примеров, использование хромофоров или флуоресцентных функциональных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Соединения, представленные в настоящем описании, и другие родственные соединения, имеющие разные заместители, синтезируют с использованием способов и материалов, представленных в настоящем описании и описанных, например, в Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey & Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000,2001), и Green & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки). Общие способы получения соединения, представленного в настоящем описании, модифицируют с помощью подходящих реагентов и условий для включения различных функциональных фрагментов, приведенных в формулах, представленных в настоящем описании.

Соединения, представленные в настоящем описании, синтезируют любыми подходящими способами, начиная с соединений, доступных в коммерческих источниках, или получают способами, представленными в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления реакционноспособные функциональные группы, такие как гидроксил, аминогруппа, иминогруппа, тиогруппа или карбоксигруппа, защищают во избежание их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используют для блокирования некоторых или всех реакционноспособных функциональных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до удаления защитной группы. В других вариантах осуществления каждую защитную группу можно удалять разными способами. Защитные группы, отщепляемые посредством в корне отличающихся условий реакции, соответствуют требованию к дифференциальному удалению.

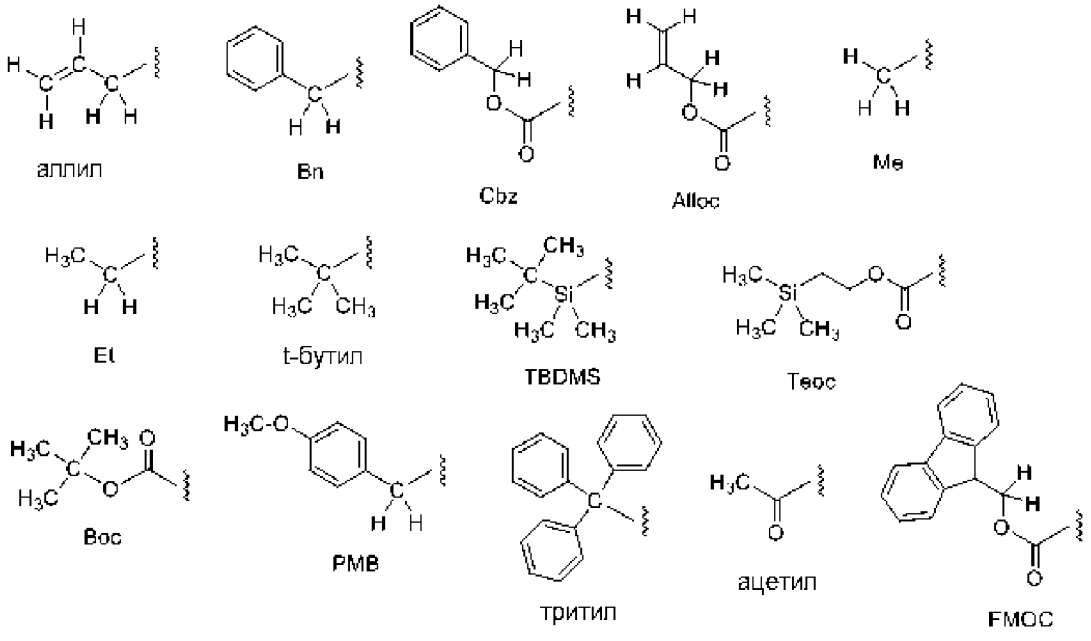
В некоторых вариантах осуществления защитные группы удаляют с помощью кислоты, основания, восстановительных условий (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условий. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются кислотолабильными, и их используют для защиты карбокси- и гидрокси-реактивных функциональных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz-группами, которые можно удалять посредством гидрогенолиза, и Fmoc-группами, являющимися лабильными к основаниям. Карбокси- и

гидрокси-реактивные функциональные фрагменты блокируют лабильными к основаниям группами, в качестве неограничивающих примеров, такими как метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, заблокированных кислотолабильными группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматов, стабильных под действием кислот оснований, но гидролитически удаляемых.

В некоторых вариантах осуществления карбокси- и гидрокси-реактивные функциональные фрагменты блокируют гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные образовывать водородные связи с кислотами, блокируют лабильными к основаниям группами, такими как Fmoc. Карбокси-реактивные функциональные фрагменты защищают посредством превращения в простые сложноэфирные соединения, как представлено в настоящем описании, включающего превращение в алкильные сложные эфиры, или блокируют окислительно удаляемыми защитными группами, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как сосуществующие аминогруппы блокируют фторид-лабильными силилкарбаматами.

Аллил-блокирующие группы можно использовать в присутствии защищающих от кислот и оснований групп, т.к. они являются стабильными и впоследствии удаляются с помощью металлических или пи-кислотных катализаторов. Например, аллил-блокирующую карбоновую кислоту снимают с помощью катализируемой палладием реакции в присутствии кислотолабильного трет-бутилкарбамата или лабильных в отношении оснований ацетатных амин-защитных групп. Другой формой защитной группы является смола, к которой присоединяют соединение или промежуточное соединение. Если остаток присоединен к смоле, функциональная группа блокируется и не реагирует. После высвобождения из смолы функциональная группа доступна для реакции.

Как правило, блокирующие/защитные группы можно выбирать из:



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

Композиции

Композиции, содержащие соединения, представленные в настоящем описании, включают фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, как представлено в настоящем описании, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют для способа введения, такого как пероральное или парентеральное, например, трансдермальное, чрезслизистое (например, сублингвальное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (например, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное, внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, интратекальное, подкожное, внутримышечное, интрадермальное, интраартериальное, внутривенное, интрабронхиальное, ингаляционное и топическое введение.

Способы лечения

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, улучшения и/или профилактики заболевания или нарушения у индивидуума, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Заболевание или нарушение может являться любым заболеванием или нарушением, известным специалисту в этой области. Неограничивающие примеры заболеваний или нарушений включают болезнь Аддисона, аутоиммунный полиэндокринный синдром (APS) типов 1, 2 и 3, аутоиммунный панкреатит (AIP), сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоиммунный оофорит, эндометриоз, аутоиммунный орхит, синдром Шегрена, аутоиммунную энтеропатию, целиакию, болезнь Крона, микроскопический колит, язвенный колит, антифосфолипидный синдром (APlS), апластическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь холодовой агглютинации, первичную криоглобулинемию смешанного типа, синдром Эванса, пернициозную анемию, истинную эритроцитарную аплазию, тромбоцитопению, адипозалгию, болезнь Стилла взрослых, анкилозирующий спондилит, синдром CREST, лекарственную волчанку, энтезит-ассоциированный артрит, эозинофильный фасциит, синдром Фелти, AgG4-связанное заболевание, ювенильный артрит, заболевание Лайма (хроническую), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), палиндромный ревматизм, синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, псориатический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, ретроперитонеальный фиброз, ревматизм, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром

Шницлера, системную красную волчанку, недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), дерматомиозит, фибромиалгию, миозит, миозит с тельцами включения, миастению гравис, нейромиотонию, паранеопластическую дегенерацию мозжечка, полимиозит, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острую моторную аксональную невропатию, энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, концентрический склероз Бало, энцефалит Бикерстаффа, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию Хашимото, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, миастенический синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз II типа, синдром Осторана, детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS), прогрессирующую воспалительную невропатию, синдром беспокойных ног, синдром скованного человека, хорею Сиденгама, поперечный миелит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунный увеит, синдром Когана, офтальмопатию Грейвса, промежуточный увеит, деревянистый конъюнктивит, язву Мурена, оптикомиелит, опсоклонус-миоклонус синдром, неврит зрительного нерва, склерит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, синдром Толоса-Ханта, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), болезнь Меньера, болезнь Бехчета, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), гигантоклеточный артериит, гранулематоз с полиангиитом (GPA), IgA-васкулит (IgAV), IgA-нефропатию, синдром Кавасаки, лейкоцитокластический васкулит, волчаночный васкулит, ревматоидный васкулит, микроскопический полиангиит (MPA), нодозный полиартериит (PAN), ревматическую полимиалгию, уртикарный васкулит, васкулит, первичный иммунодефицит, синдром хронической усталости, комплексный регионарный болевой синдром, эозинофильный эзофагит, гастрит, интерстициальную болезнь легких, синдром POEMS, синдром Рейно, первичный иммунодефицит, гангренозную пиодермию, рак предстательной железы, метастатический рак предстательной железы, рак желудка, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичника, рак яичка, рак мочевого пузыря, рак почки, злокачественное новообразование головного мозга/ЦНС, рак головы и шеи, рак горла, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, лейкоз, меланому, немеланомный рак кожи, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, саркому Юинга, мелкоклеточный рак легких, хориокарциному, рабдомиосаркому, опухоль Вильмса, нейробластому, волосатоклеточный лейкоз, рак полости рта/глотки, рак пищевода, рак гортани, рак почки, лимфому, воспалительные нейродегенеративные заболевания, заболевания со скомпрометированным иммунным ответом, вызывающим воспаление, хронические воспалительные заболевания, гипергликемические нарушения, диабет (I и II типа), гибель β-клеток поджелудочной железы и связанные гипергликемические нарушения, заболевание печение, заболевание почек, сердечно-сосудистое заболевание, дегенерацию и атрофию мышц, неспецифическое воспаление, подагру, силикоз, атеросклероз и

ассоциированные с ним состояния, инсульт и повреждение спинного мозга, артериосклероз, болезнь Гентингтона (HD), болезнь Паркинсона (PD), боковой амиотрофический склероз (ALS), множественную системную атрофию (MSA), болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию, спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Туретта, спинально-церебеллярную атаксию (SCA) (например, SCA1 1 типа, SCA2 2 типа, SCA3/MJD 3 типа (болезнь Мачадо-Джозефа), SCA6 6 типа, SCA7 7 типа, SCA8 8 типа, атаксию Фридрейха и дентато-рубро-паллидо-льюисову атрофию DRPLA/синдром Хоу-Ривер), шизофрению, возрастное нарушение памяти, аутизм, мигрень, синдром Ретта, комплексный регионарный болевой синдром (CRPS), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром дефицита внимания, биполярное расстройство, депрессию, мигрень в результате деградации CGRP или рецептора CGRP, ATTR-амилоидоз, наследственную церебральную ангиопатию и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение является неврологическим заболеванием или нарушением. Неограничивающие примеры неврологических заболеваний или нарушений включают болезнь Гентингтона (HD), болезнь Паркинсона (PD), боковой амиотрофический склероз (ALS), множественную системную атрофию (MSA), болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию, спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Туретта, спинально-церебеллярную атаксию (SCA) (например, SCA1 1 типа, SCA2 2 типа, SCA3/MJD 3 типа (болезнь Мачадо-Джозефа), SCA6 6 типа, SCA7 7 типа, SCA8 8 типа, атаксию Фридрейха и дентато-рубро-паллидо-льюисову атрофию DRPLA/синдром Хоу-Ривер), шизофрению, возрастное нарушение памяти, аутизм, мигрень, синдром Ретта, комплексный регионарный болевой синдром (CRPS), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром дефицита внимания, биполярное расстройство, депрессию, наследственную церебральную ангиопатию, ATTR-амилоидоз и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или нарушение является болезнью Альцгеймера, мигренью, наследственной церебральной ангиопатией или ATTR-амилоидозом.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит любой связывающий амилоид бета или внеклеточный тау мотив, описанный где-либо в настоящем описании, и с помощью способа лечат, улучшают и/или осуществляют профилактику болезни Альцгеймера у индивидуума. В других вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит любой связывающий амилоид бета мотив, описанный где-либо в настоящем описании, и с помощью способа лечат, улучшают и/или осуществляют профилактику наследственной церебральной ангиопатии у индивидуума. В других вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит любой модулятор глутамата, описанный где-либо в настоящем описании, и с помощью способа лечат, улучшают и/или осуществляют профилактику болезни Альцгеймера, ОКР, SCA, CRPS, синдрома Ретта или их комбинации у индивидуума. В других вариантах осуществления

соединение формулы (I) содержит любой CGRP- или CGRP рецептор-связывающий мотив, описанный где-либо в настоящем описании, и с помощью способа лечат, улучшают и/или осуществляют профилактику мигрени у индивидуума. В других вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит любой транстиретин-связывающий мотив, описанный где-либо в настоящем описании, и с помощью способа лечат, улучшают и/или осуществляют профилактику ATTR-амилоидоза у индивидуума. Способы, представленные в настоящем описании, включают введение индивидууму терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, представленного в настоящем описании, необязательно, составленного в фармацевтической композиции. В различных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, представленного в настоящем описании, присутствующего в фармацевтической композиции, представляет собой единственное терапевтически активное соединение в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение индивидууму дополнительного терапевтического средства, с помощью которого лечат заболевание или нарушение.

Дополнительное терапевтическое средство может являться любым терапевтическим средством, известным специалисту в этой области, для лечения, улучшения или профилактики заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления, где способ включает лечение, улучшение и/или профилактику болезни Альцгеймера, дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из арицепта (донепезила), экселона (ривастигмина), наменды (мемантина), намзарика (мемантина и донепезила), разадина (галантамина) и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления введение индивидууму соединений, представленных в настоящем описании, делает возможным введение более низкой дозы дополнительного терапевтического средства по сравнению с дозой дополнительного терапевтического средства в отдельности, необходимого для достижения схожих результатов при лечении заболевания или нарушения у индивидуума. Например, в некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, повышают активность дополнительного терапевтического соединения, таким образом, позволяя более низкой дозе дополнительного терапевтического соединения обеспечивать тот же эффект.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, и терапевтическое средство вводят индивидууму совместно. В других вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, и терапевтическое средство составляют совместно и вводят индивидууму совместно.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум является млекопитающим. В других вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

Способы комбинированного лечения

Соединения, которые можно использовать в способах, представленных в настоящем описании, можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, которые можно использовать для лечения заболевания или нарушения, и/или с дополнительными терапевтическими средствами, снижающими или улучшающими симптомы и/или побочные эффекты терапевтического средства, используемого в лечении заболевания или нарушения. Эти дополнительные терапевтические средства могут включать соединения, являющиеся коммерчески доступными или синтетически доступными для специалистов в этой области. Если используют дополнительные терапевтические средства, которые можно использовать для лечения заболевания или нарушения, об этих дополнительных терапевтических средствах известно, что с помощью них лечат или уменьшают симптомы заболевания или нарушения.

В различных вариантах осуществления наблюдают синергический эффект, если соединение, представленное в настоящем описании, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими средствами или соединениями. Синергический эффект можно вычислять, например, подходящими способами, например, с помощью уравнения сигма-E_{max} (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), уравнения аддитивности Леве (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326) и the уравнения медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Фермент Regul. 22:27-55). Каждое указанное выше уравнение можно использовать в отношении экспериментальных данных для получения соответствующего графика для оценки эффектов комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с указанными выше уравнениями, представляют собой кривую концентрация-эффект, кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности, соответственно.

Введение/доза/составы

Схема введения может влиять на эффективное количество. Терапевтические составы можно вводить индивидууму до или после дебюта заболевания или нарушения. Кроме того, несколько дробных доз, а также ступенчатых доз можно вводить ежесуточно или последовательно, или дозу можно вводить посредством непрерывной инфузии или болюсной инъекции. Кроме того, дозы терапевтических составов можно пропорционально повышать или снижать в зависимости от требований терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций, представленных в настоящем описании, пациенту, предпочтительно - млекопитающему, более предпочтительно - человеку, можно осуществлять известными способами, в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения заболевания или нарушения у пациента. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания или нарушения у пациента; возраст, пол и масса пациента; и возможность с помощью терапевтического соединения лечить заболевание или нарушение у пациента.

Режимы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить несколько дробных доз ежесуточно или дозу можно пропорционально снижать в зависимости от требований терапевтической ситуации. Неограничивающий пример диапазона эффективных доз терапевтического соединения, представленного в настоящем описании, представляет собой приблизительно от 1 до 5000 мг/кг массы тела/сутки. Специалист в этой области может изучать соответствующие факторы и определять эффективное количество терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Точные уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях, представленных в настоящем описании, можно варьировать так, чтобы получать количество активного ингредиента, являющееся эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без токсичности для пациента.

В частности, выбранный уровень доз зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость экскреции соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения или материалы, используемые в комбинации с соединением, возраст, пол, масса, состояние, общее состояние здоровья и медицинский анамнез пациента, подвергаемого лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Специалист в области медицины, например, лечащий врач или ветеринар, легко может определять и предписывать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начинать дозы соединений, представленных в настоящем описании, используемых в фармацевтической композиции на уровнях ниже, чем необходимые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения желаемого эффекта.

В конкретных вариантах осуществления особенно предпочтительно составлять соединение в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. В рамках изобретения термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждой единице, содержащей заранее определенное количество терапевтического соединения, вычисленное для получения желаемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Стандартные лекарственные формы соединений, представленных в настоящем описании, определены и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь, и (b) ограничений, характерных для компаундирования/составления такого терапевтического соединения в этой области.

В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем описании, составляют с использованием одного или более фармацевтически приемлемых

эксципиентов или носителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, содержат терапевтически эффективное количество соединения, представленного в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель.

Носитель может являться растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Правильную текучесть можно поддерживать, например, с использованием покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращения действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тиомерсала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированной абсорбции инъецируемых композиций можно достигать посредством включения в композиции средства, замедляющего абсорбцию, например, моностеарат алюминия или желатин.

В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем описании, вводят пациенту в дозах в диапазоне от одного до пяти раз в сутки или более. В других вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем описании, вводят пациенту в диапазоне доз, включающем, в качестве неограничивающих примеров, раз в сутки, раз в два дня, от раза в три дня до раза в неделю и раз в две недели. Специалисту в этой области будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций, представленных в настоящем описании, варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от многих факторов, включая, в качестве неограничивающих примеров, возраст, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, введение соединений и композиций, представленных в настоящем описании, не следует истолковывать как ограничение любого конкретного режима введения, и точную дозу и композицию, подлежащую введению какому-либо пациенту, определяет лечащий врач с учетом все других факторов, касающихся пациента.

Соединения, представленные в настоящем описании, для введения могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10000 мг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 9500 мг, от приблизительно 40 мкг до приблизительно 9000 мг, от приблизительно 75 мкг до приблизительно 8500 мг, от приблизительно 150 мкг до приблизительно 7500 мг, от приблизительно 200 мкг до приблизительно 7000 мг, от приблизительно 350 мкг до приблизительно 6000 мг, от приблизительно 500 мкг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 750 мкг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 20 мг до

приблизительно 2000 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 500 мг, включая любые и все целые или частичные приращения между ними.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения, представленного в настоящем описании, составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения, представленного в настоящем описании, используемого в композициях, представленных в настоящем описании, составляет менее приблизительно 10000 мг, или менее приблизительно 8000 мг, или менее приблизительно 6000 мг, или менее приблизительно 5000 мг, или менее приблизительно 3000 мг, или менее приблизительно 2000 мг, или менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения, как представлено в настоящем описании, составляет менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 400 мг, или менее приблизительно 300 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 100 мг, или менее приблизительно 50 мг, или менее приблизительно 40 мг, или менее приблизительно 30 мг, или менее приблизительно 25 мг, или менее приблизительно 20 мг, или менее приблизительно 15 мг, или менее приблизительно 10 мг, или менее приблизительно 5 мг, или менее приблизительно 2 мг, или менее приблизительно 1 мг, или менее приблизительно 0,5 мг, включая любые и все целые или частичные приращения между ними.

В некоторых вариантах осуществления композиция, представленная в настоящем описании, является упакованной фармацевтической композицией, содержащей контейнер, удерживающий терапевтически эффективное количество соединения, представленного в настоящем описании, в отдельности или в комбинации со вторым фармацевтическим средством; и инструкции по использованию соединения для лечения или уменьшения одного или более симптомов заболевания или нарушения у пациента.

Составы можно использовать в смесях с общепринятыми эксципиентами, т.е. фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими веществами-носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, внутривенного, подкожного, энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в этой области. Фармацевтические препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными средствами, например, смазочными средствами, консервантами, стабилизаторами, увлажнителями, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, вкусовыми добавками

и/или ароматизаторами и т.п. Их также, при желании, можно комбинировать с другими активными средствами, например, другими анальгетиками.

Пути введения любых композиций, представленных в настоящем описании, включают пероральный, назальный, ректальный, внутривагинальный, парентеральный, буккальный, сублингвальный или топический. Соединения для использования в композициях, представленных в настоящем описании, можно составлять для введения любым подходящим путем, таким пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, чрезслизистый (например, сублингвальный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный), внутрипузырный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, подкожный, внутримышечный, интрадермальный, внутриартериальный, внутривенный, интрабронхиальный, ингаляционный и топический путь введения.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, троше, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, сферы, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, взвеси, пастилки, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, порошковые или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и т.п. Следует понимать, что составы и композиции, представленные в настоящем описании, не ограничены конкретными составами и композициями, представленными в настоящем описании.

Пероральное введение

Для перорального использования особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального использования, можно получать любым известным в этой области способом, и такие композиции могут содержать одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических эксципиентов, подходящих для производства таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный дилюент, такой как лактоза; средства для грануляции и повышения распадаемости, такие как кукурузный крахмал; связывающие средства, такие как крахмал; и смазки, такие как стеарат магния. Таблетки могут являться непокрытыми, или их можно покрывать известными способами для эстетических целей или задержки высвобождения активных ингредиентов. Составы для перорального использования также могут представлять собой твердые желатиновые капсулы, где активный ингредиент смешан с инертным дилюентом.

В случае перорального введения соединения, представленные в настоящем описании, могут находиться в форме таблеток или капсул, полученных общепринятыми способами с помощью фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как связывающие средства (например, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза или

гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, кукурузный крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазочные средства (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); усилители распадаемости (например, натрия крахмал гликолят) или увлажнители (например, лаурилсульфат натрия). При желании, таблетки можно покрывать с помощью подходящих способов и материалов покрытия, таких как системы пленочных покрытий OPADRY™, доступные в Colorcon, West Point, Pa. (например, OPADRY™ типа OY, типа OYC, органического энтерального типа OY-P, водного энтерального типа OY-A, типа OY-PM и OPADRY™ White, 32K18400). Жидкий препарат для перорального введения может находиться в форме растворов, сиропов или суспензий. Жидкие препараты можно получать общепринятыми способами с помощью фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгатор (например, лецитин или гуммиарабик); неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (например, метил- или пропил-р-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота).

Парентеральное введение

В случае парентерального введения соединения, представленные в настоящем описании, можно составлять для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в болюсной дозе и/или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно, содержащем другие вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Стерильные инъецируемые формы композиций, представленных в настоящем описании, могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно составлять способами, известными в этой области, с использованием подходящих диспергирующих средств или увлажнителей и суспендирующих средств. Стерильный инъецируемый препарат также может являться стерильный инъецируемым раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом дилюенте или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильные, жирные масла общепринято используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этого можно использовать любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или ди-глицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, можно использовать в получении инъецируемых препаратов, в виде природных фармацевтически приемлемых масел, таких как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой дилюент или дисперсант, такой как Ph. Helv или схожий спирт.

Дополнительные формы для введения

Дополнительные лекарственные формы, подходящие для использования с соединениями и композициями, представленными в настоящем описании, включают лекарственные формы, описанные в патентах США №№ 6340475; 6488962; 6451808; 5972389; 5582837 и 5007790. Дополнительные лекарственные формы, подходящие для использования с соединениями и композициями, представленными в настоящем описании, также включают лекарственные формы, описанные в патентных заявках США №№ 20030147952; 20030104062; 20030104053; 20030044466; 20030039688 и 20020051820. Дополнительные лекарственные формы, подходящие для использования с соединениями и композициями, представленными в настоящем описании, также включают лекарственные формы, описанные в патентных заявках PCT №№ WO 03/35041; WO 03/35040; WO 03/35029; WO 03/35177; WO 03/35039; WO 02/96404; WO 02/32416; WO 01/97783; WO 01/56544; WO 01/32217; WO 98/55107; WO 98/11879; WO 97/47285; WO 93/18755 и WO 90/11757.

Составы с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарственных средств

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящем описании, могут являться, в качестве неограничивающих примеров, являться составами с кратковременным, быстрым действием, а также с контролируемым, например, замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пульсирующим высвобождением.

Термин "замедленное высвобождение" используют в его общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, обеспечивающего постепенное высвобождение лекарственного средства за длительный период времени, которое может, хоть и не обязательно, приводить к, по существу, постоянным уровням лекарственного средства в крови за длительный период времени. Период времени может составлять месяц или более, и должен соответствовать высвобождению, более длительному, чем для того же количества средства, вводимого в болюсной форме.

В случае замедленного высвобождения соединения можно составлять с подходящим полимером или гидрофобным материалом, придающим соединениям свойства замедленного высвобождения. В связи с этим, соединения для использования со способами, представленными в настоящем описании, можно вводить в форме микрочастиц, например, посредством инъекции, или в форме капсул-имплантатов или дисков посредством имплантации.

В некоторых случаях лекарственные формы, подлежащие использованию, можно снабжать замедленным или контролируемым высвобождением одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом или микросфер или их комбинации, для обеспечения желаемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие

составы с контролируемым высвобождением, известные специалистам в этой области, включая представленные в настоящем описании, можно выбирать для использования с фармацевтическими композициями, представленными в настоящем описании. Таким образом, отдельные стандартные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсуловидные таблетки, адаптированные для контролируемого высвобождения, входят в композиции и лекарственные формы, представленные в настоящем описании.

Большинство фармацевтических препаратов с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения медикаментозной терапии по сравнению с достигаемым с помощью их неконтролируемых аналогов. В идеале, использование оптимально созданного препарата с контролируемым высвобождением в лечении отличается использованием минимума лекарственного вещества для излечения или контроля состояния за минимальное количество времени. Преимущества составов с контролируемым высвобождением включают пролонгированную активность лекарственного средства, сниженную частоту введения и повышенное соблюдение пациентом схемы лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением можно использовать, чтобы влиять на время начала действия или другие характеристики, такие как уровень лекарственного средства в крови, и, таким образом, влиять на возникновение побочных эффектов.

Большинство составов с контролируемым высвобождением создают для исходного высвобождения количества лекарственного средства, быстро приводящего к желаемому терапевтическому эффекту, и постепенного и продолжительного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического эффекта в течение длительного периода времени. Для поддержания этого постоянного уровня лекарственного средства в организме лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая будет приводить к замещению количества лекарственного средства, метаболизируемого и экскретируемого из организма.

Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать с помощью различных индукторов, например, pH, температуры, ферментов, воды или других физиологических условий или соединений. Термин "компонент контролируемого высвобождения" определяют в настоящем описании как соединение или соединения, включая, в качестве неограничивающих примеров, полимеры, полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, липосомы или микросферы или их комбинацию, облегчающие контролируемое высвобождение активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, вводят пациенту в отдельности или в комбинации с другим фармацевтическим средством с помощью состава с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем описании, вводят пациенту в отдельности или в комбинации

с другим фармацевтическим средством с помощью состава с замедленным высвобождением.

Термин "отсроченное высвобождение" используют в настоящем описании в общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, обеспечивающего исходное высвобождение лекарственного средства после некоторой задержки после введения лекарственного средства, что может, хоть и не обязательно, включать задержку на приблизительно от 10 минут до приблизительно 12 часов.

Термин "пульсирующее высвобождение" используют в настоящем описании в общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, обеспечивающего такое высвобождение лекарственного средства, чтобы достигать пульсирующих профилей лекарственного средства в плазме после введения лекарственного средства.

Термин "немедленное высвобождение" используют в общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, обеспечивающего высвобождение лекарственного средства непосредственно после введения лекарственного средства.

В рамках изобретения термин "кратковременный" относится к любому периоду времени до и включая приблизительно 8 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 40 минут, приблизительно 20 минут или приблизительно 10 минут, включая любые или все целые или частичные приращения, после введения лекарственного средства.

В рамках изобретения термин "быстрое действие" относится к любому периоду времени до и включая приблизительно 8 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 40 минут, приблизительно 20 минут или приблизительно 10 минут, и включая любые или все целые или частичные приращения, после введения лекарственного средства.

Дозировка

Терапевтически эффективное количество или доза соединения, представленного в настоящем описании, зависит от возраста, пола и массы пациента, текущего состояния пациента и прогрессирования заболевания или нарушения у пациента, подвергаемого лечению. Специалисты в этой области могут определять подходящие дозы в зависимости от этих и других факторов.

Подходящая доза соединения, представленного в настоящем описании, может находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 5000 мг в сутки, например, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг в сутки. Дозу можно вводить в виде однократной дозы или многократных доз, например, от 1 до 4 или более раз в сутки. При использовании многократных доз количество каждой дозы может являться одним и тем же или

отличаться. Например, дозу 1 мг в сутки можно вводить в виде двух доз по 0,5 мг с приблизительно 12-часовым интервалом между дозами.

Следует понимать, что в неограничивающих примерах количество вводимого соединения в сутки можно вводить раз в сутки, раз через сутки, раз в 2 дня, раз в 3 дня, раз в 4 дня или раз в 5 дней. Например, в случае введения через день дозу 5 мг в сутки можно начинать в понедельник с первой последующей дохой 5 мг в сутки, вводимой в среду, второй последующей дохой 5 мг в сутки, вводимой в пятницу, и т.д.

В случае если состояние пациента не улучшается по решению врача введение соединений, представленных в настоящем описании, необязательно проводят непрерывно; альтернативно, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или временно прекращают на некоторый период времени (т.е. "лекарственные каникулы"). Продолжительность лекарственных каникул, необязательно, варьируется от 2 дней до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает снижение на 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Затем дозу или частоту введения или и то, и другое снижают до уровня, на котором сохраняется улучшение заболевания. В некоторых вариантах осуществления пациентам необходимо чередующееся лечение на долговременной основе после рецидивирования симптомов и/или инфекции.

Соединения, представленные в настоящем описании, можно составлять в стандартной лекарственной форме. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для пациентов, подвергаемых лечению, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, вычисленное для достижения желаемого терапевтического эффекта, необязательно, вместе с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из множества суточных доз (например, приблизительно от 1 до 4 или более раз в сутки). При использовании многократных суточных доз стандартная лекарственная форма может являться одной и той же или отличаться для каждой дозы.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких схем лечения, необязательно, определяют на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, в качестве неограничивающих примеров, определение LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение токсических и терапевтических эффектов дозы составляет терапевтический индекс, выражаемый как соотношение LD_{50} и ED_{50}. Данные полученные с помощью

анализов культур клеток и исследованиях на животных, необязательно, используют при составлении диапазона доз для использования на людях. Доза таких соединений, предпочтительно, попадает в диапазон концентраций в кровотоке, включающий ED_{50} с минимальной токсичностью. Необязательно, доза варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения.

Специалистам в этой области будут понятны, или они смогут установить с помощью не более чем рутинного экспериментирования, многочисленные эквиваленты конкретных способов, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, представленных в настоящем описании. Такие эквиваленты считают входящими в объем настоящего изобретения и охватываемыми формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации в условиях реакции, включая, в качестве неограничивающих примеров, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосферы азота, и восстановительные/окислительные средства, с известными в этой области альтернативами и использованием не более чем рутинного экспериментирования, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что каждый раз, когда в настоящем описании приведены значения и диапазоны, все значения и диапазоны, включенные в эти значения и диапазоны, предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Кроме того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхний или нижний пределы диапазона значений, также входят в настоящую заявку.

В следующих примерах дополнительно проиллюстрированы аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают идеи или раскрытие настоящего изобретения, представленные в настоящем описании.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

настоящее изобретение дополнительно подробно описано со ссылкой на следующие экспериментальные примеры. Эти примеры приведены исключительно в иллюстративных целях, а не для ограничения, если не указано иначе. Таким образом, настоящее изобретение никоим образом не следует истолковывать как ограниченное следующими примерами, а скорее как включающее любые и все вариации, становящиеся очевидными из идей, представленных в настоящем описании.

Без дальнейшего описания, полагают, что специалист в этой области, используя предшествующее описание и следующие иллюстративный примеры, может получать и использовать соединения по настоящему изобретению и осуществлять на практике заявленные способы. Таким образом, в следующих демонстрационных примерах конкретно указаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, и не следует истолковывать их как какое-либо ограничение остальной части описания.

Пример 1: Бифункциональные молекулы для направленного удаления неврологических белков

Материалы и способы

Обзор синтеза

Пептиды синтезируют, используя стандартный Fmoc-твердофазный пептидный синтез, где смолу Ванга или смолу CTC используют в качестве С-концевого карбокси-линкера и амидную смолу Ринка используют в качестве С-концевого амидного линкера. С концевой аминокислоты снимают защитную группу с помощью 20% пиперидина в DMF и соединяют со смесью Fmoc-аминокислота-OH, Oxyma и диизопропилскарбдиимида в DMF. Пептид кэпируют в растворе 9:1 пиридин:уксусный ангидрид.

Результаты и обсуждение

Настоящее изобретение предназначено для лечения неврологических заболеваний посредством удаления патогенных белков из головного мозга. Общепринятые технологии деградации белков нацелены на внутриклеточные или внеклеточные циркулирующие белки, в то время как в настоящем изобретении направленная деградация белков расширена до внеклеточных неврологических мишеней. Т.к. несколько неврологические заболеваний возникают в результате накопления и агрегации патогенных белков, существует множество возможностей использования этой платформы деградации белков. Существующие варианты лечения, в частности, для болезни Альцгеймера, предназначены для улучшения симптомов, не влияя на причину или не замедляя прогрессирование заболевания.

Настоящее изобретение относится к бифункциональной молекуле, состоящей из белок-связывающего функционального фрагмента, сопряженного с нацеленным на головной мозг пептидом. Таргетинга в головной мозг достигают с помощью белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1). LRP1 участвует в эндолизосомальном транспорте, а также рецептор-опосредованном трансцитозе через гематоэнцефалитический барьер, что позволяет предполагать, что пептиды, нацеленные на этот рецептор, будут способны к транспорту и деградации целевых неврологических белков. В текущих попытках для направленной деградации внеклеточных белков используют рецептор асиалоогликопротеина (ASGPr) в печени. Однако, т.к. ASGPr, главным образом, экспрессируется в гепатоцитах, он эффективен для системных внеклеточных мишеней, но недоступен для селективной деградации неврологических белков. Альтернативно, LRP1 экспрессируется во множестве тканей и участвует в деградации и трансцитозе через гематоэнцефалический барьер. Лиганды, сконструированные для таргетинга этого рецептора, облегчают рецептор-опосредованный трансцитоз через гематоэнцефалический барьер карго в диапазоне от низкомолекулярных соединений до наночастиц. Таким образом, лиганд, нацеленный на LRP1, будет расширять направленную деградацию до неврологических белков-мишеней (фиг. 1).

В бифункциональной молекуле используют LRP1-связывающий мотив для транспорта нековалентно связанного карго, она имеет общую структуру, показанную ниже, где LRP1-связывающий мотив показан на фиг. 2, и связывающий мишень мотив показан на фиг. 3. Нековалентная природа транспортной системы делает возможным таргетинг эндогенных белков, таким образом, перенаправляя транспорт белков.

Бифункциональная молекула позволяет расширить деградацию белков до внеклеточных неврологических мишеней по сравнению с существующими технологиями, нацеленными на системные белки или внутриклеточные мишени. Кроме того, эта инновация позволяет расширить направленную деградацию внеклеточных белков до LRP1, что будет полезным при заболеваниях, когда ASGPr подвергнут отрицательной регуляции.

Кроме того, новая бифункциональная молекула делает возможным транспорт и деградацию целевых неврологических белков вместо ингибирования этих белков. Это делает возможным таргетинг неподдающегося медикаментозному лечению протеома посредством использования любого белкового лиганда вместо исключительно ингибиторов. В этом подходе также используют клеточный аппарат для деградации внеклеточных белков, что приводит к перманентному удалению патогенных видов вместо временного ингибирования. Настоящее изобретение также делает возможным платформенный подход к деградации и удалению патогенных видов из головного мозга. Эта комбинация синтетического пептида/низкомолекулярного соединения включает модульный подход, делающий возможной легкую модификацию и оптимизацию при разработке платформы.

Показано, что Angiopep-2 может транспортировать нековалентно связанный белок-карго в эндотелиальные клетки и астроциты головного мозга мыши, что позволяет использовать этот пептид для таргетинга и перенаправления транспорта эндогенных белков. Таким образом, было решено получать бифункциональную молекулу, содержащую модифицированный Angiopep-2 в качестве LRP1-связывающего мотива, где Angiopep-2 модифицировали посредством ацетилирования и/или замены родаминовой флуоресцентной меткой (фиг. 4). Модифицированный Angiopep-2 связывали с биотином или этоксилированным динитрофениловым связывающим мишень мотивом для использования в текущих исследованиях для подтверждения концепции (фиг. 5).

В этих исследованиях показано, что бифункциональная молекула, полученная из Angiopep-2, может нековалентно транспортировать стрептавидин в эндотелиальные клетки и астроциты головного мозга мыши. В частности, данные в настоящем описании свидетельствуют о том, что биотинилированный Angiopep-2 может запускать эндоцитоз стрептавидина, что указывает на способность этого пептида облегчать транспорт нековалентно связанного карго (фиг. 6-9). На фиг. 6 показан насыщаемый уровень захвата мишени (стрептавидина) с повышением концентрации бифункциональной молекулы. На фиг. 7 показаны исследования с помощью ELISA, свидетельствующие о взаимодействии LRP1BM-TBM (Angiopep-2-биотин) с белком-мишенью стрептавидином. Клеточный анализ показал опосредованную LRP1BM-TBM (Angiopep-2-биотином) интернализацию белка-мишени стрептавидина в эндотелиальных клетках (фиг. 8 и фиг. 9), а также астроцитах (фиг. 9) головного мозга мыши.

Тенденция, показанная на фиг. 8, коррелирует с результатами связывания на фиг. 7. На фиг. 10 показаны исследования с помощью ELISA, свидетельствующие о взаимодействии LRP1BM-DNP(TBM) Angiopep-2 с белком-мишенью антителом против DNP. Эти данные о бифункциональной молекуле, полученной из Angiopep-2 и этоксилированной молекулы DNP, дополнительно свидетельствуют о том, что DNP-модифицированный Angiopep-2 связывается с антителом против DNP (фиг. 10). Эти результаты представляют собой значительное улучшение по сравнению со всеми предыдущими использованиями этого пептида, требовавшими ковалентной модификации карго с помощью Angiopep-2.

Хотя представленные в настоящем описании данные свидетельствуют о потенциальной способности Angiopep-2 облегчать трансцитоз и эндолизосомальный таргетинг, будущая работа предполагает использование этой платформы в отношении терапевтически значимых мишеней для оценки вклада размера карго, валентности и механизма транспорта. Проведено несколько исследований на других бифункциональных молекулах, содержащих LRP1-связывающий мотив, показанный на фиг. 2, и биотиновый связывающий мишень мотив, где эти бифункциональные молекулы также нековалентно связывали стрептавидин (фиг. 11). В частности, на фиг. 11 показаны исследования с помощью ELISA, свидетельствующие о взаимодействии LRP1BM-биотина (TBM) с белком-мишенью стрептавидином. На фиг. 12 показана деградация белка-мишени с использованием LRP1-связывающего мотива.

Описание каждого патента, патентной заявки и публикации, процитированной в настоящем описании, таким образом, включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Хотя настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что специалисты в этой области могут разрабатывать другие варианты осуществления и вариации настоящего изобретения без отклонения от сущности и объема изобретения. Формулу изобретения следует истолковывать как включающую все такие варианты осуществления и эквиваленты.

Пронумерованные варианты осуществления

Далее приведены следующие пронумерованные варианты осуществления, где нумерацию не следует истолковывать как обозначение уровня важности:

Вариант осуществления 1 относится к соединению формулы (I) или его соли, геометрическому изомеру, стереоизомеру или сольвату:

$[TBM]_n$-$[Линкер]_m$-$[LRP1BM]_o$ (I),

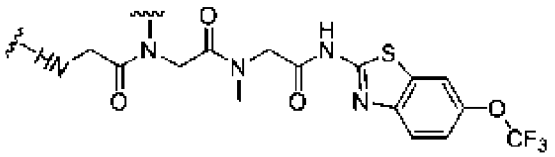
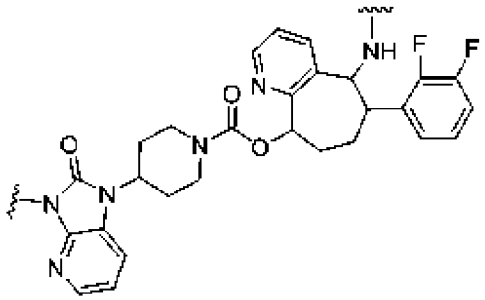
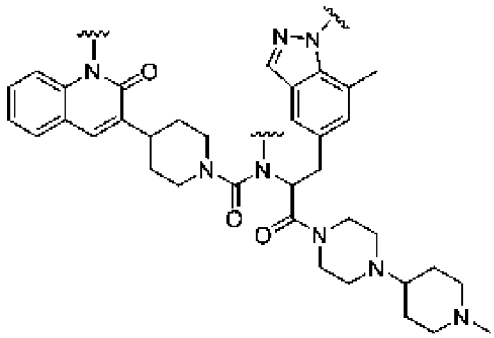
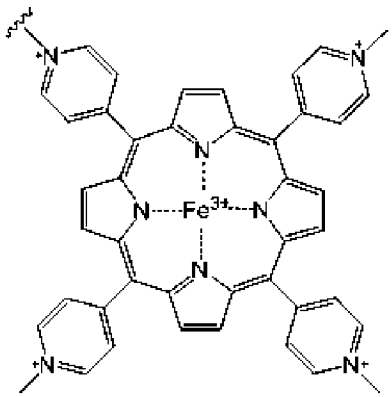
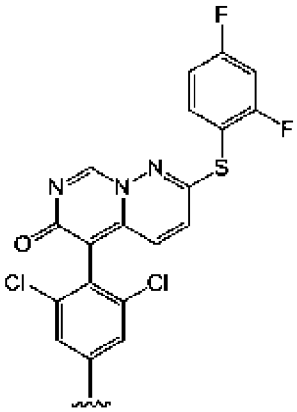
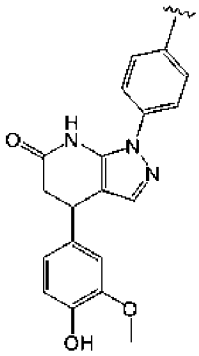
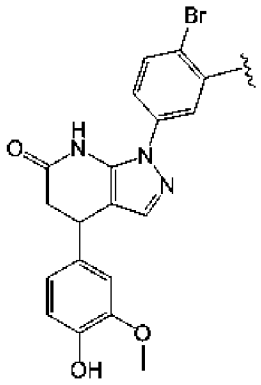
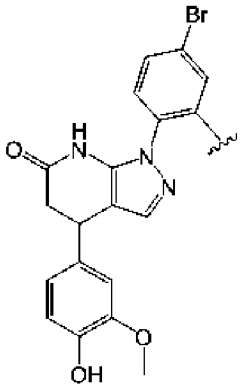
где

m является целым числом от 0 до 15;

каждый из n и o независимо является целым числом от 1 до 15;

[TBM] представляет собой связывающий мишень мотив, содержащий или состоящий из:

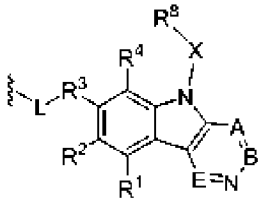
(a) соединения, выбранного из:

или или его производного или пролекарства, где

~ означает возможные точки ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(b) соединения формулы (I):



или его производного или пролекарства,

где:

A является N или CR^5;

B является N или CR^6;

E является N или CR^7;

L является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным алкениленом, замещенным или незамещенным алкиниленом, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, замещенным или незамещенным гетероалкиленом, связью, -O-, $-NR^A-$, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, $-C(=O)NR^A-$, $-NR^AC(=O)-$, $-NR^AC(=O)R^A-$, $-C(=O)R^A-$, - $NR^AC(=O)O-$, $-NR^AC(=O)N(R^A)-$, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-OC(=O)N(R^A)-$, $-S(O)_2NR^A-$, $-NR^AS(O)_2-$ или их комбинацией;

X является связью или замещенным или незамещенным C_{1-12}-алкиленом, где один или более атомов углерода необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH или NC_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном, OH или C_{1-6}-алкилом;

R^8 является водородом, $-N_3$, алкинилом, OH, галогеном, NH_2, $N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, арилом, гетероарилом или защитной группой, где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, SO_2, NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^3 является $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(=O)$, $-(CH_2)_n-C(=O)-O-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-A-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-A-O-$, $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-A-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-A-S-$, $-A-S-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, - $(CH_2)_n-A-NR^A-$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A-$, $-A- NR^A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$ или $-(CH_2)_n-A-S(O)_2NR^A-$;

каждый случай R^A независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или азот-защитной группы при присоединении к атому азота, или две группы R^A соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца;

каждый случай A независимо выбран из замещенного или незамещенного гетероциклилена, замещенного или незамещенного арилена или замещенного или незамещенного гетероарилена;

каждый из R^1, R^2 и R^4-R^8 независимо является водородом, OH, галогеном, NH_2, CH_3, SO_2, NO_2, уходящей группой, защитной группой, арилом, гетероарилом, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$-C_{3-8}-циклоалкилом, $N(R^{12})_2$-гетероциклилом или $-(CH_2)_n-R^{12}$;

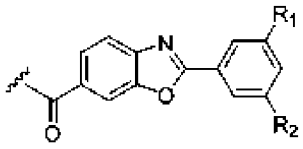
R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1-R^7 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(c) соединения формулы (II):



или его производного или пролекарства,

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, N_3, алкинила, OH, галогена, NH_2, $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, C_{1-6}-алкила, арила, гетероарила, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$-C_{3-8}-циклоалкила, $N(R^{12})_2$-гетероциклила или -$(CH_2)_n$-R^{12};

где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, -SO_2, NO_2, -NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

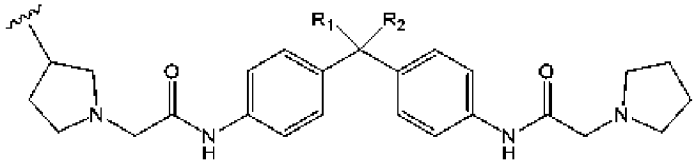
R^{12} является водородом, -CH_3, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1 или R^2 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(d) соединения формулы (III):



или его производного или пролекарства,

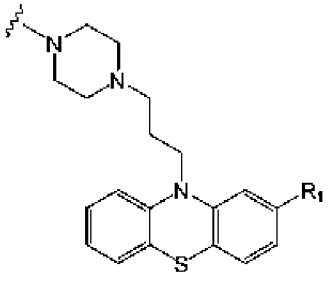
где

R_1 выбран из бензола, фенила, циклогексила, водорода и CF_3;

R_2 выбран из водорода и CF_3; и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(e) соединения формулы (IV):



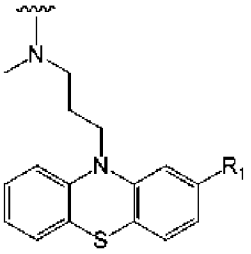
или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(f) соединения формулы (V):



или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

≈ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM]; или

(g) аминокислотной последовательности, выбранной из:

SVWIWYE,

DVWIINKKLK,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKRPKP-NH_2 и

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKLVFF-NH_2;

[LRP1BM] представляет собой рецептор-связывающий мотив белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1), содержащий одну из следующих аминокислотных последовательностей:

TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH,

EAKIEKHNHYQKK/C-NH_2,

EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLRK/C-NH_2,

R_8AKIEKHS_5HYQKK/C-NH_2, где R_8 представляет собой (R)-2-(7-октенил)Ala-OH, S_5 представляет собой (S)-2-(4-пентенил)Ala-OH, и существует углеводородный мостик между положениями 1 и 8,

LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2,

TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2,

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH_2, где Nle представляет собой норлейцин,

VKFNKPFVFLMIEQNTK,

TFFYGGCRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGKRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

TFFYGGSRGRRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),

cyeetkfnnrkGrsGGyfft-OH (или-NH_2),

TFFYGGCRAKRNNFKRAKY,

TFFYGGCRGKKNNFKRAKY,

PFFYGGCRGKRNNFKTEEY,

TFFYGGKRGKRNNFKTKEY,

TFFYGGCRGKRNNFKTKRY,

TFFYGGKRGKRNNFKTAEY,

TFFYGGKRGKRNNFKREKY,

RFKYGGCLGNKNNFLRLKY, и

RFKYGGCLGNKNNYLRLKY,

где подчеркнутые аминокислоты в указанных выше последовательностях означают, что аминокислоты могут присутствовать или отсутствовать и подчеркнутые K/C означают, что могут присутствовать K или C; и

[линкер] представляет собой полиэтиленгликоль, содержащий линкер, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля, или [линкер] представляет собой связывающую группу, содержащую:

(a) $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCH_2-$, $-(CH_2)_mCH_2-$ или $-[N(R^a)-CH(R^b)(C=O)]_m-$,

или полипропиленгликоль или группу сополимера полипропилена-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом, или его комбинируют с R^b для получения пирролидина или гидроксипирролина;

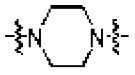
где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3$-гуанидина, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(=O)OH$, $-(CH_2)$имидазола, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, бензила, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)$имидазола или $-(CH_2)$фенола; и

где m является целым числом в диапазоне от 1 до 15;

(b) $-[N(R'-(CH_2)_{1-15}-C(=O)]_m-$, где R' является H или C_1-C_3-алкилом, необязательно замещенным 1-2 гидроксильными группами, и m является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(c) -Z-D-Z'-, где:

каждый из Z и Z' независимо является связью, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-N(R)-$,



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

каждый R независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом,

каждый R^2 независимо является H или C_1-C_3-алкилом,

каждый Y независимо является связью, O, S или N(R),

каждое i независимо составляет от 0 до 100,

D является связью, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_m-$ или $-[(CH_2)_n-X_1)]_j-$ при условии, что каждый из Z, Z' и D не является одновременно связью;

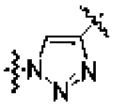
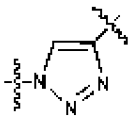
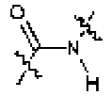
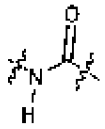
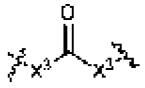
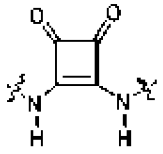
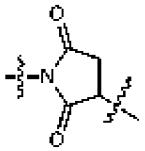
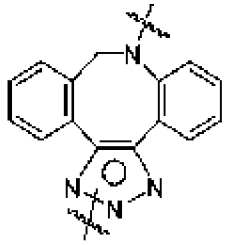
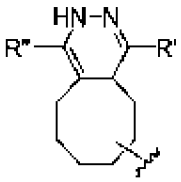
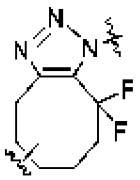
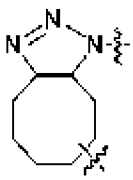
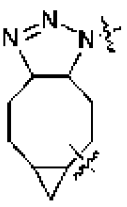
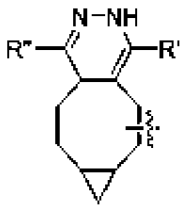
X_1 является O, S или N(R),

j является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

m' является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

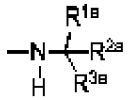
n является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(d) $-CH_2-(OCH_2CH_2)_n-CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_{n'}CH_2CH_2-$ или $-(CH_2CH_2CH_2O)_n-$, где каждое n и n' независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 25;

(e) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля и CON выбран из  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , где каждый из R' и R" независимо является H, метилом или связью;

(f) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит диамидную структуру, выбранную из $-C(=O)-N(R^1)-(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)-$, $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-C(=O)N(R^1)-$ или $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)-$, где каждый R^1 независимо является H или C_1-C_3-алкилом, и n" независимо является целым числом от 0 до 8;

(g) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит структуру



где:

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

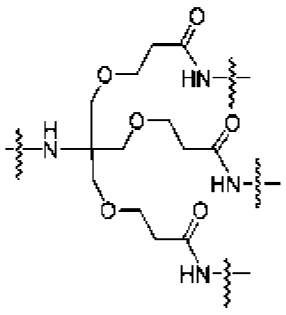
каждый M1 независимо составляет 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления 1 или 2;

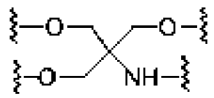
каждый M2 независимо составляет 0, 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления - 0, 1 или 2;

каждый M3 независимо составляет 0 или 1; и

каждый R^4 независимо является H, C_1-C_3-алкилом, C_1-C_6-алканолом или $-C(=O)(C_1$-C_3-алкил) при условии, что в одном и том же M2 и M3 все из R^{1a}, R^{2a} и R^{3a} не могут одновременно являться 0;

(h) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля и CON содержит структуру:



или  ;

(i) природную или неприродную аминокислоту;

(j) $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser]_n$, где n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

(k) $[Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Gly]_y$, где y составляет ≥ 1; или

(l) Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser.

Вариант осуществления 2 относится к соединению по варианту осуществления 1, где валентность линкера составляет 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 3 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-2, где m является 1, 2 или 3.

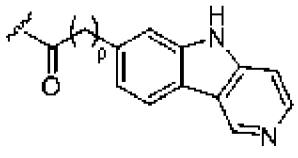
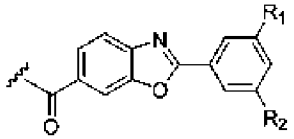
Вариант осуществления 4 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-3, где каждый из n и o независимо является 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 5 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-4, где связывающий мишень мотив связывается нековалентно с внеклеточным белком или белком поверхности клетки.

Вариант осуществления 6 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-5, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки содержит пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), рецептор CGRP, рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), миелопероксидазу (MPO), α-синуклеин, IAPP, транстиретин, внеклеточный тау, белок-предшественник амилоида, прионный белок или амилоид бета.

Вариант осуществления 7 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-6, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки содержит внеклеточный тау или амилоид бета.

Вариант осуществления 8 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-7, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки обнаруживают в головном мозге или центральной нервной системе.

Вариант осуществления 9 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-8, где [TBM] выбран из  , где p является целым числом 1-6; и  , где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из F, Cl, Br и I.

Вариант осуществления 10 относится к соединению по любому из вариантов осуществления 1-9, где LRP1BM содержит пептид SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 11 относится к соединению по любому из вариантов осуществления1-10, где С-концевой остаток цистеина отсутствует в пептиде SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 12 относится к соединению по любому из вариантов осуществления1-11, где пептид SEQ ID NO: 1 присоединен к линкеру через N-концевой тирозин (Tyr1), Lys10 или Lys15.

Вариант осуществления 13 относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент и по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-12.

Вариант осуществления 14 относится к фармацевтической композиции по варианту осуществления 13, дополнительно содержащей другое терапевтически активное соединение.

Вариант осуществления 15 относится к способу лечения, улучшения или профилактики заболевания или нарушения у индивидуума, включающему:

введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по п. 1 или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват.

Вариант осуществления 16 относится к способу по варианту осуществления 15, где заболевание или нарушение является неврологическим заболеванием или нарушением.

Вариант осуществления 17 относится к способу по варианту осуществления 16, где неврологическое заболевание или нарушение является по меньшей мере одним из болезни Гентингтона (HD), болезни Паркинсона (PD), бокового амиотрофического склероза (ALS), множественной системной атрофии (MSA), болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, спинобульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди), синдрома Туретта, спинально-церебеллярной атаксии (SCA), шизофрении, возрастного нарушения памяти, аутизма, мигрени, синдрома Ретта, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), синдрома дефицита внимания, биполярного расстройства, наследственной церебральной ангиопатии, ATTR-амилоидоза или депрессии.

Вариант осуществления 18 относится к способу по варианту осуществления 16, где неврологическое заболевание или нарушение является болезнью Альцгеймера.

Вариант осуществления 19 относится к способу по любому из вариантов осуществления 15-18, где индивидууму дополнительно вводят по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, с помощью которого лечат, улучшают или осуществляют профилактику заболевания или нарушения.

Вариант осуществления 20 относится к способу по любому из вариантов осуществления 15-19, где индивидуум является млекопитающим.

Вариант осуществления 21 относится к способу по любому из вариантов осуществления 15-20, где индивидуум является человеком.

Вариант осуществления 22 относится к способу по любому из вариантов осуществления 15-21, где композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

$[TBM]_n$-$[Линкер]_m$-$[LRP1BM]_o$ (I),

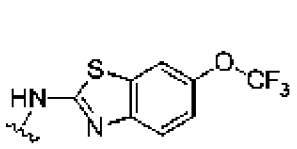
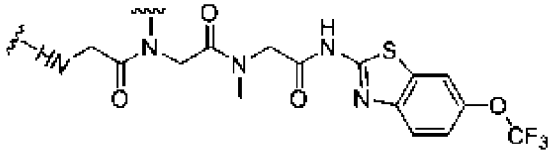
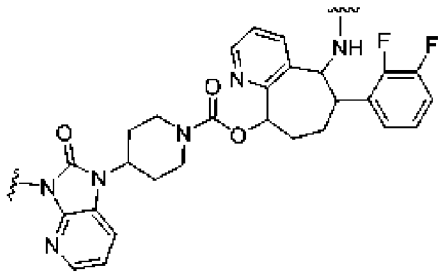
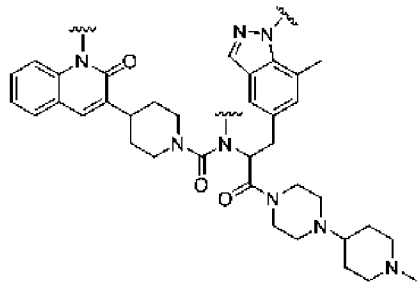
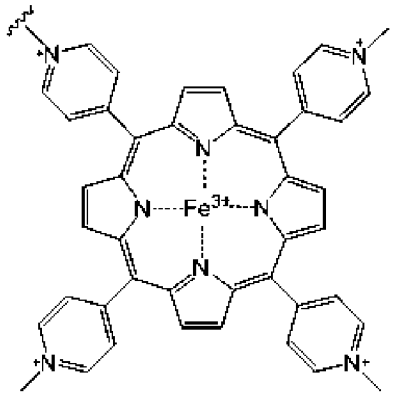
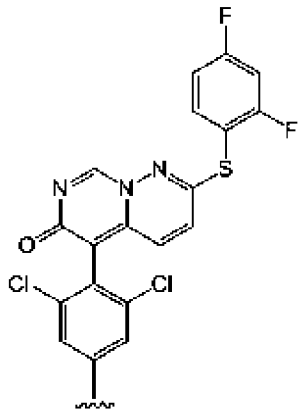
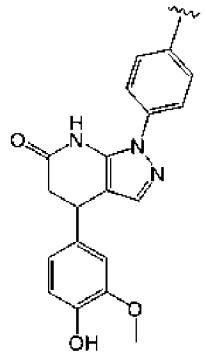
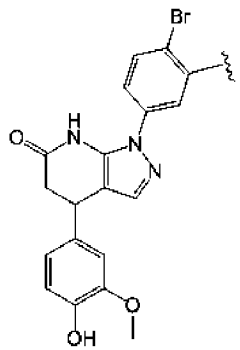
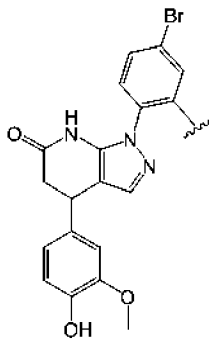
где

m является целым числом от 0 до 15;

каждый из n и o независимо является целым числом от 1 до 15;

[TBM] представляет собой связывающий мишень мотив, содержащий или состоящий из:

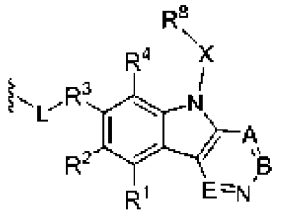
(a) соединения, выбранного из:

или или его производного или пролекарства, где

~ означает возможные точки ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(b) соединения формулы (I):



или его производного или пролекарства,

где:

A является N или CR^5;

B является N или CR^6;

E является N или CR^7;

L является замещенным или незамещенным алкиленом, замещенным или незамещенным алкениленом, замещенным или незамещенным алкиниленом, замещенным или незамещенным карбоциклиленом, замещенным или незамещенным гетероциклиленом, замещенным или незамещенным ариленом, замещенным или незамещенным гетероариленом, замещенным или незамещенным гетероалкиленом, связью, -O-, $-NR^A-$, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, $-C(=O)NR^A-$, $-NR^AC(=O)-$, $-NR^AC(=O)R^A-$, $-C(=O)R^A-$, - $NR^AC(=O)O-$, $-NR^AC(=O)N(R^A)-$, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-OC(=O)N(R^A)-$, $-S(O)_2NR^A-$, $-NR^AS(O)_2-$ или их комбинацией;

X является связью или замещенным или незамещенным C_{1-12}-алкиленом, где один или более атомов углерода необязательно заменены C(=O), O, S, SO_2, NH или NC_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном, OH или C_{1-6}-алкилом;

R^8 является водородом, $-N_3$, алкинилом, OH, галогеном, NH_2, $N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, арилом, гетероарилом или защитной группой, где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, SO_2, NH_2 или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

R^3 является $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(=O)$, $-(CH_2)_n-C(=O)-O-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-A-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-A-O-$, $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-A-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-A-S-$, $-A-S-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-NR^A-$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A-$, -A- $NR^A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$ или $-(CH_2)_n-A-$ $S(O)_2NR^A-$;

каждый случай R^A независимо выбран из водорода, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или азот-защитной группой при присоединении к атому азота, или две группы R^A соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца;

каждый случай A независимо выбран из замещенного или незамещенного гетероциклилена, замещенного или незамещенного арилена или замещенного или

незамещенного гетероарилена;

каждый из R^1, R^2 и R^4-R^8 независимо является водородом, OH, галогеном, NH_2, CH_3, SO_2, NO_2, уходящей группой, защитной группой, арилом, гетероарилом, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкилом, $N(R^{12})_2$-гетероциклилом или $-(CH_2)_n-R^{12}$;

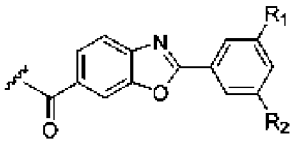
R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1-R^7 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$; и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(c) соединения формулы (II):



или его производного или пролекарства,

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, N_3, алкинила, OH, галогена, NH_2, $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$, C_{1-6}-алкила, арила, гетероарила, NHR^{12}, $N(R^{12})_2C_{3-8}$-циклоалкила, $N(R^{12})_2$-гетероциклила или $-(CH_2)_n-R^{12}$;

где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, $-SO_2$, NO_2, $-NH_2$ или C_{1-6}-алкилом, необязательно замещенным галогеном или C_{3-8}-циклоалкилом;

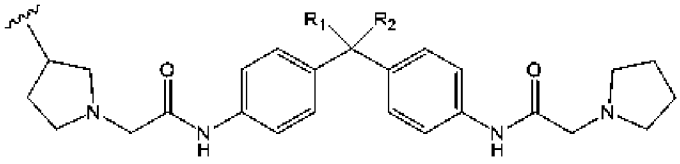
R^{12} является водородом, $-CH_3$, арилом или гетероарилом; и

n составляет 0-12;

где один или более атомов углерода из R^1 или R^2 необязательно заменен C(=O), O, S, SO_2, NH, NH-C_{1-6}-алкилом, NC_{1-6}-алкилом, NH_2 или $N(C_{1-6}$-алкил$)_2$; и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(d) соединения формулы (III):



или его производного или пролекарства,

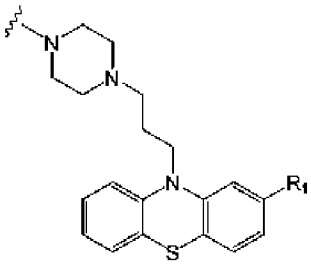
где

R_1 выбран из бензола, фенила, циклогексила, водорода и CF_3;

R_2 выбран из водорода и CF_3; и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(e) соединения формулы (IV):



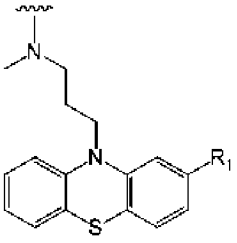
или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM];

(f) соединения формулы (V):



или его производного или пролекарства,

где

R_1 выбран из водорода, Cl, OMe, SMe и CF_3, и

~ означает точку ковалентного присоединения к [линкеру] или [LRP1BM]; или

(g) аминокислотной последовательности, выбранной из:

SVWIWYE,

DVWIINKKLK,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2,

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKRPKP-NH_2, и

MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-KKLVFF-NH_2;

[LRP1BM] представляет собой рецептор-связывающий мотив белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1), содержащий одну из следующих аминокислотных последовательностей:

TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),

TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH,

EAKIEKHNHYQKK/C-NH_2,

EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLRK/C-NH_2,

R_8AKIEKHS_5HYQKK/C-NH_2, где R_8 представляет собой (R)-2-(7-октенил)Ala-OH, S_5 представляет собой (S)-2-(4-пентенил)Ala-OH, и существует углеводородный мостик между положениями 1 и 8,

LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2,

TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2,

Ac-VKFNKPFVFLNleIEQNTK-NH_2, где Nle представляет собой норлейцин,

VKFNKPFVFLMIEQNTK,

TFFYGGCRGKRNNFKTEEYC-OH (или -NH_2),
TFFYGGSRGKRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),
TFFYGGSRGRRNNFRTEEYC-OH (или -NH_2),
cyeetkfnnrkGrsGGyfft-OH (или-NH_2),
TFFYGGCRAKRNNFKRAKY,
TFFYGGCRGKKNNFKRAKY,
PFFYGGCRGKRNNFKTEEY,
TFFYGGKRGKRNNFKTKEY,
TFFYGGCRGKRNNFKTKRY,
TFFYGGKRGKRNNFKTAEY,
TFFYGGKRGKRNNFKREKY,
RFKYGGCLGNKNNFLRLKY, и
RFKYGGCLGNKNNYLRLKY,

где подчеркнутые аминокислоты в указанных выше последовательностях означают, что аминокислоты могут присутствовать или отсутствовать и подчеркнутые K/C означают, что могут присутствовать K или C; и

[линкер] представляет собой полиэтиленгликоль, содержащий линкер, имеющий 1-12 остатков этиленгликоля, или [линкер] представляет собой связывающую группу, содержащую:

(a) $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCH_2-$, $-(CH_2)_mCH_2-$ или $-[N(R^a)-CH(R^b)(C=O)]_m-$,

или полипропиленгликоль или группу сополимера полипропилена-полиэтиленгликоля, содержащую 1-100 единиц алкиленгликоля;

где каждый R^a независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом, или его комбинируют с R^b для получения пирролидина или гидроксипирролина;

где каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3$-гуанидина, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(=O)OH$, $-(CH_2)$имидазола, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, бензила, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)$имидазола или $-(CH_2)$фенола; и

где m является целым числом в диапазоне от 1 до 15;

(b) $-[N(R'-(CH_2)_{1-15}-C(=O)]_m-$, где R' является H или C_1-C_3-алкилом, необязательно замещенным 1-2 гидроксильными группами, и m является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(c) -Z-D-Z'-, где:

каждый из Z и Z' независимо является связью, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-N(R)-$,

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

каждый R независимо является H, C_1-C_3-алкилом или C_1-C_6-алканолом,

каждый R^2 независимо является H или C_1-C_3-алкилом,

каждый Y независимо является связью, O, S или N(R),

каждое i независимо составляет от 0 до 100,

D является связью, $-(CH_2)_i-Y-C(=O)-Y-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_{m'}-$ или $-[(CH_2)_n-X_1)]_j-$ при условии, что каждый из Z, Z' и D не является одновременно связью;

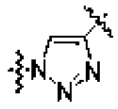
X_1 является O, S или N(R),

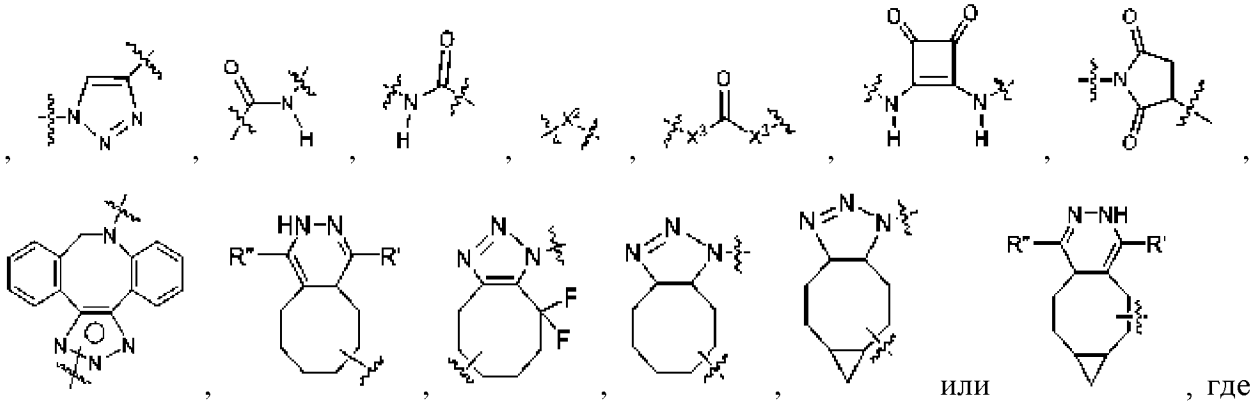
j является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

m' является целым числом в диапазоне от 1 до 100,

n является целым числом в диапазоне от 1 до 100;

(d) $-CH_2-(OCH_2CH_2)_n-CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_{n'}CH_2CH_2-$ или $-(CH_2CH_2CH_2O)_n-$, где каждое n и n' независимо является целым числом в диапазоне от 1 до 25;

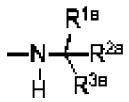
(e) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля и CON выбран из 



, где каждый из R' и R" независимо является H, метилом или связью;

(f) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит диамидную структуру, выбранную из $-C(=O)-N(R^1)-(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)-$, $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-C(=O)N(R^1)-$ или $-N(R^1)-C(=O)(CH_2)_{n''}-N(R^1)C(=O)-$, где каждый R^1 независимо является H или C_1-C_3-алкилом, и n" независимо является целым числом от 0 до 8;

(g) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля, и CON содержит структуру



где:

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

каждый M1 независимо составляет 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах осуществления 1 или 2;

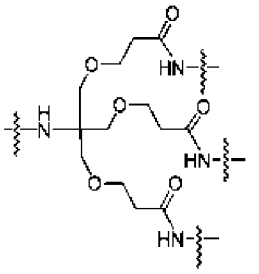
каждый M2 независимо составляет 0, 1, 2, 3 или 4; в некоторых вариантах

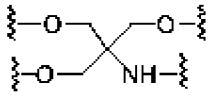
осуществления 0, 1 или 2;

каждый M3 независимо составляет 0 или 1; и

каждый R^4 независимо является H, C_1-C_3-алкилом, C_1-C_6-алканолом или -C(=O)(C_1-C_3-алкил) при условии, что в одном и том же M2 и M3 все из R^{1a}, R^{2a} и R^{3a} не могут одновременно являться 0;

(h) -ПЭГ-CON-ПЭГ-, где каждый ПЭГ независимо является группой полиэтиленгликоля, содержащей 1-12 остатков этиленгликоля и CON содержит структуру:



или  ;

(i) природной или неприродной аминокислотой;

(j) $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser]_n$, где n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

(k) $[Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Ser\text{-}Gly]_y$, где y составляет ≥ 1; или

(l) Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser.

2. Соединение по п.1, где валентность линкера составляет 1, 2 или 3.

3. Соединение по п.1, где m является 1, 2 или 3.

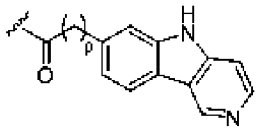
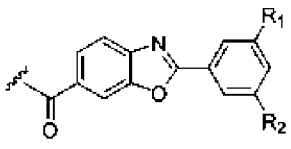
4. Соединение по п.1, где каждый из n и o независимо является 1, 2 или 3.

5. Соединение по п.1, где связывающий мишень мотив нековалентно связывается с внеклеточным белком или белком поверхности клетки.

6. Соединение по п.5, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки содержит пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), рецептор CGRP, рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), миелопероксидазу (MPO), α-синуклеин, IAPP, транстиретин, внеклеточный тау, белок-предшественник амилоида, прионный белок или амилоид бета.

7. Соединение по п.5 или 6, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки содержит внеклеточный тау или амилоид бета.

8. Соединение по любому из пп.5-7, где внеклеточный белок или белок поверхности клетки обнаруживают в головном мозге или центральной нервной системе.

9. Соединение по п.1, где [TBM] выбран из  , где p является целым числом 1-6; и  , где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из F, Cl, Br и I.

10. Соединение по п.1, где LRP1BM содержит пептид SEQ ID NO: 1.

11. Соединение по п.10, где C-концевой остаток цистеина отсутствует в пептиде

SEQ ID NO: 1.

12. Соединение по п.11, где пептид SEQ ID NO: 1 присоединен к линкеру через N-концевой тирозин (Tyr1), Lys10 или Lys15.

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

14. Фармацевтическая композиция по п.13, дополнительно содержащая другое терапевтически активное соединение.

15. Способ лечения, улучшения или профилактики заболевания или нарушения у индивидуума, включающий:

введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по п.1 или его соль, геометрический изомер, стереоизомер или сольват.

16. Способ по п.15, где заболевание или нарушение является неврологическим заболеванием или нарушением.

17. Способ по п.16, где неврологическое заболевание или нарушение является по меньшей мере одним из болезни Гентингтона (HD), болезни Паркинсона (PD), бокового амиотрофического склероза (ALS), множественной системной атрофии (MSA), болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, спинобульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди), синдрома Туретта, спинально-церебеллярной атаксии (SCA), шизофрении, возрастного нарушения памяти, аутизма, мигрени, синдрома Ретта, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), синдрома дефицита внимания, биполярного расстройства, наследственной церебральной ангиопатии, ATTR-амилоидоза или депрессии.

18. Способ по п.16, где неврологическое заболевание или нарушение является болезнью Альцгеймера.

19. Способ по п.15, где индивидууму дополнительно вводят по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, с помощью которого лечат, улучшают или осуществляют профилактику заболевания или нарушения.

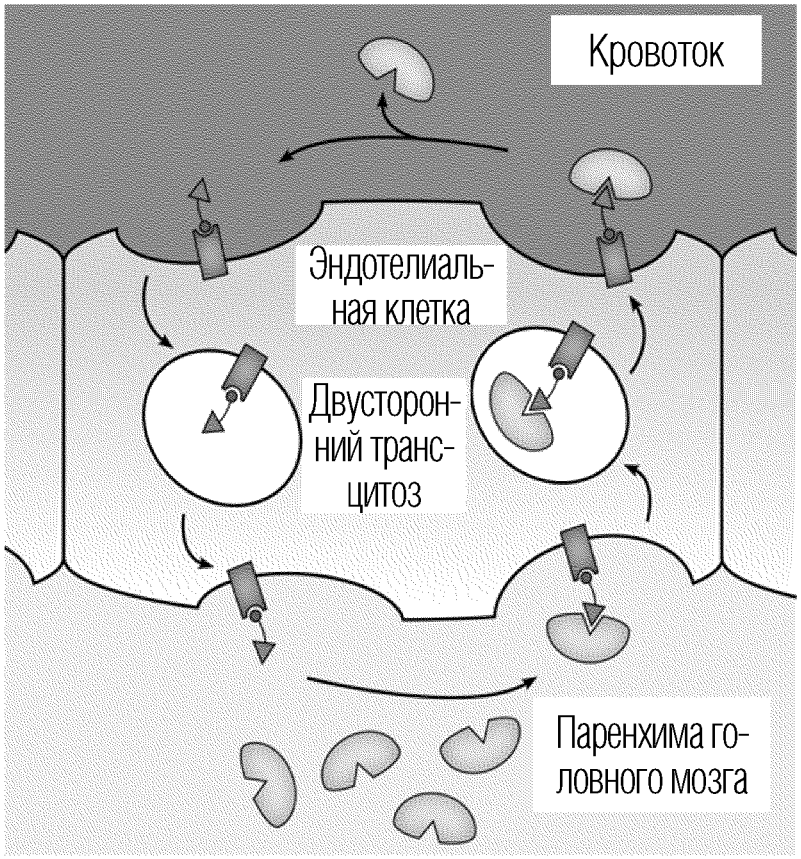
20. Способ по п.15, где индивидуум является млекопитающим.

21. Способ по п.15, где индивидуум является человеком.

22. Способ по п.15, где композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

По доверенности

ФИГ. 1



Бифункциональная молекула

1. Пересекает гематоэнцефалический барьер
2. Связывается с белком-мишенью
3. Удаляет белок-мишень

«периферическая утечка»
лизосомальная деградация

Модульная система для разработки платформы для деградации неврологических белков

Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1

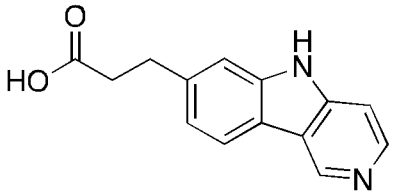
LRP1-опосредованный трансцитоз и деградация

579056

ФИГ. 2

Название	Последовательность	Участок для присоединения лиганда
Angiopep-2	TFFYGGSRGKRNNFKTEEY-OH (or –NH_2)	N-конец, K10, K15
L57	TWPKHFDKHTFYSILKLGKH-OH	N-конец Cys, добавленный на N-конец Lys, добавленный на N-конец
Rap12	EAKIEKHNHYQK-NH_2	Боковая цепь Cys, добавленный на C-конец Lys, добавленный на C-конец
Rap22	EAKIEKHNHYQKQLEIAHEKLR-NH_2	Боковая цепь Cys, добавленный на C-конец Lys, добавленный на C-конец
ApoE (141-155)	LRKLRKRLLRDADDLLRKLRKRLLRDADDL-NH_2	N-конец С линкером
ApoE 130-149	TEELRVRLASHLRKLRKRLL-NH_2	N-конец С линкером

ФИГ. 3



Запатентованный лиганд PROTAC (WO 2019/014429 A1)

Для таргетинга внеклеточного тау

Название	Мишень-молния	Пептидная последовательность
VY-WIW	Класс 3	SVWIWYE
IN-M4	Контактная поверхность B	DVWIINKKLK

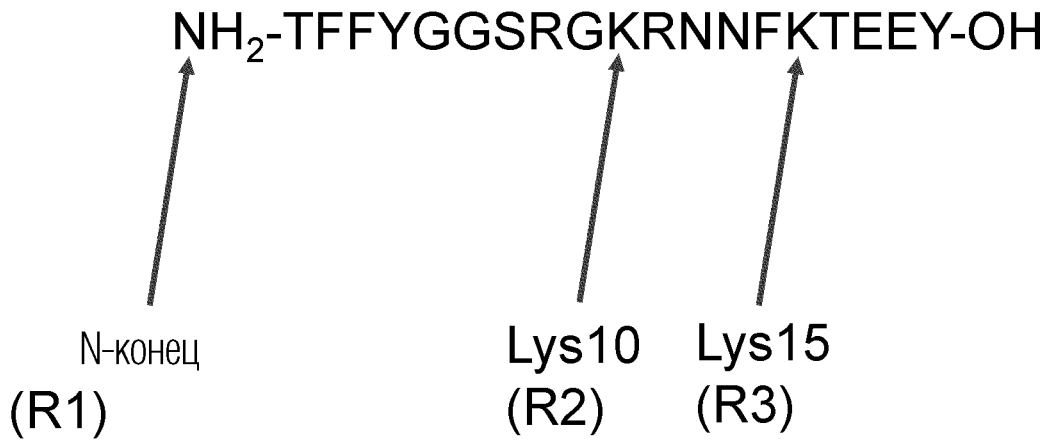
Присоединение к N- или C-концу

Для таргетинга амилоида бета (полужирный шрифт)

Название	Последовательность
NCAM1 (N)	MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-NH_2
N-Pr	MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-**KKRPKP**-NH_2
N-Aβ	MLRTKDLIWTLFFLGTAVS-**KKLVFF**-NH_2

Присоединение к N- или C-концу

ФИГ. 4



Три участка переносят модификации - можно использовать для мониторинга транспорта или таргетинга белков

Номенклатура Angiopep-2 «R1.R2.R3 Angiopep-2»

Ac - ацетилированный

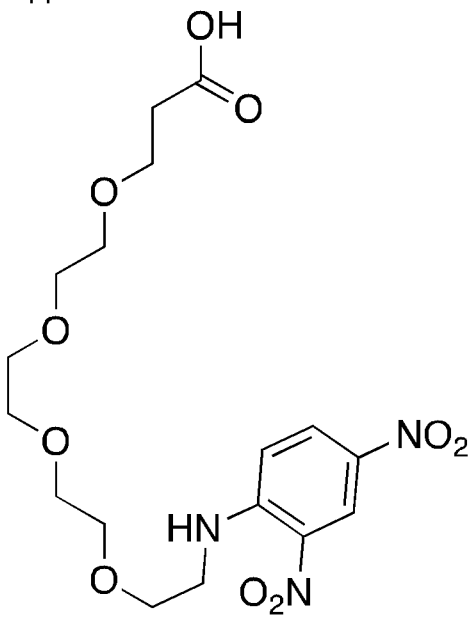
Rho - родаминовая флуоресцентная метка

DNP - динитрофенил

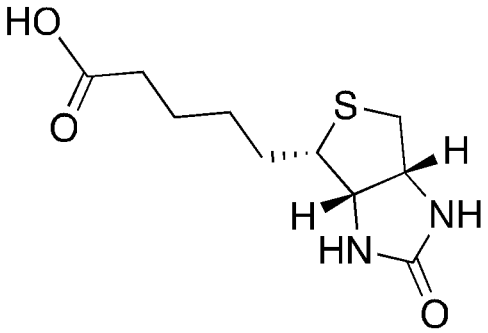
ФИГ. 5

Исследования для подтверждения концепции

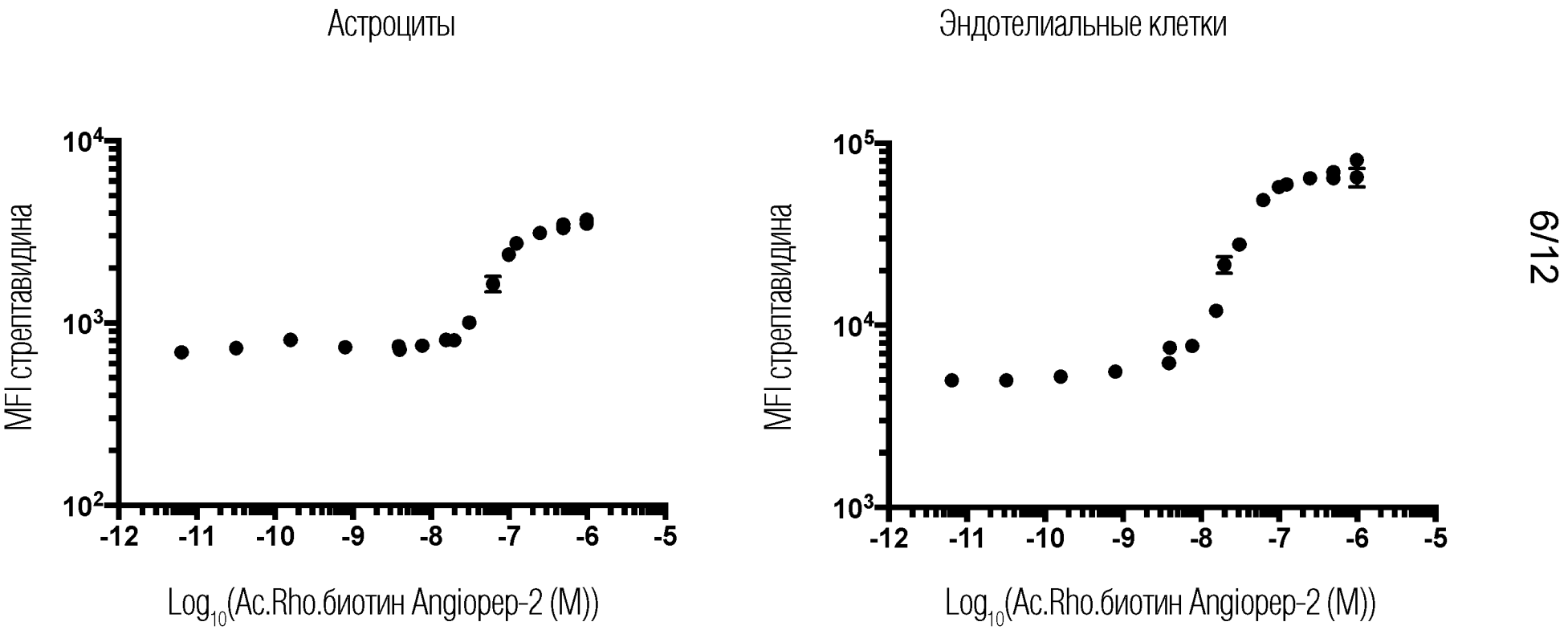
DNP



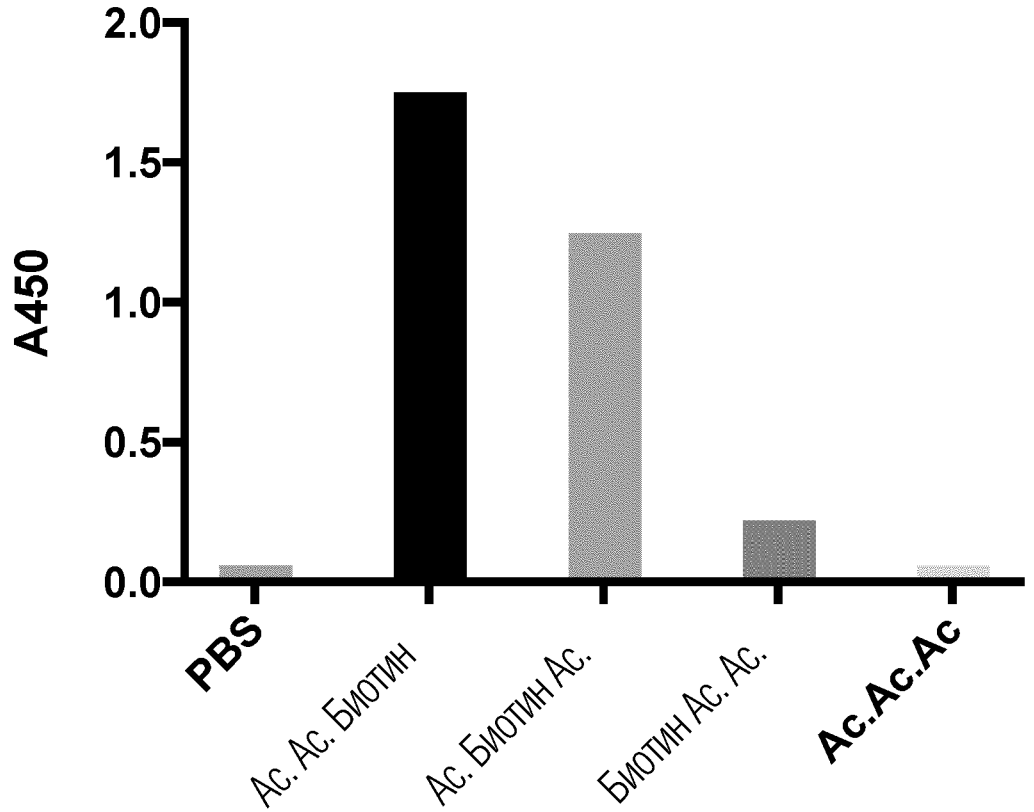
Биотин



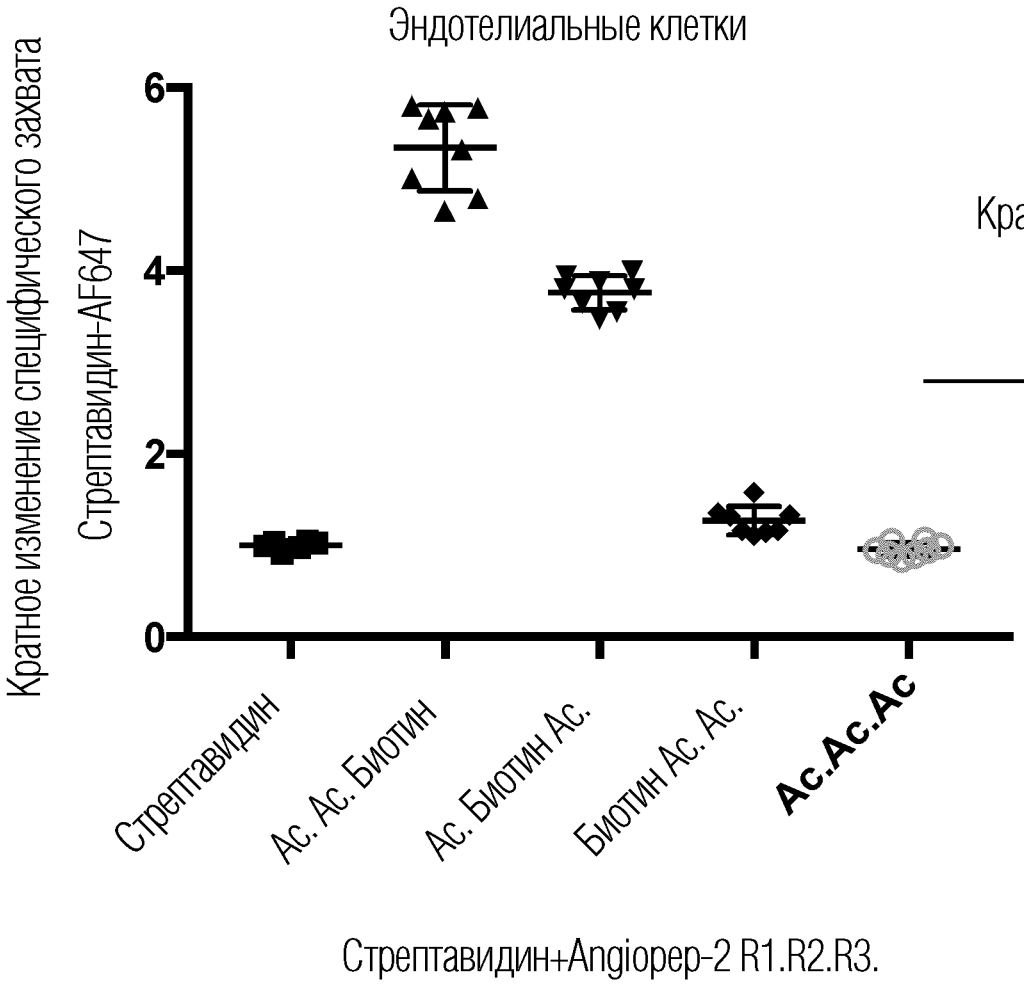
ФИГ. 6


Астроциты
MFI стрептавидина
10^4
10^3
10^2
-12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
Log_{10}(Ac.Rho.биотин Angiopep-2 (M))
Эндотелиальные клетки
MFI стрептавидина
10^5
10^4
10^3
-12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
Log_{10}(Ac.Rho.биотин Angiopep-2 (M))

ФИГ. 7

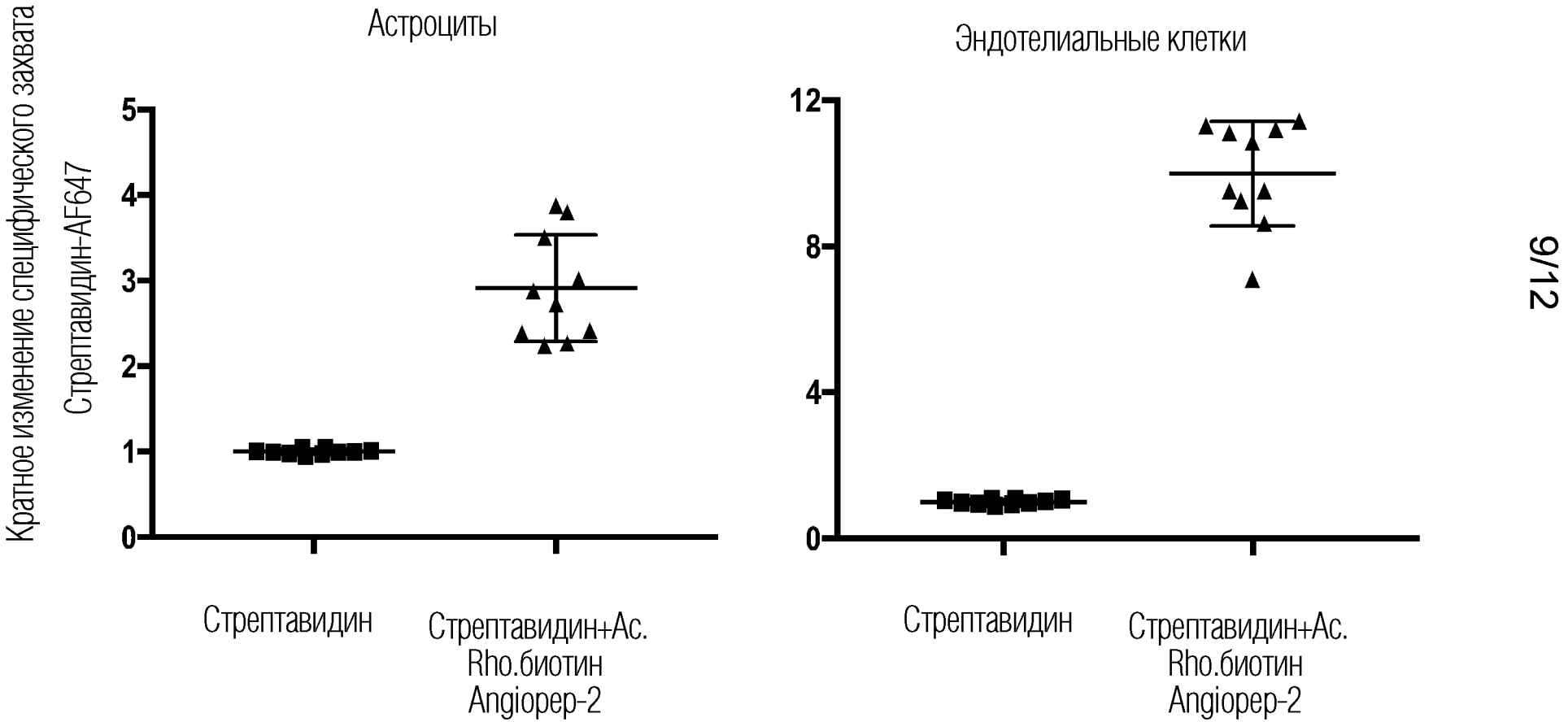

A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
Ac. Ac. Биотин
Ac. Биотин Ac.
Биотин Ac. Ac.
Ac.Ac.Ac

ФИГ. 8

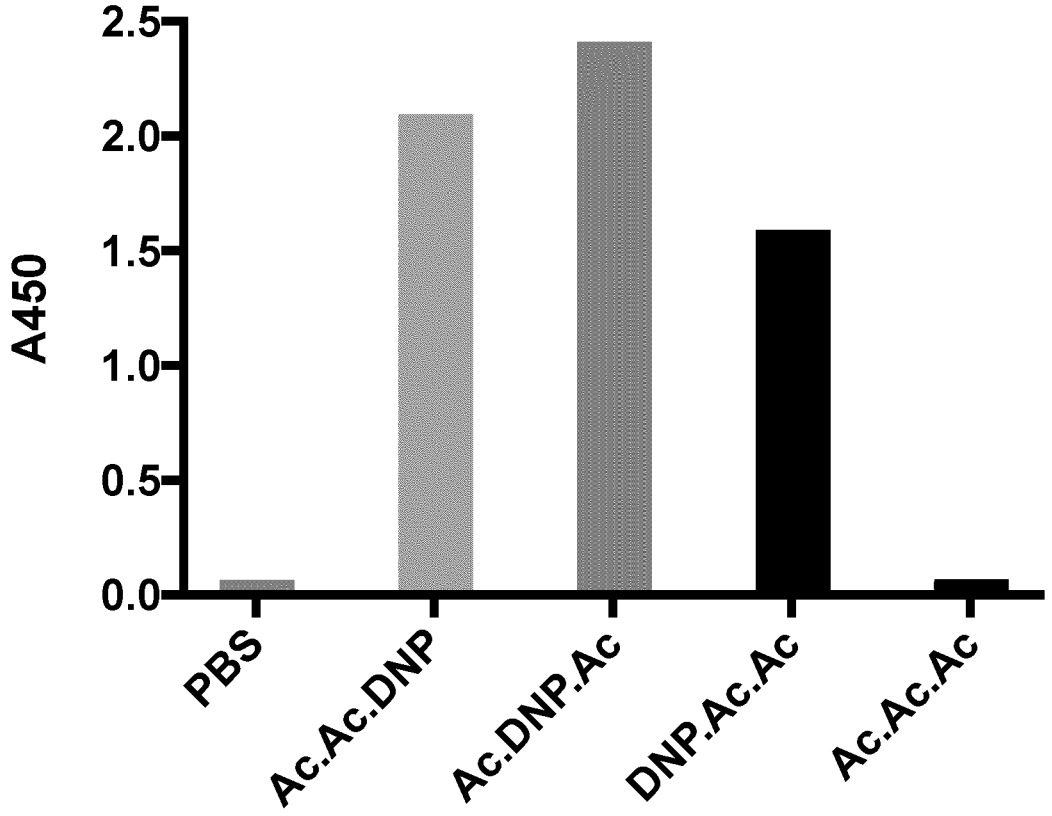


$$\text{Кратное изменение специфического захвата} = \frac{\text{MFI стрептавидина+Angiopep-2}}{\text{Средняя MFI стрептавидина в контроле}}$$

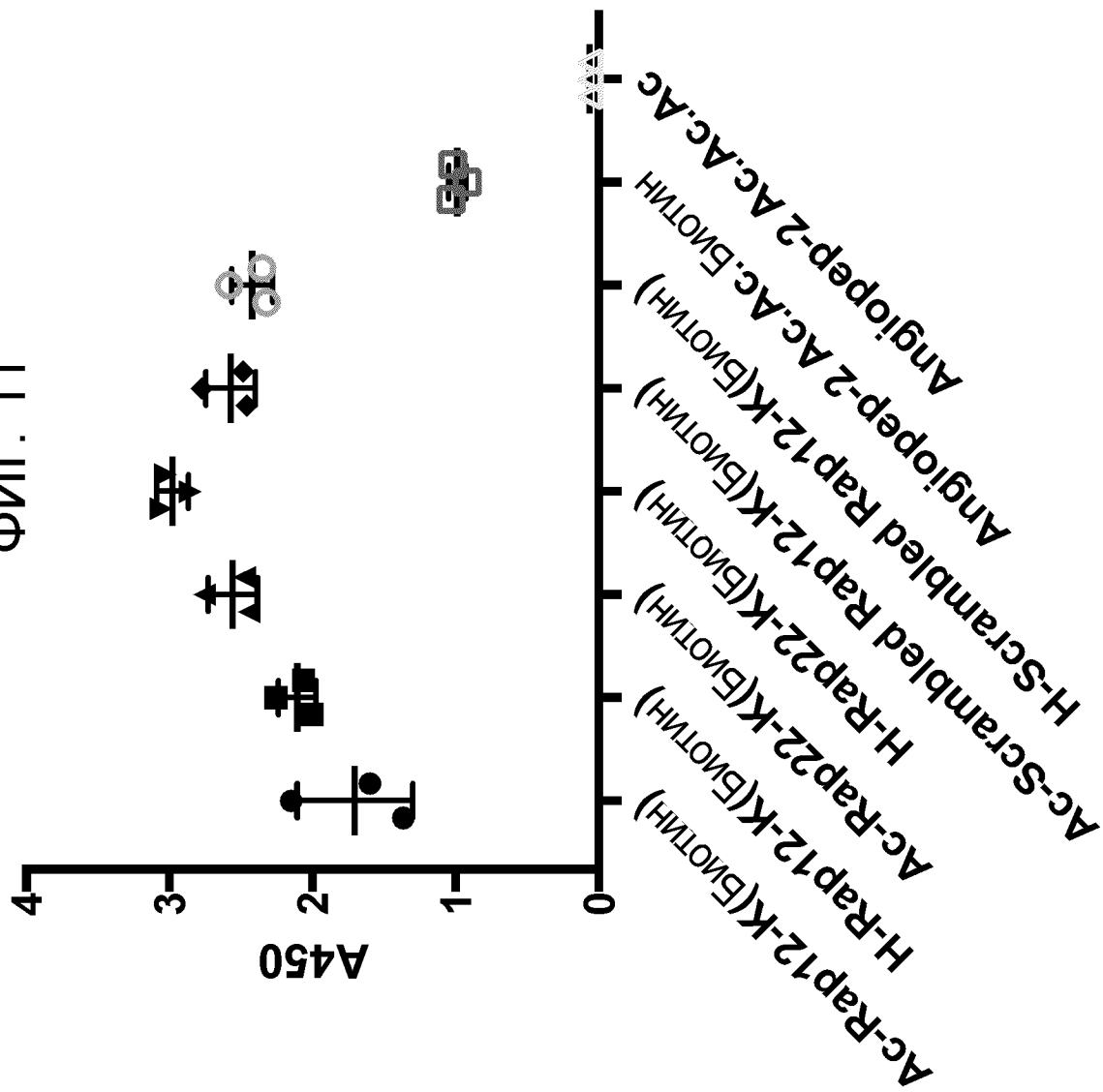
ФИГ. 9


Кратное изменение специфического захвата
Стрептавидин-AF647
Астроциты
Эндотелиальные клетки
0
1
2
3
4
5
8
12
Стрептавидин
Стрептавидин+Ac.
Rho.биотин
Angiopep-2
Стрептавидин
Стрептавидин+Ac.
Rho.биотин
Angiopep-2

ФИГ. 10

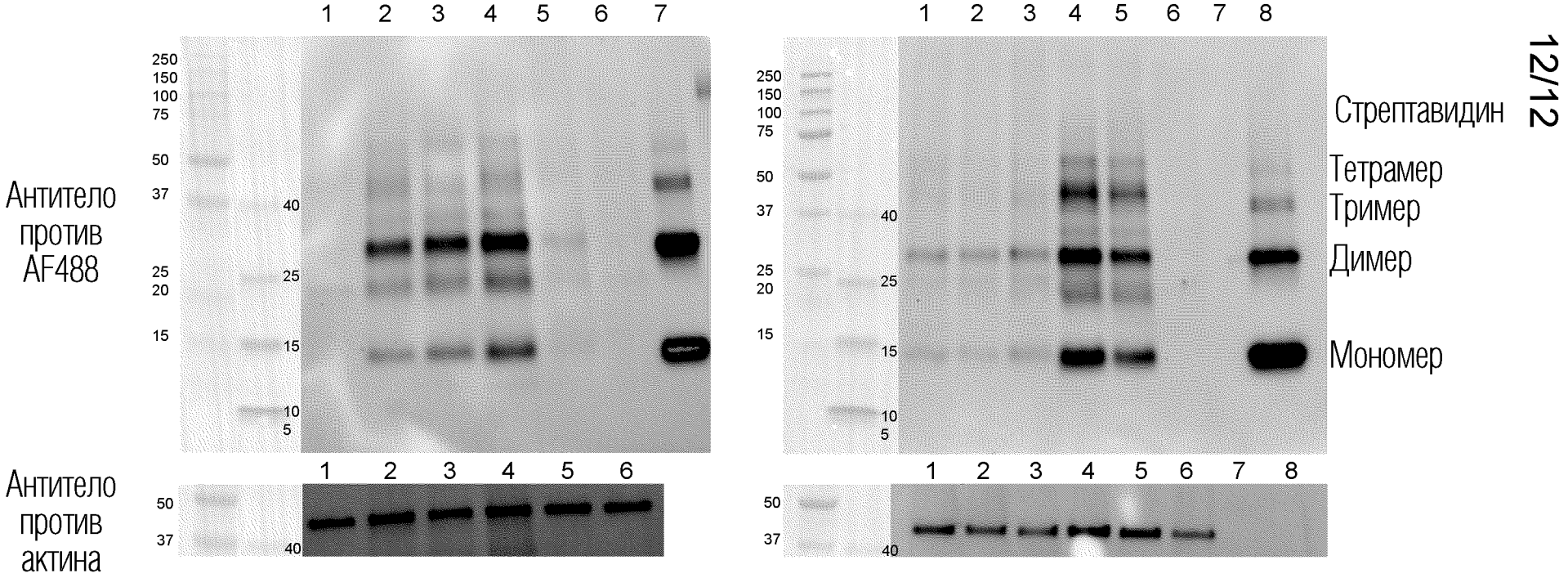


ФИГ. 11


A450
0
1
2
3
4
Ac-Rap12-K(Биотин)
H-Rap12-K(Биотин)
Ac-Rap22-K(Биотин)
H-Rap22-K(Биотин)
Ac-Scrambled Rap12-K(Биотин)
H-Scrambled Rap12-K(Биотин)
Angiopep-2 Ac-Ac.Ac-Биотин
Angiopep-2 Ac-Ac.Ac.Ac

ФИГ. 12

Опосредованная Ac.Ac.биотин Angiopep-2 деградация стрептавидина
Временная динамика и титрование в эндотелиальных клетках

Дорожка	1	2	3	4	5	6	7
Стрептавидин-AF488	+	+	+	+	+	-	1,5 нг очищенного стрептавидина
Angiopep-2	+	+	+	+	-	+	
Время (ч)	0	6	12	24	24	24	

Дорожка	1	2	3	4	5	6	7	8
Стрептавидин-AF488	+	+	+	+	+	-		0,5 нг очищенного стрептавидина
Angiopep-2	-	+	+	+	+	-		
[Ang] (нМ)	0	8	40	200	1000	0