



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82184** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**

A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 38/21
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/48
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C08G 65/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

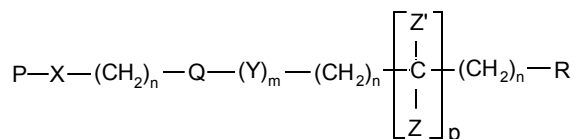
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОЛІАЛКІЛЕНГ ЛІКОЛЬ З ЗАЛИШКОМ ДЛЯ КОН'ЮГАЦІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СПОЛУКИ

1

2

(21) 20040706173
(22) 17.01.2003
(24) 25.03.2008
(86) PCT/US03/01559, 17.01.2003
(31) 60/349,917
(32) 18.01.2002
(33) US
(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік
(72) ЛІН КОЧУНГ, ПЕПІНСКІ Р. БЛЕЙК, ЧЕН ЛІНГ
ЛІНГ, ХЕСС ДОННА М., ЛІН ЕДВАРД Й., CA/US,
ПЕТТЕР РАССЕЛЛ К., БЕЙКЕР ДАРРЕН П., GB/US
(73) БАЙОДЖІН АЙДЕК МА ІНК.
(56) US 5252714; 12.10.1993
Database Calpus on CAS, AN 1997:758014,
Sherman et al., Conjugation of high-molecular weight
poly(ethylene glycol) to cytokines. ACS Symposium
Series, 1997
US 5990237; 23.11.1999
US 2002/0044921; 18.04.2002
WO 03/049699; 19.06.2003
WO 00/23114; 27.04.2000
US 2001/0046481; 29.11.2001
US 2002/0091288; 11.07.2002
(57) 1. Активований поліалкїленгліколевий
полімер, який має структуру Формули I, Формули V
або Формули X, де Формула I представлена:



Формула I

де Р є поліалкїленгліколевим полімером;
Х та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS,
SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або
ненасиченим циклічним алкілом, циклічним
гетероалкілом, конденсованим біциклічним
алкілом, місточковим біциклічним алкілом,
конденсованим біциклічним гетероалкілом або
місточковим біциклічним гетероалкілом,
заміщеною або незаміщеною арильною або
гетероарильною групою, або заміщеним або
незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀
насиченою або ненасиченою алкільною або
гетероалкарильною групою, де замісники є
вибраними з групи, яка складається з галогену,
гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру,
формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру,
тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу,
фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину,
іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату,
сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу,
аралкілу, ароматичного компонента,
гетероароматичного компонента, іміно,
сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та
алкїлітію;

кожен з R', Z та Z' незалежно є воднем,
лінійною або розгалуженою, насиченою або
ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або
гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим
або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним
гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною
арильною або гетероарильною групою, або
заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл
є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою
алкільною або гетероалкарильною групою, де
замісники є вибраними з групи, яка складається з
галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату,
естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру,
тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу,
фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину,
іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату,

C2
(13)

82184
(11)

UA
(19)

сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та алкілтію;

R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

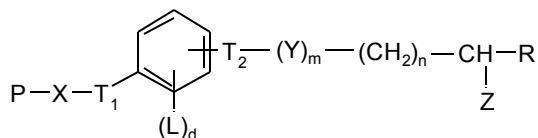
m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом

від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3;

Формула V представлена:



Формула V

де P є поліалкіленгліколевим полімером, X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, а від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азида, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен z R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з

галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азида, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

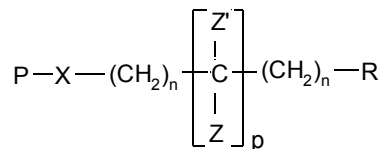
кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азида, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5;

Формула X представлена:



Формула X

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або

ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

Z та Z' окремо є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо, за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

2. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений активований поліалкіленгліколевий полімер являє собою сполуку Формули I, i R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу.

3. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений активований поліалкіленгліколевий полімер являє собою сполуку Формули I, i R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, i a є цілим числом від 4 до 10 000.

4. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений активований поліалкіленгліколевий полімер являє собою сполуку Формули I, i R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

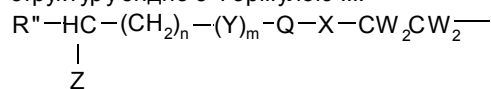
$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником i a є цілим числом від 4 до 10 000.

5. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 4, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

6. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 4, який **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

7. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 4, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



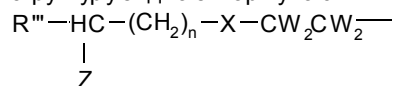
Формула III

де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

8. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 4, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

9. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 7, який **відрізняється** тим, що R" вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

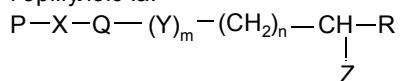
10. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 8, який **відрізняється** тим, що R" вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

11. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 4, який **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

12. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 11, який **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

13. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений активований поліалкіленгліколевий полімер являє собою сполуку Формули I, і Q є заміщенням або незаміщенням алкарилом.

14. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою Ia:



Формула Ia

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані мітками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщенням або незаміщенням алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену,

гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщенням або незаміщенням алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та алкілтію;

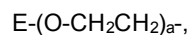
R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником;

m є 0 або 1; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

15. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 14, який **відрізняється** тим, що R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

16. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 14, який **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:



Формула II

де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

17. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 14, який **відрізняється** тим, що P є

поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

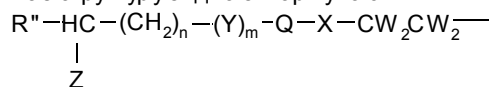
$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

18. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

19. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

20. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



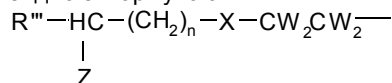
Формула III

де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

21. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

22. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 20, який **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу,

галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

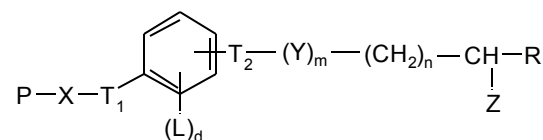
23. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

24. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 17, який **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

25. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 24, який **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

26. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 14, який **відрізняється** тим, що Q є заміщеним або незаміщеним алкарилом.

27. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою V:



Формула V

де P є поліалкіленгліколевим полімером,

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, а від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату,

сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідазину, захищеного гідазину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

28. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 27, який **відрізняється** тим, що R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу.

29. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 27, який **відрізняється** тим, що R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$$E-(O-CH_2CH_2)_a-$$

Формула II

де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

30. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 29, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

31. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 27, який **відрізняється** тим, що R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$$E-(O-CH_2CH_2)_a-$$

Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули V та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

32. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 31, який **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідазину, захищеного гідазину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

33. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 31, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:

$$R''-HC-(CH_2)_n-(Y)_m-Q-X-CW_2CW_2-$$

|
Z

Формула III

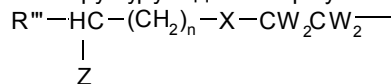
де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

X, Y, Z, m та n є такими, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R" є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

34. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 31, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де X, Z та n є такими, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

35. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 33, який **відрізняється** тим, що R" вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

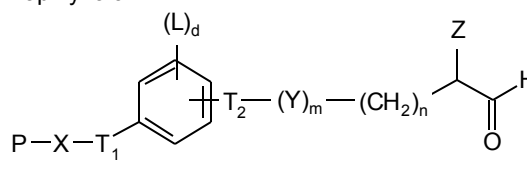
36. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 34, який **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

37. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 31, який **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

38. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 37, який **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

39. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 27, який **відрізняється** тим, що X та Y, у разі наявності, є киснем.

40. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою VI:



Формула VI

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

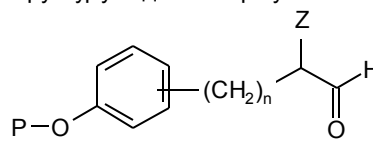
кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

41. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 40, який **відрізняється** тим, що має структуру згідно з Формулою VII:



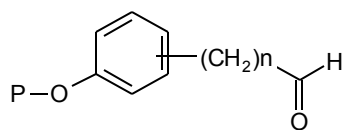
Формула VII

де P є поліалкіленгліколевим полімером,

Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

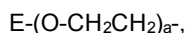
42. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 41, який **відрізняється** тим, що має структуру згідно з Формулою VIII:



Формула VIII

де Р є поліалкіленгліколевим полімером, і n є цілим числом від 1 до 5.

43. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 42, який **відрізняється** тим, що Р є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

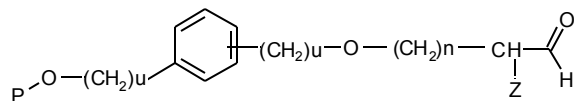


Формула II

де Е є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули VIII та біологічно активною сполукою або її попередником, і а є цілим числом від 4 до 10000.

44. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 42, який **відрізняється** тим, що кільцеві замісники є розташованими у мета- або пара-конфігурації.

45. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 40, який **відрізняється** тим, що має структуру згідно з Формулою IX:



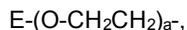
Формула IX

де Р є поліалкіленгліколевим полімером, кожен з n та u незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти; і

Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою.

46. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 45, який **відрізняється** тим, що замісники кільця є розташованими у мета- або пара-конфігурації.

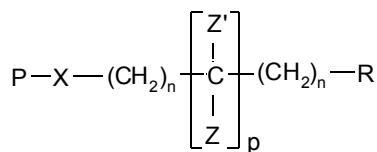
47. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 45, який **відрізняється** тим, що Р є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:



Формула II

де Е є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IX та біологічно активною сполукою або її попередником, і а є цілим числом від 4 до 10 000.

48. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою X:



Формула X

де Р є поліалкіленгліколевим полімером; X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульффонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

Z та Z' окремо є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульффонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію, за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

r є 1, 2 або 3.

49. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 48, який **відрізняється** тим, що R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталю.

50. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 48, який **відрізняється** тим, що R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i а є цілим числом від 4 до 10 000.

51. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 50, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

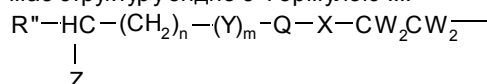
52. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 48, який **відрізняється** тим, що R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником і a є цілим числом від 4 до 10 000.

53. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 52, який **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

54. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 52, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

де R є поліалкіленгліколевим полімером; X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де

замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкокси, фосфори, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілію;

R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

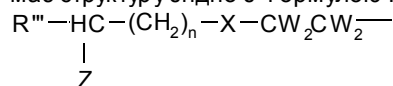
m є 0 або 1;

кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

55. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 52, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X , Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

56. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 54, який **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

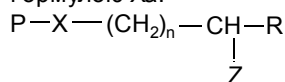
57. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 55, який **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-

N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

58. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 50, який **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

59. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 57, який **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

60. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою Ха:



Формула Ха

де P є поліалкіленгліколевим полімером;
X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

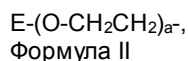
R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси,

карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

61. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 60, який **відрізняється** тим, що R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу.

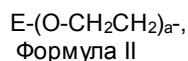
62. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 60, який **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10 000.

63. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 62, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

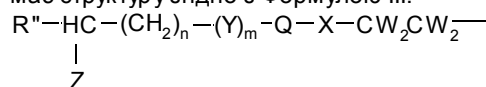
64. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 60, який **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:



де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником i a є цілим числом від 4 до 10 000.

65. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 64, який **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

66. Активований поліалкіленгліколевий полімер за п. 64, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфоналу, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

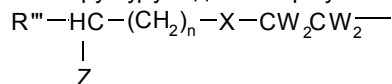
m є 0 або 1;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

67. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 64, який **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

68. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 66, який **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

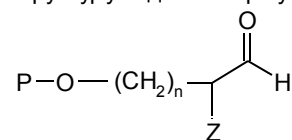
69. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 67, який **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси,

карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

70. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 62, який **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

71. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 69, який **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

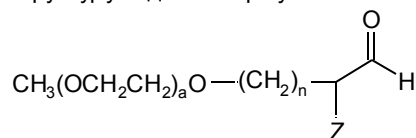
72. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 60, який **відрізняється** тим, що має структуру згідно з Формулою XI:



Формула XI

де P є поліалкіленгліколевим полімером; i n та Z є такими, як визначено.

73. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 62, який **відрізняється** тим, що має структуру згідно з Формулою XII:



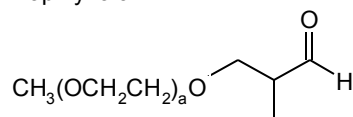
Формула XII

де n, a та Z є такими, як визначено.

74. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 73, який **відрізняється** тим, що Z є метилом.

75. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 73, який **відрізняється** тим, що n дорівнює одиниці.

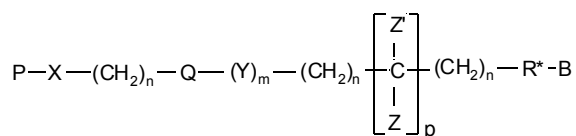
76. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 1, який має структуру згідно з Формулою XIII:



Формула XIII

де a є цілим числом від 4 до 10 000.

77. Композиція, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XIV, Формулою XV або Формулою XXII, де Формула XIV представлена:



Формула XIV

де Р є поліалкіленгліколевим полімером;
Х та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS,
SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

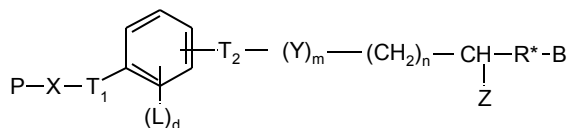
кожен з R', Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

B є біологічно активною сполукою або її попередником;

m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i p є 1, 2 або 3;



Формула XV

де Р є поліалкіленгліколевим полімером,
Х та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS,
SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату,

алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

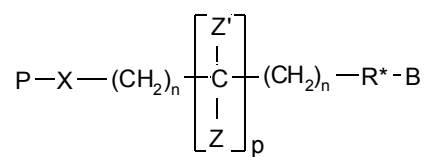
R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

B є біологічно активною сполукою або її попередником;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i



Формула XXII

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або

ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо, за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

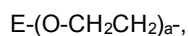
B є біологічно активною молекулою;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

78. Композиція за п. 77, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури відповідно до Формули XIV, і R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу з біологічно активною сполукою або її попередником.

79. Композиція за п. 77, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури відповідно до Формули XIV, і P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

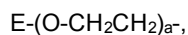


Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; і a є цілим числом від 4 до 10 000.

80. Композиція за п. 79, яка **відрізняється** тим, що E є метилом.

81. Композиція за п. 77, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури відповідно до Формули XIV, і P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:



Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XIV та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

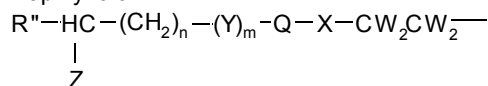
82. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E утворює зв'язок з іншою біологічно активною сполукою B.

83. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B.

84. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою B.

85. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

86. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



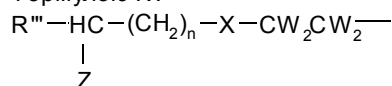
Формула III

де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

87. Композиція за п. 81, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до O₇ алкілом; і

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

88. Композиція за п. 86, яка **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу,

азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

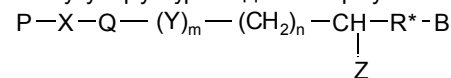
89. Композиція за п. 87, яка **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

90. Композиція за п. 79, яка **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

91. Композиція за п. 90, яка **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

92. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 77, який **відрізняється** тим, що Q є заміщеним або незаміщеним алкарилом.

93. Композиція за п. 77, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XIVa:



Формула XIVa

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфоамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аракілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітіо;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де

замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R^* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

V є біологічно активною сполукою або її попередником;

$m \in 0$ або 1; i

$n \in 0$ або цілим числом від 1 до 5.

94. Композиція за п. 93, яка **відрізняється** тим, що R^* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталю з біологічно активною сполукою або її попередником.

95. Композиція за п. 93, яка **відрізняється** тим, що P є поліетилєнглїколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i а є цілим числом від 4 до 10 000.

96. Композиція за п. 95, яка **відрізняється** тим, що E є метилом.

97. Композиція за п. 93, яка **відрізняється** тим, що P є поліетилєнглїколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XIV та біологічно активною сполукою або її попередником, i а є цілим числом від 4 до 10 000.

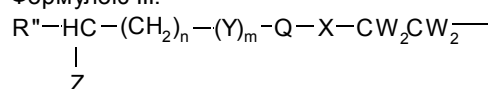
98. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E утворює зв'язок з іншою біологічно активною сполукою B .

99. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B .

100. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою B .

101. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

102. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



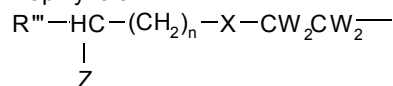
Формула III

де кожен з Q , X , Y , Z , m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

103. Композиція за п. 97, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X , Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

104. Композиція за п. 102, яка **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

105. Композиція за п. 102, яка **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного

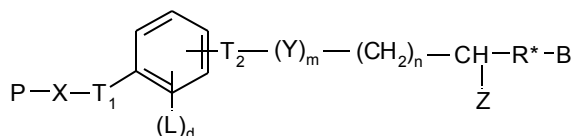
або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

106. Композиція за п. 95, яка **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

107. Композиція за п. 106, яка **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

108. Активованій поліалкіленгліколевий полімер за п. 93, який **відрізняється** тим, що Q є заміщеним або незаміщеним алкарілом.

109. Композиція за п. 77, що містить сполуку структури згідно з Формулою XV:



Формула XV

де P є поліалкіленгліколевим полімером, X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру,

тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідроксид, захищеного гідроксид, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

B є біологічно активною сполукою або її попередником;

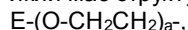
m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; і

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

110. Композиція за п. 109, яка **відрізняється** тим, що R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу з біологічно активною сполукою або її попередником.

111. Композиція за п. 109, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

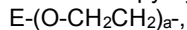


Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

112. Активованний поліалкіленгліколевий полімер за п. 111, який **відрізняється** тим, що E є метилом.

113. Композиція за п. 109, яка **відрізняється** тим, що R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

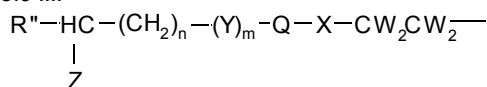


Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XV та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10 000.

114. Композиція за п. 113, яка **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідазину, захищеного гідазину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеймід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

115. Композиція за п. 113, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

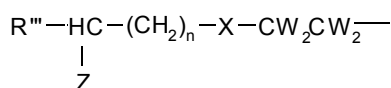
де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азида, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітіо;

кожен з X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

116. Композиція за п. 113, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де X, Z та n є такими, як визначено; кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

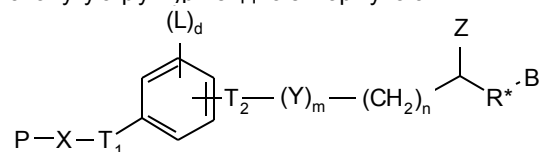
117. Композиція за п. 115, яка **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідазину, захищеного гідазину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеймід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

118. Композиція за п. 116, яка **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідазину, захищеного гідазину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеймід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

119. Композиція за п. 111, яка **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

120. Композиція за п. 119, яка **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

121. Композиція за п. 77, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XVI:



Формула XVI

де P є поліалкіленгліколевим полімером; X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

V є біологічно активною молекулою,

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

122. Композиція за п. 121, яка **відрізняється** тим, що R* є метиленовою групою, і V є біологічно активною молекулою, яка містить аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на V.

123. Композиція за п. 122, яка **відрізняється** тим, що амін є вибраним з групи, яка складається з амінного кінця пептиду, аміну амінокислотного бічного ланцюга пептиду та аміну глікозилуючого замісника глікозильованого пептиду.

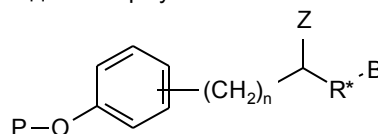
124. Композиція за п. 123, яка **відрізняється** тим, що амін є амінным кінцем пептиду.

125. Композиція за п. 124, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном.

126. Композиція за п. 125, яка **відрізняється** тим, що інтерферон є інтерфероном-бета.

127. Композиція за п. 126, яка **відрізняється** тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1a.

128. Композиція за п. 121, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури згідно з Формулою XVII:



Формула XVII

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

R* є з'єднувальним компонентом;

V є біологічно активною молекулою; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

129. Композиція за п. 128, яка **відрізняється** тим, що R* є метиленом, і V є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

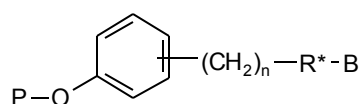
130. Композиція за п. 129, яка **відрізняється** тим, що амін є амінным кінцем пептиду.

131. Композиція за п. 130, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном.

132. Композиція за п. 131, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном-бета.

133. Композиція за п. 132, яка **відрізняється** тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1a.

134. Композиція за п. 121, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури згідно з Формулою XVIII:



Формула XVIII

де P є поліалкіленгліколевим полімером,

R* є з'єднувальним компонентом;

V є біологічно активною молекулою; i

n дорівнює одиниці або двом.

135. Композиція за п. 134, яка **відрізняється** тим, що R* є метиленом, і V є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

136. Композиція за п. 135, яка **відрізняється** тим, що амін є амінным кінцем пептиду.

137. Композиція за п. 136, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном.

138. Композиція за п. 137, яка **відрізняється** тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1a.

139. Композиція за п. 121, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

E-(O-CH₂CH₂)_a-

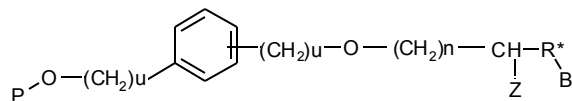
Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку

між сполукою Формули XVI та біологічно активною сполукою або її попередником, і а є цілим числом від 4 до 10 000.

140. Композиція за п. 139, яка **відрізняється** тим, що Е є метилом.

141. Композиція за п. 121, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку структури згідно з Формулою XIX:



Формула XIX

де Р є поліалкіленгліколевим полімером, кожен з n та u незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти;

Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

R* є з'єднувальним компонентом; і В є біологічно активною молекулою.

142. Композиція за п. 141, яка **відрізняється** тим, що R* є метилом, і В є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

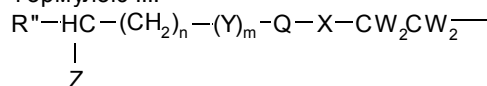
143. Композиція за п. 142, яка **відрізняється** тим, що амін є аміним кінцем пептиду.

144. Композиція за п. 143, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном.

145. Композиція за п. 144, яка **відрізняється** тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1а.

146. Композиція за п. 139, яка **відрізняється** тим, що Е вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

147. Композиція за п. 139, яка **відрізняється** тим, що Е має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату,

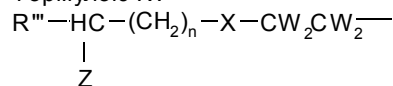
естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітіо;

кожен з X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

148. Композиція за п. 139, яка **відрізняється** тим, що Е має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де X, Z та n є такими, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

149. Композиція за п. 147, яка **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

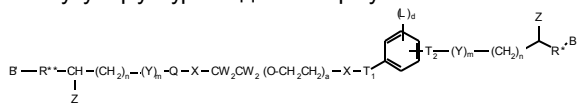
150. Композиція за п. 148, яка **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

151. Композиція за п. 139, яка **відрізняється** тим, що Е є міткою, що піддається виявленню.

152. Композиція за п. 151, яка **відрізняється** тим, що Е є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних

компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

153. Композиція за п. 77, що містить сполуку структури згідно з Формулою XX:



Формула XX

де

кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

R* є утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату,

акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

B та B' незалежно є біологічно активними молекулами;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4;

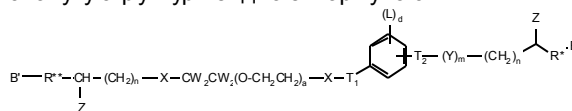
a є цілим числом від 4 до 10 000; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

154. Композиція за п. 153, яка відрізняється тим, що B та B' є однаковими біологічно активними молекулами.

155. Композиція за п. 153, яка відрізняється тим, що B та B' є різними біологічно активними молекулами.

156. Композиція за п. 77, що містить сполуку структури згідно з Формулою XXI:



Формула XXI

де

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

R* є утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з

карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

B та B' незалежно є біологічно активною молекулою;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4;

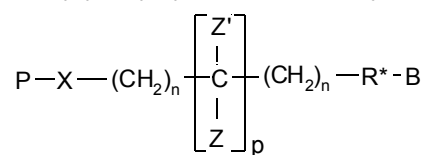
a є цілим числом від 4 до 10 000; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

157. Композиція за п. 156, яка **відрізняється** тим, що B та B' є однаковими біологічно активними молекулами.

158. Композиція за п. 156, яка **відрізняється** тим, що B та B' є різними біологічно активними молекулами.

159. Композиція за п. 77, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXII:



Формула XXII

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилалкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або

ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, арилалкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо, за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

B є біологічно активною молекулою;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

160. Композиція за п. 159, яка **відрізняється** тим, що R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу з біологічно активною сполукою або її попередником.

161. Композиція за п. 159, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

E-(O-CH₂CH₂)_a-

Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10 000.

162. Композиція за п. 161, яка **відрізняється** тим, що E є метилом.

163. Композиція за п. 159, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

E-(O-CH₂CH₂)_a-

Формула II

де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули II та біологічно активною сполукою або її попередником, i a є цілим числом від 4 до 10 000.

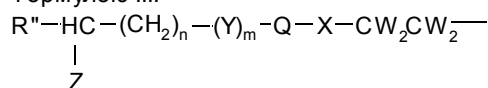
164. Композиція за п. 163, яка **відрізняється** тим, що E не утворює зв'язок з B.

165. Композиція за п. 163, яка **відрізняється** тим, що E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою B.

166. Композиція за п. 163, яка **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка

складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азола, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

167. Композиція за п. 163, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

де P є поліалкіленгліколевим полімером; кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

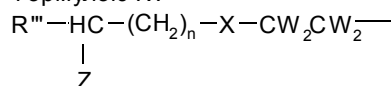
m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5;

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником; i

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

168. Композиція за п. 163, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та

біологічно активною сполукою або її попередником.

169. Композиція за п. 167, яка **відрізняється** тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азола, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

170. Композиція за п. 168, яка **відрізняється** тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азола, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

171. Композиція за п. 161, яка **відрізняється** тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

172. Композиція за п. 171, яка **відрізняється** тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

173. Композиція за п. 159, яка **відрізняється** тим, що R* є метиленом, і B є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

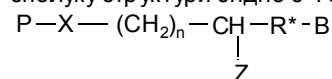
174. Композиція за п. 173, яка **відрізняється** тим, що амін є аміним кінцем пептиду.

175. Композиція за п. 174, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном.

176. Композиція за п. 175, яка **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном-бета.

177. Композиція за п. 176, яка **відрізняється** тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1a.

178. Композиція за п. 77, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXIIa:



Формула XXIIa

де P є поліалкіленгліколевим полімером; X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀

алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R^* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

V є біологічно активною молекулою, i n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

179. Композиція за п. 178, яка **відрізняється** тим, що R^* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату або ацеталу з біологічно активною сполукою або її попередником.

180. Композиція за п. 178, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10 000.

181. Композиція за п. 180, яка **відрізняється** тим, що E є метилом.

182. Композиція за п. 178, яка **відрізняється** тим, що P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

$E-(O-CH_2CH_2)_a-$,
Формула II

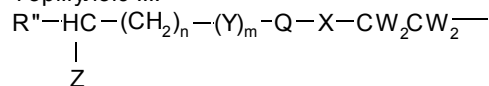
де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули II та біологічно активною сполукою або її попередником, i a є цілим числом від 4 до 10 000.

183. Композиція за п. 182, яка **відрізняється** тим, що E не утворює зв'язок з V .

184. Композиція за п. 182, яка **відрізняється** тим, що E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою V .

185. Композиція за п. 182, яка **відрізняється** тим, що E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

186. Композиція за п. 182, яка **відрізняється** тим, що E має структуру згідно з Формулою III:



Формула III

де P є поліалкіленгліколевим полімером; кожен з X та Y незалежно є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ;

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

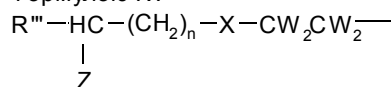
R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

$m \in 0$ або 1;
кожен n незалежно $\in 0$ або цілим числом від 1 до 5;

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником; і

кожен W незалежно \in воднем або від C_1 до C_7 алкілом.

187. Композиція за п. 182, яка відрізняється тим, що E має структуру згідно з Формулою IV:



Формула IV

де кожен з X , Z та n незалежно \in таким, як визначено;

кожен W незалежно \in воднем або від C_1 до C_7 алкілом; і

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

188. Композиція за п. 186, яка відрізняється тим, що R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

189. Композиція за п. 187, яка відрізняється тим, що R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

190. Композиція за п. 180, яка відрізняється тим, що E є міткою, що піддається виявленню.

191. Композиція за п. 190, яка відрізняється тим, що E є вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

192. Композиція за п. 178, яка відрізняється тим, що R^* є метилом, і B є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

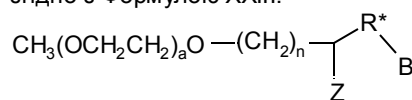
193. Композиція за п. 192, яка відрізняється тим, що амін є аміним кінцем пептиду.

194. Композиція за п. 193, яка відрізняється тим, що пептид є інтерфероном.

195. Композиція за п. 194, яка відрізняється тим, що пептид є інтерфероном-бета.

196. Композиція за п. 195, яка відрізняється тим, що інтерферон-бета є інтерфероном-бета-1а.

197. Композиція за п. 178, яка відрізняється тим, що містить сполуку структури згідно з Формулою XXIII:

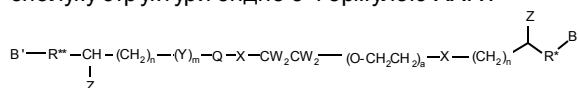


Формула XXIII

де n , a , R^* , B та Z є такими, як визначено.

198. Композиція за п. 197, яка відрізняється тим, що Z є метилом, і n дорівнює одиниці.

199. Композиція за п. 77, що містить сполуку структури згідно з Формулою XXIV:



Формула XXIV

де

кожен з X та Y незалежно \in O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ;

кожен з R' та Z незалежно \in воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою;

Q \in від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл \in від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники \in вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфілату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфоаміду, сульфоамідо, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілію;

кожен W незалежно \in воднем або від C_1 до C_7 алкілом;

R^* \in утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату,

дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

B та B' незалежно є біологічно активними молекулами;

m є 0 або 1;

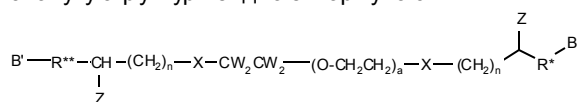
a є цілим числом від 4 до 10 000; i

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

200. Композиція за п. 199, яка **відрізняється** тим, що B та B' є однаковими біологічно активними молекулами.

201. Композиція за п. 199, яка **відрізняється** тим, що B та B' є різними біологічно активними молекулами.

202. Композиція за п. 77, що містить сполуку структури згідно з Формулою XXV:



Формула XXV

де

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

кожен Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

R* є утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

B та B' незалежно є біологічно активною молекулою;

a є цілим числом від 4 до 10 000; i

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

203. Композиція за п. 202, яка **відрізняється** тим, що B та B' є однаковими біологічно активними молекулами.

204. Композиція за п. 202, яка **відрізняється** тим, що B та B' є різними біологічно активними молекулами.

205. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і кон'югат, вибраний з групи, яка включає композицію за п. 77, композицію за п. 109,

композицію за п. 121, композицію за п. 128, композицію за п. 153, композицію за п. 156, композицію за п. 159, композицію за п. 197, композицію за п. 199 і композицію за п. 202.

206. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 77.

207. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 109.

208. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 121.

209. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 128.

210. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 153.

211. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 156.

212. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 159.

213. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 197.

214. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 199.

215. Фармацевтична композиція за п. 205, яка **відрізняється** тим, що зазначений кон'югат є композицією за п. 202.

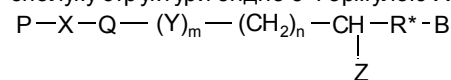
216. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 205-215, яка також містить додатковий біологічно активний агент.

217. Фармацевтична композиція за п. 216, яка **відрізняється** тим, що біологічно активний агент вибирають з групи, яка складається з пептиду, аналога пептиду, білка, ферменту, малої молекули, барвника, ліпиду, нуклеозиду, олігонуклеотиду, аналога олігонуклеотиду, цукру, олігосахариду, клітини, вірусу, ліпосоми, мікрочастинки, поверхні та міцели.

218. Фармацевтична композиція за п. 217, яка **відрізняється** тим, що біологічно активний агент є антивірусним засобом.

219. Композиція, яка містить продукт реакції сполуки за п. 1 та біологічно активної сполуки або її попередника.

220. Композиція за п. 217, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XIV:



Формула XIV

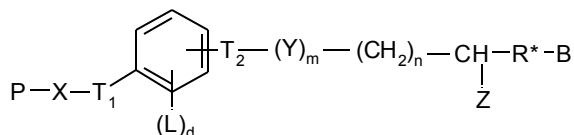
де всі змінні є такими, як визначено; i

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуді або її попереднику; i

B є біологічно активною сполукою або її попередником.

221. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 27 та біологічно активної сполуки або її попередника.

222. Композиція за п. 221, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XV:



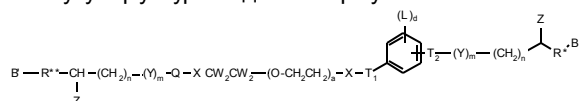
Формула XV

де всі змінні є такими, як визначено; і

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і

B є біологічно активною сполукою або її попередником.

223. Композиція за п. 221, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XX:



Формула XX

де всі змінні є такими, як визначено; і

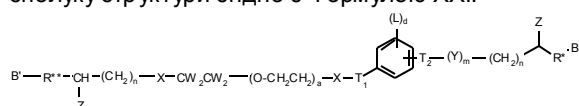
кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом;

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B, або її попереднику;

R^{**} є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R'' з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B', або її попереднику; і

B та B' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником.

224. Композиція за п. 221, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXI:



Формула XXI

де всі змінні є такими, як визначено; і

кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом;

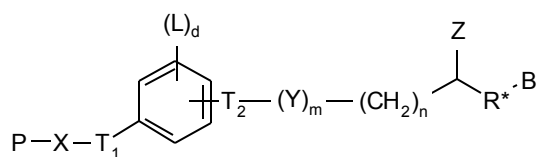
R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B, або її попереднику;

R^{**} є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R''' з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B', або її попереднику; і

B та B' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником.

225. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 40 та біологічно активної сполуки або її попередника.

226. Композиція за п. 225, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XVI:



Формула XVI

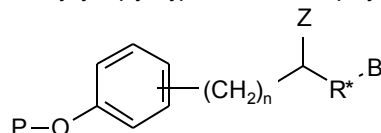
де всі змінні є такими, як визначено; і

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і

B є біологічно активною сполукою або її попередником.

227. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 41 та біологічно активної сполуки або її попередника.

228. Композиція за п. 227, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XVII:



Формула XVII

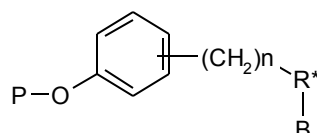
де всі змінні є такими, як визначено; і

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і

B є біологічно активною сполукою або її попередником.

229. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 42 та біологічно активної сполуки або її попередника.

230. Композиція за п. 229, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XVIII:



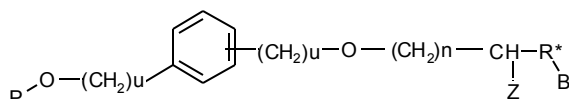
Формула XVIII

де всі змінні є такими, як визначено; і

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

231. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 45 та біологічно активної сполуки або її попередника.

232. Композиція за п. 231, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XIX:



Формула XIX

де всі змінні є такими, як визначено; і

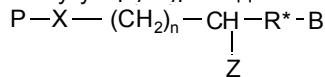
R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним

компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і

В є біологічно активною сполукою або її попередником.

233. Композиція за п. 219, яка містить продукт реакції сполуки за п. 48 та біологічно активної сполуки або її попередника.

234. Композиція за п. 233, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXII:



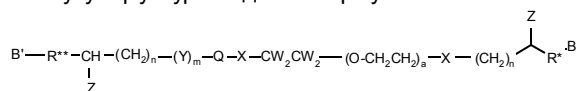
Формула XXII

де всі змінні є такими, як визначено; і

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і

В є біологічно активною сполукою або її попередником.

235. Композиція за п. 233, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXIV:



Формула XXIV

де всі змінні є такими, як визначено; і

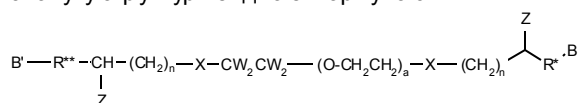
кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, В, або її попереднику;

R** є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R'' з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, В', або її попереднику; і

В та В' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником.

236. Композиція за п. 233, яка містить сполуку структури згідно з Формулою XXV:



Формула XXV

де всі змінні є такими, як визначено; і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

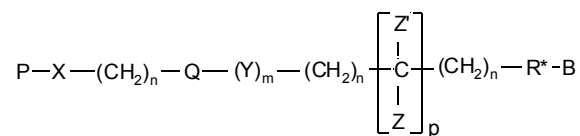
R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, В, або її попереднику;

R** є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R'' з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, В', або її попереднику; і

В та В' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником.

237. Застосування сполуки у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання, вибраного з групи, яка включає сприйнятливую вірусну інфекцію та розсіяний склероз, де

зазначена сполука являє собою сполуку Формули XIV, Формули XV або Формули XXII; де Формула XIV представлена:



Формула XIV

де Р є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, конденсованим біциклічним алкілом, містчковим біциклічним алкілом, конденсованим біциклічним гетероалкілом або містчковим біциклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з R', Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну,

сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

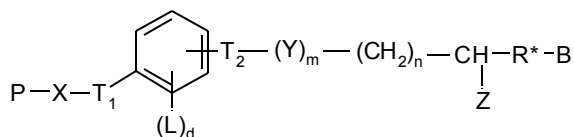
V є біологічно активною сполукою або її попередником;

m є 0 або 1;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3;

Формула XV представлена:



Формула XV

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, а від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною

або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегідгідрату, ацеталу, гідроксиду, захищеного гідроксиду, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідно, захищеного або незаміщеного тіолу, галогену, захищеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дітіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфу, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

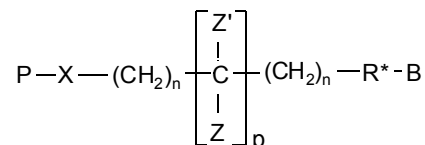
V є біологічно активною сполукою або її попередником;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; i

p є 0 або цілим числом від 1 до 5; та

Формула XXII представлена:



Формула XXII

де

P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто;

компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником;

V є біологічно активною молекулою;

m є 0 або 1;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; і

p є 1, 2 або 3.

238. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливий вірусну інфекцію, зазначена сполука являє собою сполуку Формули XIV, та V є біологічно активним пептидом.

239. Застосування за п. 238, яке **відрізняється** тим, що V є інтерфероном.

240. Застосування за п. 239, яке **відрізняється** тим, що V є інтерфероном-бета-1а.

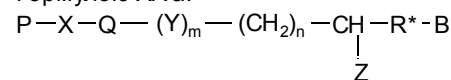
241. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливий вірусну інфекцію, зазначена сполука являє собою сполуку Формули XIV та лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

242. Застосування за п. 241, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину,

ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

243. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що захворювання являє собою хронічний гепатит С.

244. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливий вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XIVa:



Формула XIVa

де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є утвореним в результаті реакції V з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату,

дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукциніміди, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукциніміди, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

В є біологічно активною сполукою або її попередником;

$m \in 0$ або 1 ; i

$n \in 0$ або цілим числом від 1 до 5 .

245. Застосування за п. 244, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

246. Застосування за п. 245, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

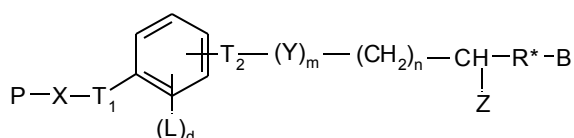
247. Застосування за п. 246, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

248. Застосування за п. 244, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

249. Застосування за п. 248, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

250. Застосування за п. 244, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

251. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XV:



Формула XV

де Р є поліалкіленгліколевим полімером;
Х та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, а від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію;

ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбоної кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідроксиду, захищеного гідроксиду, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідно, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукциніміди, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукциніміди, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукциніміди, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

В є біологічно активною сполукою або її попередником;

$m \in 0$ або 1 ;

$d \in 0$ або цілим числом від 1 до 4 ; i

$n \in 0$ або цілим числом від 1 до 5 .

252. Застосування за п. 251, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

253. Застосування за п. 252, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

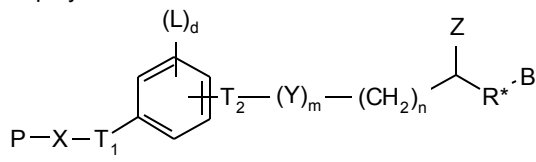
254. Застосування за п. 253, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

255. Застосування за п. 251, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

256. Застосування за п. 255, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, 3ТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

257. Застосування за п. 251, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

258. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XVI:



Формула XVI

де Р є поліалкіленгліколевим полімером;
Х та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з

карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідроксид, захищеного гідроксид, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

В є біологічно активною молекулою.

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4; і

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

259. Застосування за п. 258, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

260. Застосування за п. 259, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

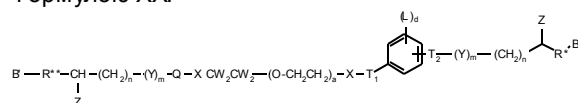
261. Застосування за п. 260, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

262. Застосування за п. 258, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

263. Застосування за п. 262, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, 3ТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

264. Застосування за п. 258, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

265. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XX:



, Формула XX

де

кожен з X та Y незалежно є О, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від

C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідроксид, захищеного гідроксид, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, захищеного або незаміщеного тіолу, галогену, захищеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

В та В' незалежно є біологічно активними молекулами;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4;

a є цілим числом від 4 до 10 000; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

266. Застосування за п. 265, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

267. Застосування за п. 266, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

268. Застосування за п. 267, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

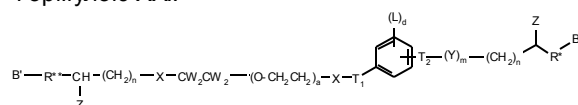
269. Застосування за п. 265, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з

групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

270. Застосування за п. 269, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, 3ТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

271. Застосування за п. 265, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

272. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливий вірусній інфекції, і зазначена структура має структуру згідно з Формулою XXI:



Формула XXI

де

кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфорику, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідроксид, захищеного гідроксид, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, захищеного або незаміщеного тіолу, галогену, захищеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного

гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

B та B' незалежно є біологічно активною молекулою;

m є 0 або 1;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4;

a є цілим числом від 4 до 10 000; i

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

273. Застосування за п. 272, яке **відрізняється** тим, що B є біологічно активним пептидом.

274. Застосування за п. 273, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном.

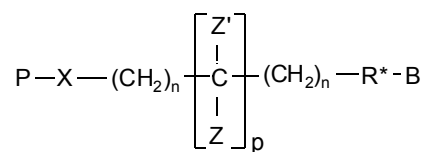
275. Застосування за п. 274, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном-бета-1a.

276. Застосування за п. 272, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

277. Застосування за п. 276, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

278. Застосування за п. 272, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом C.

279. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливості вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXII:



Формула XXII

де

P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкільною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату,

алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкільною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілітію за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R* є утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегідгідрату, ацеталу, гідроксиду, захищеного гідроксиду, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

B є біологічно активною молекулою;

m є 0 або 1;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

280. Застосування за п. 279, яке **відрізняється** тим, що B є біологічно активним пептидом.

281. Застосування за п. 280, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном.

282. Застосування за п. 281, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном-бета-1a.

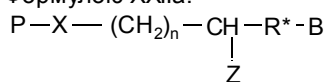
283. Застосування за п. 279, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

284. Застосування за п. 283, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину,

ацикловіру, ганцикловіру, віраміді, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

285. Застосування за п. 279, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

286. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXIIa:



Формула XXIIa

де

P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, аміді, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміді, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, аміді, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонаміді, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції B з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід дідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламіді, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну,

захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміді, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміді, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

B є біологічно активною молекулою;

m є 0 або 1; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

287. Застосування за п. 286, яке **відрізняється** тим, що B є біологічно активним пептидом.

288. Застосування за п. 287, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном.

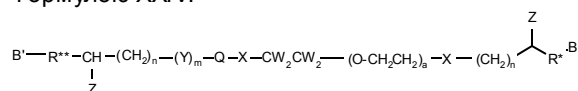
289. Застосування за п. 288, яке **відрізняється** тим, що B є інтерфероном-бета-1a.

290. Застосування за п. 286, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

291. Застосування за п. 290, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміді, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

292. Застосування за п. 286, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

293. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXIV:



Формула XXIV

де

кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, аміді, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату,

сульфонату, сульфамоїлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

В та В' незалежно є біологічно активними молекулами;

m є 0 або 1;

а є цілим числом від 4 до 10 000; і

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

294. Застосування за п. 293, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

295. Застосування за п. 294, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

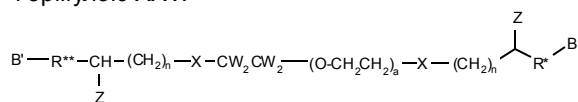
296. Застосування за п. 295, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

297. Застосування за п. 293, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

298. Застосування за п. 297, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, вірамід, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

299. Застосування за п. 293, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

300. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою сприйнятливую вірусну інфекцію, і зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXV:



Формула XXV

де

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

кожен Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою

від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

R** є з'єднувальним компонентом;

В та В' незалежно є біологічно активною молекулою;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

а є цілим числом від 4 до 10 000; і

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

301. Застосування за п. 300, яке **відрізняється** тим, що В є біологічно активним пептидом.

302. Застосування за п. 301, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном.

303. Застосування за п. 302, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета-1а.

304. Застосування за п. 300, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб додатково містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів.

305. Застосування за п. 304, яке **відрізняється** тим, що антивірусний засіб є вибраним з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, вірамід, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

306. Застосування за п. 300, яке **відрізняється** тим, що вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

307. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначений лікарський засіб додатково містить антивірусний засіб.

308. Застосування за п. 307, яке **відрізняється** тим, що антивірусним засобом є рибавірін.

309. Композиція за п. 198, яка **відрізняється** тим, що R* є метиленом і В є біологічно активною молекулою приєднаною через амін.

310. Композиція за п. 309, яка **відрізняється** тим, що амін являє собою амінокінець інтерферону-бета-1а.

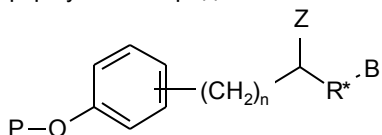
311. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XIV.

312. Застосування за п. 311, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета.

313. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XV.

314. Застосування за п. 313, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета.

315. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XVII, де формула XVII представлена:



Формула XVII

де Р є поліалкіленгліколевим полімером;
Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

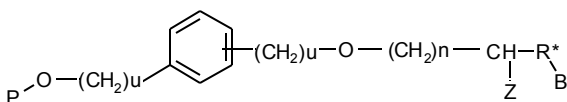
В є біологічно активною молекулою; і
n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

316. Застосування за п. 315, яке **відрізняється** тим, що R* є метилом, і В є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

317. Застосування за п. 316, яке **відрізняється** тим, що амін є аміним кінцем пептиду, і пептид є інтерфероном.

318. Застосування за п. 317, яке **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном-бета-1а.

319. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XIX, де формула XIX представлена:



Формула XIX

де Р є поліалкіленгліколевим полімером,
кожен з n та u незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти;

Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу; і

В є біологічно активною молекулою.

320. Застосування за п. 319, яке **відрізняється** тим, що R* є метилом, і В є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

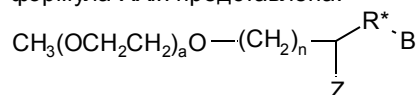
321. Застосування за п. 320, яке **відрізняється** тим, що амін є аміним кінцем пептиду, і пептид є інтерфероном.

322. Застосування за п. 321, яке **відрізняється** тим, що пептид є інтерфероном-бета-1а.

323. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXII.

324. Застосування за п. 323, яке **відрізняється** тим, що В є інтерфероном-бета.

325. Застосування за п. 237, яке **відрізняється** тим, що зазначене захворювання являє собою розсіяний склероз, а зазначена сполука має структуру згідно з Формулою XXIII, де формула XXIII представлена:



Формула XXIII

де

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфоамілу, сульфоамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R* є утвореним в результаті реакції В з залишком, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу;

В є біологічно активною молекулою;

n є 0 або цілим числом від 1 до 5; і
а є цілим числом від 4 до 10000.

326. Застосування за п. 325, яке відрізняється тим, що n є 1, а Z є метилом.

327. Застосування за п. 325 або 326, яке відрізняється тим, що R* є метиленом, і В є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін.

328. Застосування за п. 327, яке відрізняється тим, що амін є аміним кінцем пептиду, і пептид є інтерфероном.

329. Застосування за п. 328, яке відрізняється тим, що пептид є інтерфероном-бета-1а.

Винахід стосується нових поліалкіленгліколевих сполук, кон'югатів полімерів та білків та їх застосування.

Ковалентне зв'язування гідрофільних полімерів, таких як поліалкіленгліколеві полімери, також відомих як поліалкіленоксиди, з біологічно активними молекулами та поверхнями являє інтерес для біотехнології та медицини.

Зокрема, багато досліджень було зосереджено на застосуванні полі(етиленгліколю) (PEG), також відомих як полі(етиленоксид) (PEO), кон'югатів для підвищення розчинності та стійкості і подовження півперіод циркуляції молекул у крові.

У його найбільш поширеній формі PEG є лінійним полімером, який на кожному кінці закінчується гідроксильними групами:



Вищезгаданий полімер, альфа-, омега-дигідроксилполі(етиленгліколь), також може бути представлений як HO-PEG-OH, у якому передбачається, що -PEG-символ представляє таку структурну одиницю:



де n зазвичай становить від приблизно 4 до приблизно 10000. PEG широко застосовують як метокси-PEG-OH або mPEG, у якому один кінець є відносно інертною метоксигрупою, тоді як інший кінець є гідроксильною групою, яка легко піддається хімічній модифікації. Крім того, випадкові або блок-співполімери різних алкіленоксидів (наприклад, етиленоксиду та пропіленоксиду), які є близько спорідненими з PEG хімічно, можуть бути заміщені PEG у багатьох випадках застосування.

Для з'єднання PEG з потрібною молекулою, часто буває необхідно активувати PEG шляхом одержання похідної PEG, що має реактивну функціональну групу принаймні на одному кінці. Функціональну групу вибирають залежно від типу наявної реактивної групи на молекулі, яка з'єднується з PEG.

PEG є полімером, який має властивості розчинності у воді та багатьох органічних

розчинниках, відсутності токсичності та відсутності імуногенності. Одним з прикладів застосування PEG є ковалентне зв'язування полімеру з нерозчинними молекулами для того, щоб в результаті надати розчинності "кон'югатові" PEG-молекули. Наприклад, було виявлено, що нерозчинний у воді медикамент паклітаксел при зв'язуванні з PEG стає водорозчинним. [Greenwald, et al., J. Org. Chem., 60:331-336 (1995)].

Пов'язаний з проліками підхід, при якому ліки вивільнюють шляхом розщеплення більш складних молекул (проліків) за фізіологічних умов, є дієвим компонентом видобування ліків. Проліки можуть бути утворені, наприклад, шляхом зв'язування PEG з ліками через зв'язки, які розпадаються за фізіологічних умов. Період існування PEG-проліків in vivo залежить від типу функціональної(их) групи(груп), які утворюють зв'язки між PEG та ліками. Взагалі, естерні зв'язки, утворені шляхом реакції PEG-карбонових кислот або активованих PEG-карбонових кислот зі спиртовими групами у ліках гідролізуються за фізіологічних умов для вивільнення ліків, тоді як амідні та карбаматні зв'язки, утворені аміними групами у ліках, є стійкими і не гідролізуються для вивільнення вільних ліків. Було виявлено, що гідролітичне видобування ліків з PEG-естерів певною мірою можна вигідно контролювати шляхом контролювання кількості зв'язувальних метиленових груп у проміжку між кінцевим киснем PEG та карбонільною групою приєднаної карбонової кислоти або похідної карбонової кислоти. Наприклад, [Harris et al., у патенті США №5,672,662] описують PEG-бутанову кислоту та PEG-пропанову кислоту та їх активовані похідні як альтернативу карбоксиметиловому PEG для сполук, у яких бажаною є менша гідролітична реактивність у відповідних естерних похідних. [Див. публікацію РСТ WO 01/46291].

Одним з чинників, який обмежує користь білкових речовин у медицині є те, що при парентеральному веденні вони видалюються з організму протягом короткого періоду. Це видалення може відбуватися в результаті розщеплення протеазами або шляхом очищення з

використанням нормальних шляхів видалення білка, наприклад, шляхом фільтрації у нирках. Пероральне введення цих речовин є ще більш проблематичним, оскільки, крім протеолізу у шлунку, висока кислотність шлунка руйнує ці речовини раніше, ніж вони досягають тканини, для якої вони призначені. Проблеми, пов'язані з цими шляхами введення білків, є загальновідомими у фармацевтичній промисловості, і у спробах їх розв'язання застосовують різні методи. Було опубліковано велику кількість робіт, які стосуються стабілізації білків. Відомими є різні шляхи з'єднання білків з полімерними матеріалами, включаючи застосування декстранів, полівінілпіролідонів, глікопептидів, поліетиленгліколю та поліамінокислот. Повідомлялося, що одержані в результаті кон'югованих поліпептиди зберігають свою біологічну активність та розчинність у воді для парентерального застосування.

Особливий інтерес викликає підвищення біологічної активності інтерферонів при одночасному зниженні токсичності, пов'язаної з застосуванням цих білків для лікування людей. Інтерферони являють собою родину природних малих білків та глікопротеїнів, які продукуються і відбираються більшістю ядерних клітин у відповідь на вірусну інфекцію, а також інші антигенні стимули. Інтерферони надають клітинам резистентності до вірусної інфекції і мають широкий спектр впливу на клітини. Вони справляють свою клітинну активність шляхом зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами на поверхні клітин. Відразу після зв'язування з клітинною мембраною інтерферони викликають складну послідовність внутрішньоклітинних подій. *In vitro* дослідження продемонстрували, що до них належать утворення певних ферментів; пригнічення проліферації клітин, вияви імунодулюючої активності, такі як підвищення фагоцитарної активності макрофагів; збільшення специфічної цитотоксичності лімфоцитів щодо клітин-мішеней; інгібування реплікації вірусів в інфікованих вірусами клітинах.

Інтерферони було випробувано у лікуванні різних клінічних хворобливих станів. Застосування людського інтерферону бета є загальноприйнятим у лікуванні розсіяного склерозу. Дві форми рекомбінантного інтерферону бета нещодавно були ліцензовані в Європі та США для лікування цієї хвороби: інтерферон-бета-1a [AVONEX®, Biogen, Inc., Cambridge, MA та REBIF®, Serono, Geneva, Switzerland] і інтерферон-бета-1b [BETASERON®, Berlex, Richmond, CA]. Інтерферон бета-1a виробляється у клітинах ссавців з використанням природної людської генної послідовності і глікозилюється, тоді як інтерферон бета-1b виробляється у бактерії *E. coli* з використанням модифікованої людської генної послідовності, яка містить піддане генній інженерії заміщення цистеїн-серин в амінокислотній позиції 17 і неглікозилованим.

Відомо, що неімунні інтерферони, до яких належать і альфа-, і бета-інтерферони, пригнічують вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) як у

гостро, так і у хронічно інфікованих клітинах. Див. [Poli and Fauci, 1992, AIDS Research and Human Retroviruses 8(2): 191-197]. Завдяки їхній антивірусній активності, інтерферони, зокрема, альфа-інтерферони, привернули значну увагу як терапевтичні засоби у лікуванні від пов'язаних з вірусом гепатиту С (HCV) хвороб. Див. [Hoofnagle et al., Viral Hepatitis 1981 International Symposium, 1982, Philadelphia, Franklin Institute Press; Hoofnagle et al., 1986, New Eng. J. Med. 315:1575-1578; Thomson, 1987, Lancet 1:539-541 Kiyosawa et al., 1983, Zuckerman, ed., Viral Hepatitis and Liver Disease, Allen K. Liss, New York pp.895-897; Hoofnagle et al., 1985, Sem. Liv. Dis., 1985, 9:259-263].

Кон'югати інтерферон-полімеру описано, наприклад, у [патенті США №4,766,106, патенті США №4,917,888, європейській патентній заявці №0236987, європейській патентній заявці №0510356 та опублікованій міжнародній заявці №WO95/13090].

Хронічний гепатит С є безсимптомною і повільно прогресуючою хворобою, яка має значний вплив на якість життя. Незважаючи на поліпшення якості фонду донорської крові та нещодавнє запровадження тестування донорської крові на HCV, частота випадків гострої інфекції серед осіб, які піддаються переливанню, за оцінками становить від 5 до 10%. Див. [Alter et al., Zuckerman, ed., Viral Hepatitis and Liver Disease, Allen K. Liss, New York, 1988, pp.537-542]. Таким чином, із приблизно 3 мільйонів осіб, які піддаються переливанню у Сполучених Штатах щороку, гострий гепатит С розвивається у приблизно 150000. Хоча багато пацієнтів, які захворіють на гепатит С, мають субклінічну або легку форму хвороби, приблизно у 50% вона прогресує до хронічної хвороби, яка характеризується мінливими відхиленнями трансамінази у сироватці та запальними ураженнями після біопсії печінки. За оцінками даними, цироз розвивається у приблизно 20% із цієї групи. Див. [Koretz et al., 1985, Gastroenterology 88:1251-1254].

Відомо, що інтерферони впливають на різні клітинні функції, включаючи реплікацію ДНК і синтез РНК та білка як у нормальних клітинах, так і у клітинах з відхиленнями. Таким чином, цитотоксичний вплив інтерферону не обмежується пухлинними або інфікованими вірусом клітинами, але й виявляється у нормальних, здорових клітинах. В результаті можуть виникати небажані побічні ефекти під час інтерферонової терапії, зокрема, у випадках, коли вимагаються високі дози. Введення інтерферону може призводити до мієлосупресії, призводячи, таким чином, до зниження числа еритроцитів у крові та зниження рівня лейкоцитів та тромбоцитів. Інтерферони зазвичай викликають симптоми, подібні симптомів грипу (наприклад, підвищена температура, втома, головний біль та озноб), шлунково-кишкові порушення (наприклад, анорексія, нудота та діарея), запаморочення та кашель. Часто тривала реакція у пацієнтів з HCV на лікування неpegільованим інтерфероном є слабкою, і лікування може викликати важкі побічні

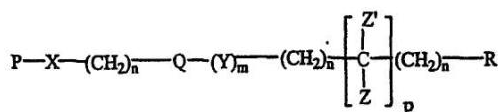
ефекти, включаючи, крім іншого, ретинопатію, тиреоїдит, гострий панкреатит та депресію.

Небажані побічні ефекти, які супроводжують інтерферонову терапію, часто обмежують терапевтичну користь від лікування інтерфероном. Таким чином, існує потреба у підтриманні або поліпшенні терапевтичних переваг такої терапії при зниженні або усуненні небажаних побічних ефектів.

Винахід стосується нових поліалкіленгліколевих сполук, кон'югатів цих сполук та їх застосування.

В одному аспекті винахід стосується активованого поліалкіленгліколевого полімеру, який має структуру згідно з Формулою I:

Формула I



де Р є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, у якій замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амідно, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з R', Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфілату, аміно, амідно, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонат, сульфамойл, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, сульфамойлу, сульфонату, силілу, етеру та алкілтіо;

R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником;

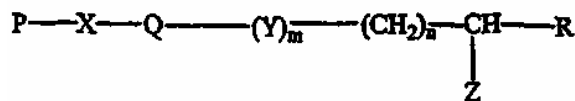
m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

В іншому аспекті винахід стосується активованої поліалкіленгліколевої сполуки (PGC), яка має структуру згідно з Формулою Ia:

Формула Ia



де Р є поліалкіленгліколевим полімером, m дорівнює нулеві або одиниці, n є нулем або цілим числом від одного до п'яти, i X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'.

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилом, фосфорилом, фосфонатом, фосфілатом, аміно, амідно, іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонамідно, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, сульфамойлом, сульфонатом, силілом, етером або алкілтіо. Гетероциклічні та карбоциклічні групи включають злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури.

Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилом, фосфорилом, фосфонатом, фосфілатом, аміно, амідно, іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідно, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтіо.

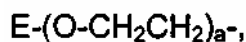
Сполуки, які включають хіральні атоми вуглецю, можуть мати R-конфігурацію, S-конфігурацію або можуть бути рацемічними.

R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником.

В одному варіанті втілення R є карбоною кислотою, естером, альдегідом, альдегід гідратом, ацеталем, гідрокси, захищеним гідрокси, карбонатом, алкенілом, акрилатом, метакрилатом, акриламідом, заміщеним або незаміщеним тіолом, галогеном, заміщеним або незаміщеним аміном, захищеним аміном, гіdraзином, захищеним гіdraзином, сукцинімідом, ізоціанатом, ізотіоціанатом, дитіопіридином, вінілпіридином, йодоацетамідом, епоксидом, гідроксисукцинімідом, азолом, малеїмідом, сульфеном, алілом, вінілсульфеном, трезилом, сульфо-N-сукцинімідом, діоном, мезилом, тозиллом або гліоксальним компонентом.

У деяких варіантах втілення R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:



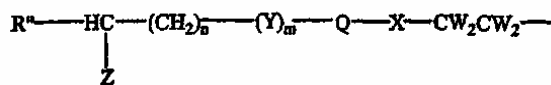
де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, і a є цілим числом від 4 до 10000. Наприклад, E може бути метильною групою.

В інших варіантах втілення E може бути міткою, що піддається виявленню, такою як, наприклад, радіоактивний ізоотоп, флуоресцентний компонент, фосфоресцентний компонент, хемілюмінесцентний компонент або квантова точка.

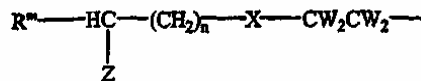
В інших варіантах втілення E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником. Наприклад, E може бути карбоною кислотою, естером, альдегідом, альдегід гідратом, ацеталем, гідрокси, захищеним гідрокси, карбонатом, алкенілом, акрилатом, метакрилатом, акриламідом, заміщеним або незаміщеним тіолом, галогеном, заміщеним або незаміщеним аміном, захищеним аміном, гіdraзином, захищеним гіdraзином, сукцинімідом, ізоціанатом, ізотіоціанатом, дитіопіридином, вінілпіридином, йодоацетамідом, епоксидом, гідроксисукцинімідом, азолом, малеїмідом, сульфеном, алілом, вінілсульфеном, трезилом, сульфо-N-сукцинімідом, діоном, мезилом, тозиллом або гліоксальним компонентом.

В інших варіантах втілення E має структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV



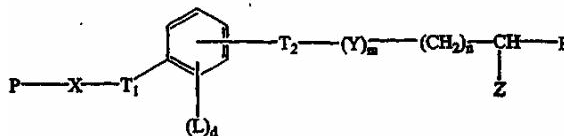
де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено вище; і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником. Наприклад, R'' та R''' можуть бути карбоною кислотою, естером, альдегідом, альдегід гідратом, ацеталем, гідрокси, захищеним гідрокси, карбонатом, алкенілом, акрилатом, метакрилатом, акриламідом, заміщеним або незаміщеним тіолом, галогеном, заміщеним або незаміщеним аміном, захищеним аміном, гіdraзином, захищеним гіdraзином, сукцинімідом, ізоціанатом, ізотіоціанатом, дитіопіридином, вінілпіридином, йодоацетамідом, епоксидом, гідроксисукцинімідом, азолом, малеїмідом, сульфеном, алілом, вінілсульфеном, трезилом, сульфо-N-сукцинімідом, діоном, мезилом, тозиллом або гліоксальним компонентом. R'' та R''' можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього.

У конкретних варіантах втілення Q є заміщеним або незаміщеним алкарілом.

В іншому аспекті винахід стосується активованої PGC, яка має структуру згідно з Формулою V:

Формула V



де P, X, Y, R', Z, R, m та n є такими, як визначено, і T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксильним, карбонільним, карбоксильним, естером, формільним, ацилом, тіокарбонільним, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильним, фосфорильним, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном,

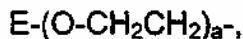
іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфатом, сульфонатом, сульфоаміном, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкіліто.

L може бути відсутнім (тобто, d є нулем), або може бути від одного до чотирьох (тобто, n є цілим числом від одного до чотирьох) L замісників на ароматичному кільці додатково до замісників T₁ та T₂, і кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники вибирають з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідин, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфоаміну, сульфоамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто.

R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули V та біологічно активною сполукою або її попередником. Наприклад, R вибирають з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідрозину, захищеного гідрозину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеймідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В одному варіанті втілення активованого поліалкіленгліколевого полімеру Формули V R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

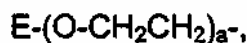
Формула II:



де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, і a є цілим числом від 4 до 10000. Наприклад, E може бути метилом. В інших варіантах втілення E є міткою, що піддається виявленню, такою як, наприклад, радіоактивний ізотоп, флуоресцентний компонент, фосфоресцентний компонент, хемілюмінесцентний компонент або квантова точка.

В іншому аспекті R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

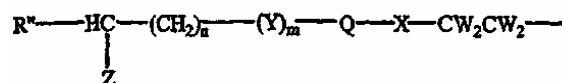
Формула II:



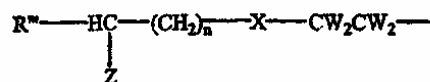
де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули V та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10000. Наприклад, E вибирають з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідрозину, захищеного гідрозину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеймідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалового компонента.

В іншому аспекті E має структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV



де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом; Алкіл може бути від C₁ до C₂₀ заміщеною або незаміщеною алкільною або гетероалкільною групою, і замісники можуть бути вибраними з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідин, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфоаміну, сульфоамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру або алкіліто.

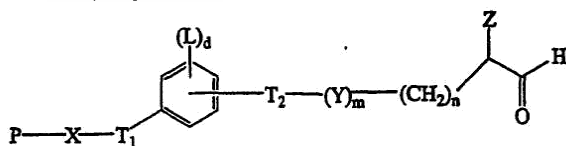
X, Y, Z, m та n є такими, як визначено, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

У деяких варіантах втілення R'' та R''' можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього, і є вибраними з-поміж карбонової кислоти,

естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламіді, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміді, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміді, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента. В одному варіанті втілення сполуки Формули V X та Y, у разі наявності, є киснем.

В іншому аспекті винахід стосується активованої PGC, яка має структуру згідно з Формулою VI:

Формула VI



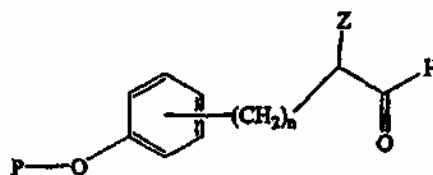
де P є поліалкіленгліколевим полімером, m дорівнює нулеві або одиниці, n є нулем або цілим числом від одного до п'яти, X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', і T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

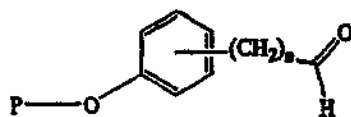
d є нулем або цілим числом від одного до чотирьох; і кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники вибирають з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, аміді, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонаміді, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру або алкілтіо-компонента.

В одному варіанті втілення активована PGC згідно з Формулою VI має структуру згідно з Формулою VII або Формулою VIII:

Формула VII:

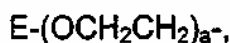


Формула VIII:



В одному варіанті втілення активованих поліалкіленгліколевих сполук Формул VI та VIII P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

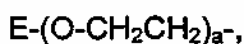
Формула II:



де E є воднем або лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, і a є цілим числом від 4 до 10000. Наприклад, E може бути метилом. В інших варіантах втілення E є міткою, що піддається виявленню, такою як, наприклад, радіоактивний ізотоп, флуоресцентний компонент, фосфоресцентний компонент, хемілюмінесцентний компонент або квантова точка.

В іншому аспекті P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

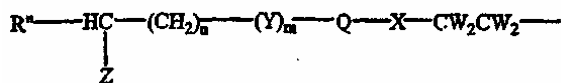
Формула II:



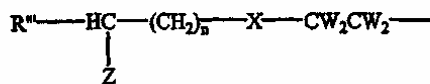
де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули VII або VIII та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10000. Наприклад, E вибирають з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламіді, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміді, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміді, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

В іншому аспекті E має структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV



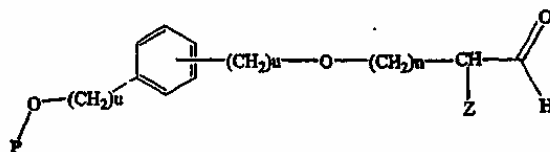
де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом; Алкіл може бути від C₁ до C₂₀ заміщеною або незаміщеною алкільною або гетероалкільною групою, і замісники можуть бути вибраними з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру або алкілітіо. Гетероциклічні та карбоциклічні групи включають злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури X, Y, Z, m та n є такими, як визначено, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

У деяких варіантах втілення R'' та R''' можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього, і є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, захищеного або незахищеного тіолу, галогену, захищеного або незахищеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

В одному варіанті втілення активована поліалкіленгліколева сполука Формули VIII, кільцеві замісники є розташованими у мета-конфігурації. В іншому варіанті втілення кільцеві замісники є розташованими у пара-конфігурації.

В іншому варіанті втілення активована поліалкіленгліколева сполука згідно з Формулою VI має структуру згідно з Формулою IX:

Формула IX:

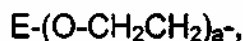


де P є поліалкіленгліколевим полімером, кожен з n та m незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти; і Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

В одному варіанті втілення сполук Формули IX кільцеві замісники є розташованими у мета-конфігурації. В іншому варіанті втілення сполук Формули IX кільцеві замісники є розташованими у пара-конфігурації.

В іншому варіанті втілення сполук Формули IX P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

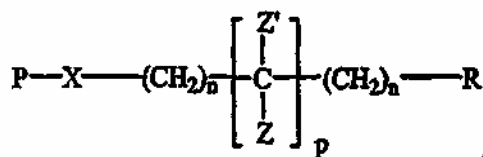
Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IX та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10000.

В іншому аспекті винахід охоплює активований поліалкіленгліколевий полімер, який має структуру згідно з Формулою X:

Формула X:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкільною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо,

сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

Z та Z' окремо є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо, за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

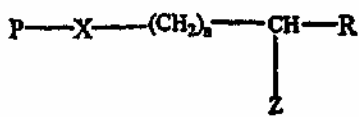
R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

В іншому аспекті винахід охоплює активовану поліалкіленгліколеву сполуку (PGC), яка має структуру згідно з Формулою Ха:

Формула Ха:



У цих сполуках P є поліалкіленгліколевим полімером, таким як, наприклад, PEG або mPEG.

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', i R', у разі наявності, є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу,

ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, ази, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

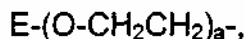
R є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5, таким чином, щоб існувало від нуля до п'яти метиленових груп між X та Z-вмісним вуглецем.

В одному варіанті втілення R вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідроксиду, захищеного гідроксиду, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сулфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В іншому варіанті втілення R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II;

Формула II:



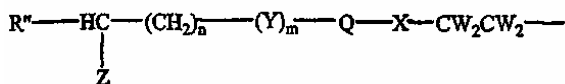
де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10000. В іншому варіанті втілення E може бути метилом.

У ще одному варіанті втілення R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II, де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником, i a є цілим числом від 4 до 10000.

У ще одному варіанті втілення E вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідроксиду, захищеного гідроксиду, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю,

заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу. В альтернативному варіанті E може мати структуру згідно з Формулою III:

Формула III



де P є поліалкіленгліколевим полімером,
X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO,
SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані мітками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

m є 0 або 1;

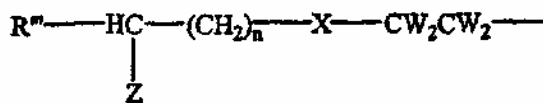
кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником. Гетероциклічні та карбоциклічні групи включають злиті біциклічні та з'єднані мітками біциклічні кільцеві структури.

У ще одному варіанті втілення E має структуру згідно з Формулою IV:

Формула IV



де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

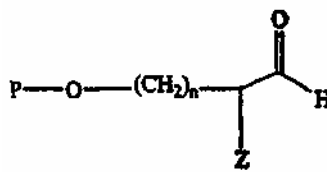
У ще одному варіанті втілення R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В іншому варіанті втілення R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В іншому варіанті втілення E є міткою, що піддається виявленню. Крім того, E може бути вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

У ще одному варіанті втілення активована PGC згідно з винаходом має структуру згідно з Формулою XI:

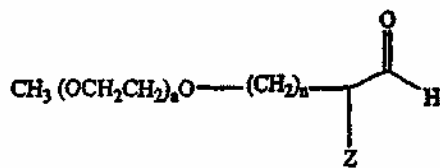
Формула XI:



де P є поліалкіленгліколевим полімером; i
n та Z є такими, як визначено.

В іншому варіанті втілення активований поліалкіленгліколь має структуру згідно з Формулою XII:

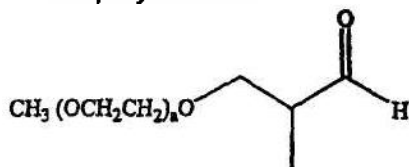
Формула XII:



де n , a та Z є такими, як визначено вище. В одному варіанті втілення Z може бути метилом. У деяких варіантах втілення n дорівнює одиниці.

В іншому аспекті винахід охоплює активовану поліалкіленгліколеву сполуку, яка має структуру згідно з Формулою XIII:

Формула XIII:

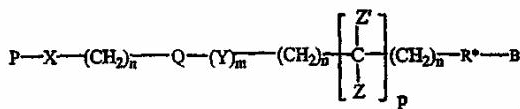


де a є цілим числом від 4 до 10000.

Винахід також стосується композиції активованих поліалкіленгліколевих сполук винаходу та біологічно активної сполуки або її попередника. У різних варіантах втілення біологічно активну сполуку або її попередник вибирають з групи, яка складається з пептиду, аналога пептиду, білка, ферменту, малої молекули, барвника, ліпиду, нуклеозиду, олігонуклеотиду, аналога олігонуклеотиду, цукру, олігосахариду, клітини, вірусу, ліпосоми, мікрочастинки, поверхні та міцели.

В іншому аспекті винахід забезпечує композицію, яка має структуру згідно з Формулою XIV:

Формула XIV:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ;

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аракілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з R' , Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою

алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аракілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R^* є з'єднувальним компонентом;

B є біологічно активною сполукою або її попередником;

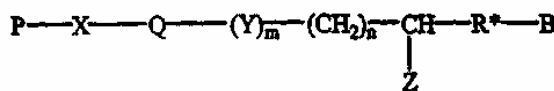
m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

В іншому аспекті винахід охоплює композицію, яка має структуру згідно з Формулою XVa:

Формула XVa:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ;

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аракілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату,

сульфонату, сульфамоїлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкіліто;

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником;

B є біологічно активною сполукою або її попередником після кон'югації з R;

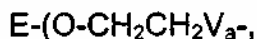
m є 0 або 1; i

n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

В одному варіанті втілення R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником. Наприклад, R є компонентом, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В іншому варіанті втілення R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

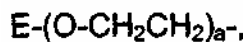
Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10000. У цьому варіанті втілення E може бути метилом.

В іншому варіанті втілення R є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:

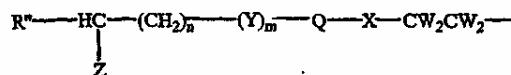


де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XIV та біологічно активною сполукою або її попередником, i a є цілим числом від 4 до 10000. У ще одному варіанті втілення E може утворювати зв'язок з іншою біологічно активною сполукою, B. В альтернативному варіанті E може утворювати зв'язок з біологічно активною сполукою, B. E також може утворювати додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B.

У різних варіантах втілення E вибирають із групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену,

заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу. В іншому варіанті втілення E може мати структуру згідно з Формулою III:

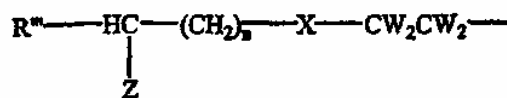
Формула III



де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому варіанті втілення E має структуру згідно з Формулою IV:

Формула IV



де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

У різних варіантах втілення R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

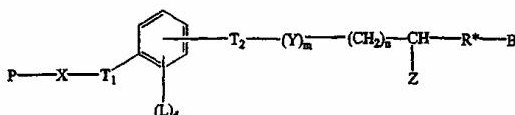
Подібним чином, в інших варіантах втілення R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В інших варіантах втілення Е є міткою, що піддається виявленню. Наприклад, Е може бути вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

У різних варіантах втілення Q є заміщеним або незаміщеним алкарілом.

В іншому аспекті винахід охоплює композицію, яка має структуру згідно з Формулою XV:

Формула XV



де Р є поліалкіленгліколевим полімером; m дорівнює нулеві або одиниці; d є нулем або цілим числом від одного до чотирьох; і n є нулем або цілим числом від одного до п'яти.

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; і T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

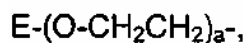
Кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, арилкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і В є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

Наприклад, R може бути компонентом, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідну, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідну, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідну, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

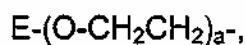
В іншому варіанті втілення Р є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:



де Е є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; і а є цілим числом від 4 до 10000. У цьому варіанті втілення Е може бути метилом. У ще одному аспекті Р є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

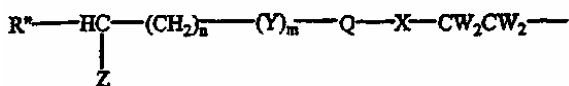
Формула II:



де Е є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XV та біологічно активною сполукою або її попередником і а є цілим числом від 4 до 10000. Е може бути вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти,

естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу. Крім того, E може мати структуру згідно з:

Формулою III



де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщенням або незаміщенням алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарільною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкільтіо;

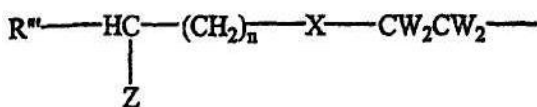
кожен з X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому варіанті втілення E може мати структуру згідно з Формулою IV:

Формула IV



де X, Z та n є такими, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

У ще одному варіанті втілення R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину,

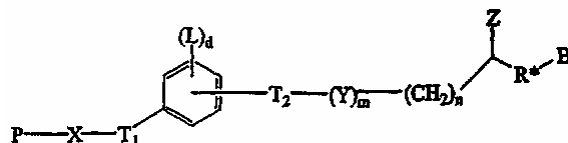
сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

Подібним чином, в інших варіантах втілення R''' може бути вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В інших варіантах втілення E є міткою, що піддається виявленню. Наприклад, E може бути вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка має структуру згідно з Формулою XVI:

Формула XVI



де m є 0 або 1, n є 0 або цілим числом від 1 до 5, P є поліалкіленгліколевим полімером, X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, i кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою;

d є 0 або цілим числом від 1 до 4, i кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщенням або незаміщенням алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарільною групою. Замісники вибирають з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу,

ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо-групи.

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і В є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

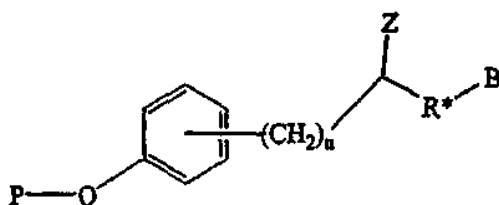
Наприклад, R може бути компонентом, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В одному варіанті втілення R* є метиленовою групою, і В є біологічно активною молекулою, що має аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на В.

У деяких варіантах втілення амін є аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. Наприклад, пептид може бути інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1а.

У деяких варіантах втілення сполука згідно з Формулою XVI має структуру згідно з Формулою XVII:

Формула XVII:



де Р є поліалкіленгліколевим полімером, Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і В є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

Наприклад, R може бути компонентом, вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду,

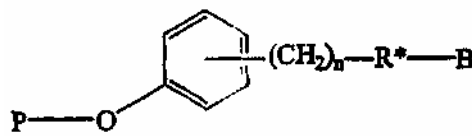
епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В одному варіанті втілення R* Формули XVII є метиленовою групою, і В є біологічно активною молекулою, яка має аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на В.

У деяких варіантах втілення амін є аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. Наприклад, пептид може бути інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1а.

В інших варіантах втілення сполука згідно з Формулою XVI має структуру згідно з Формулою XVIII:

Формула XVIII:



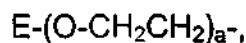
де Р є поліалкіленгліколевим полімером, R* є з'єднувальним компонентом, В є біологічно активною молекулою, і n дорівнює одиниці або двом.

В одному варіанті втілення R* Формули XVIII є метиленовою групою, і В є біологічно активною молекулою, яка має аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на В.

У деяких варіантах втілення амін є аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. Наприклад, пептид може бути інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1а.

У деяких варіантах втілення сполуки згідно з Формулою XVI Р є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:



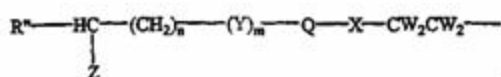
де Е є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною (наприклад, метильною) групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XVI та біологічно активною сполукою або її попередником, і n є цілим числом від 4 до 10000. Якщо Е є міткою, що піддається виявленню, мітка може бути, наприклад, радіоактивним ізотопом, флуоресцентним компонентом, фосфоресцентним компонентом, хемілюмінесцентним компонентом або квантовою точкою.

В іншому варіанті втілення, якщо Е є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XVI та біологічно активною сполукою або її попередником, Е вибирають з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного

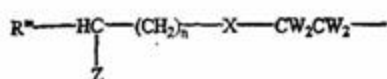
гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламіду, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалового компонента.

В іншому варіанті втілення E має структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV



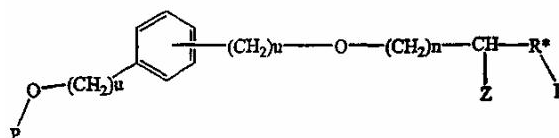
де Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані мітками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом; Алкіл може бути від C₁ до C₂₀ заміщеною або незаміщеною алкільною або гетероалкільною групою, і замісники можуть бути вибраними з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіналу, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру або алкіліто.

X, Y, Z, m та n є такими, як визначено, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; і R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

У деяких варіантах втілення R'' та R''' можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього, і є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламіду, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, захищеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалового компонента.

В інших варіантах втілення сполуки згідно з Формулою XVI сполука може мати структуру згідно з Формулою XIX:

Формула XIX:



де P є поліалкіленгліколевим полімером, кожен з n та u незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти, Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

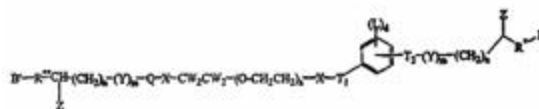
R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і B є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

В одному варіанті втілення R* Формули XIX є метиленовою групою, і B є біологічно активною молекулою, яка має аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на B.

У деяких варіантах втілення амін є аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. Наприклад, пептид може бути інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1а.

В іншому аспекті винахід стосується композиції згідно з Формулою XX:

Формула XX:



де m є 0 або 1, d є 0 або цілим числом від 1 до 4, a є цілим числом від 4 до 10000, і n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

Кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', або NR', T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, і кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

У разі наявності кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники вибирають з-поміж галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіналу, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо,

сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

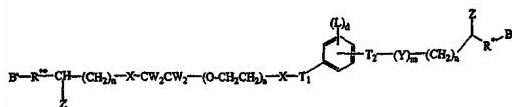
Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідиним, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамідом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтію. Кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

В іншому аспекті винахід стосується композиції згідно з Формулою XXI:

Формула XXI:



де m є 0 або 1, d є 0 або цілим числом від 1 до 4, a є цілим числом від 4 до 10000, i n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

У разі наявності кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або

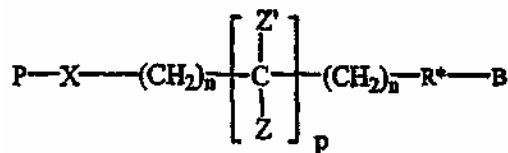
незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з-поміж галогену, гідроксиль, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідом, амідину, іміну, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамідом, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

В іншому аспекті винахід охоплює композицію, яка має структуру згідно з Формулою XXII:

Формула XXII:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиль, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідом, амідин, іміну, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамідом, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною

групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію; за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R^* є з'єднувальним компонентом;

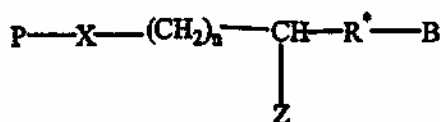
B є біологічно активною молекулою;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

В іншому аспекті винахід охоплює композицію, яка має структуру згідно з Формулою XXIIa:

Формула XXIIa:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; i n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де

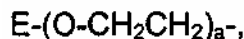
замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і B є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

В одному варіанті втілення R^* є утвореним в результаті реакції компонента, вибраного з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідю, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідю, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідю, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу, з біологічно активною сполукою або її попередником.

У ще одному варіанті втілення P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

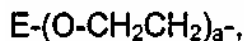
Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою або міткою, що піддається виявленню; i a є цілим числом від 4 до 10000. У цьому варіанті втілення E може бути метилом.

В іншому варіанті втілення P є поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:



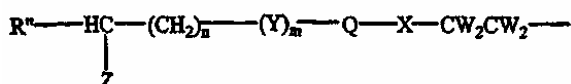
де E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули n та біологічно активною сполукою або її попередником, і a є цілим числом від 4 до 10000. У цьому варіанті втілення E може зв'язуватися з біологічно активною сполукою або її попередником, відмінними від B. В інших варіантах втілення E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою B.

У різних варіантах втілення E може бути вибраним з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату,

акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В інших варіантах втілення E має структуру згідно з Формулою III:

Формула III



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксиду, фосфору, фосфонату, фосфіну, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфону, сульфаміду, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R' та кожен з Z незалежно є таким, як описано вище;

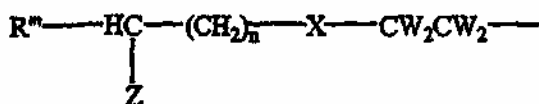
m є 0 або 1;

кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5;

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником; i

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом. В іншому варіанті втілення E має структуру згідно з Формулою IV:

Формула IV



де кожен з X, Z та n незалежно є таким, як визначено;

кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом; i

R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

В інших варіантах втілення R'' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

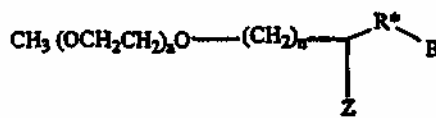
В інших варіантах втілення R''' вибирають з групи, яка складається з карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалу.

В інших варіантах втілення E є міткою, що піддається виявленню. Наприклад, E може бути вибраним з групи, яка складається з радіоактивних ізотопів, флуоресцентних компонентів, фосфоресцентних компонентів, хемілюмінесцентних компонентів та квантових точок.

В іншому варіанті втілення R* є метиленом, i B є біологічно активною молекулою, приєднаною через амін. Наприклад, амін є аміним кінцем пептиду. В іншому варіанті втілення пептид є інтерфероном, таким як інтерферон-бета-1а.

В іншому варіанті втілення винахід стосується композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXIII:

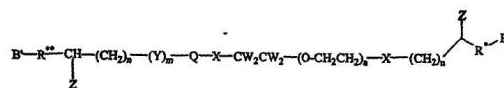
Формула XXIII:



де h, a, R* B та Z є такими, як визначено вище. В одному з додаткових варіантів втілення Z є метилом, i n дорівнює одиниці.

У ще одному аспекті винахід охоплює композицію згідно з Формулою XXIV:

Формула XXIV:



де m є 0 або 1, a є цілим числом від 4 до 10000; i кожен n незалежно є нулем або цілим числом від 1 до 5. Кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або

NR'; кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

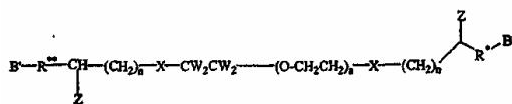
Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арилною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфору, фосфонату, фосфілату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідю, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілію.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

В іншому аспекті винахід охоплює композицію згідно з Формулою XXV:

Формула XXV:



де

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; а є цілим числом від 4 до 10000; і кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

Кожен Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно

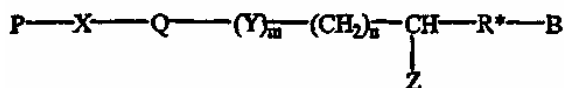
активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить композиції згідно з винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм. У різних варіантах втілення фармацевтична композиція також містить додатковий біологічно активний агент. Наприклад, біологічно активний агент може бути вибрано з групи, яка складається з пептиду, аналога пептиду, білка, ферменту, малої молекули, барвника, ліпиду, нуклеозиду, олігонуклеотиду, аналога олігонуклеотиду, цукру, олігосахариду, клітини, вірусу, ліпосоми, мікрочастинки, поверхні та міцели. В іншому варіанті втілення біологічно активний агент є антивірусним засобом.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули I та біологічно активної сполуки або її попередника (B).

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XIV:

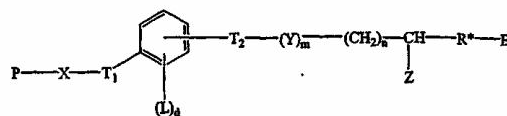
Формула XIV:



де всі змінні є такими, як визначено вище, і R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули V та біологічно активної сполуки або її попередника. В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XV:

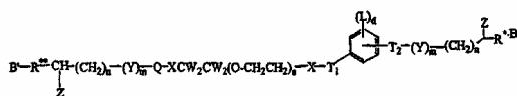
Формула XV:



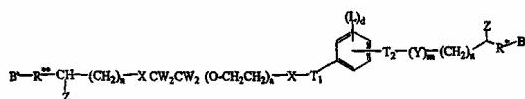
де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

У ще одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XX або XXI:

Формула XX:



Формула XXI:

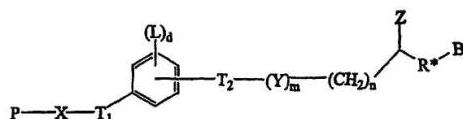


де всі змінні є такими, як визначено вище, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B, або її попереднику; R** є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R" або R"' з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B', або її попереднику; і B та B' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником. У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули VI та біологічно активної сполуки або її попередника.

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XVI:

Формула XVI:

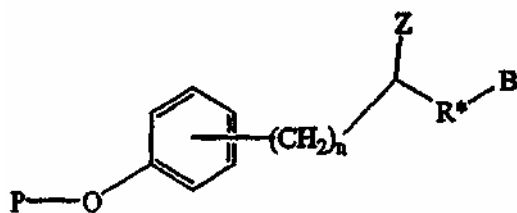


де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули VII та біологічно активної сполуки або її попередника.

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XVII:

Формула XVII:

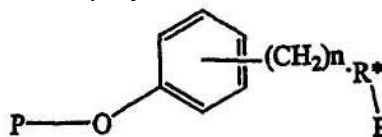


де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули VIII та біологічно активну сполуку або її попередник.

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XVIII:

Формула XVIII:

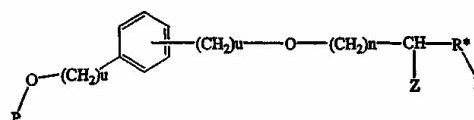


де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули IX та біологічно активної сполуки або її попередника.

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XIX:

Формула XIX:

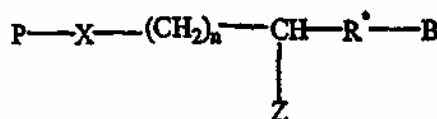


де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому аспекті винахід стосується композиції, яка включає продукт реакції сполуки Формули X та біологічно активної сполуки або її попередника.

В одному варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XXII:

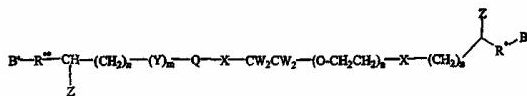
Формула XXII:



де всі змінні є такими, як визначено вище, R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці або її попереднику; і B є біологічно активною сполукою або її попередником.

В іншому варіанті втілення композиція має структуру згідно з Формулою XXIV:

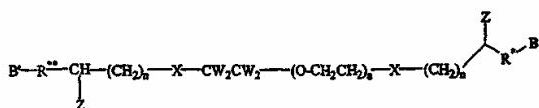
Формула XXIV:



де всі змінні є такими, як визначено вище, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом. R* є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B, або її попереднику, R** є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції R" з реактивним компонентом у біологічно активній сполуці, B', або її попереднику; і B та B' незалежно є біологічно активною сполукою або її попередником. У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

В інших варіантах втілення композиція має структуру згідно з Формулою XXV:

Формула XXV:

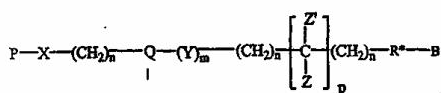


де всі змінні є такими, як визначено у попередніх пунктах, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними. В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, прийнятливий до вірусної інфекції, який включає введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XIV:

Формула XIV:



де P є поліалкіленгліколевим полімером;

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або

незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

кожен з R', Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є з'єднувальним компонентом;

B є біологічно активною сполукою або її попередником;

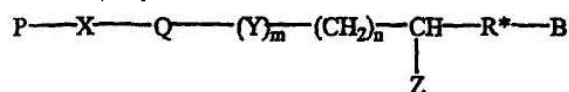
m є 0 або 1;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5;

p є 1, 2 або 3

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, прийнятливий до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XIVa:

Формула XIVa:



де P є поліалкіленгліколевим полімером, m є 0 або 1; i n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; і Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату,

естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінаду, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінаду, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і B є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

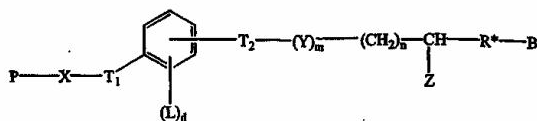
В одному варіанті втілення B є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, цей інтерферон може бути інтерфероном-бета-1а.

В інших варіантах втілення композиція також включає біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

У різних варіантах втілення вірусною інфекцією, яка вимагає лікування, є хронічний гепатит С.

У додатковому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливо до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XV:

Формула XV:



де P є поліалкіленгліколевим полімером; m є 0 або 1; d є 0 або цілим числом від 1 до 4; n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'.

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінаду, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінаду, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

Кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінаду, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідно, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію;

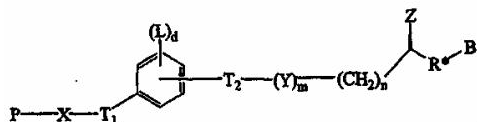
R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і B є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

У різних варіантах втілення В є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, в одному варіанті втілення, В є інтерфероном-бета-1а.

В іншому варіанті втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. В інших варіантах втілення антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803. Крім того, вірусна інфекція може бути хронічним гепатитом С.

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливо до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XVI:

Формула XVI



де Р є поліалкіленгліколевим полімером; m є 0 або 1; d є 0 або цілим числом від 1 до 4; n є 0 або цілим числом від 1 до 5; X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; i кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

Кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і В є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

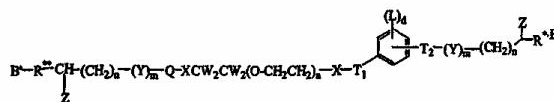
У різних варіантах втілення В є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, В може бути інтерфероном-бета-1а.

В інших варіантах втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїновокислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В іншому варіанті втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливо до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XX:

Формула XX:



де m є 0 або 1; d є 0 або цілим числом від 1 до 4; a є цілим числом від 4 до 10000; i n є 0 або цілим числом від 1 до 5.

Кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; i кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

Кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка

складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

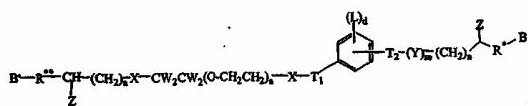
У різних варіантах втілення B є біологічно активним пептидом, таким, як інтерферон. Наприклад, в одному варіанті втілення B є інтерфероном-бета-1а.

В інших варіантах втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В іншому варіанті втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливо до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXI:

Формула XXI:



де m є 0 або 1; d є 0 або цілим числом від 1 до 4; a є цілим числом від 4 до 10000; кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою; і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом.

Кожен L незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁

до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченою або ненасиченою циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксиду, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амід, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамід, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R" з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R", відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними.

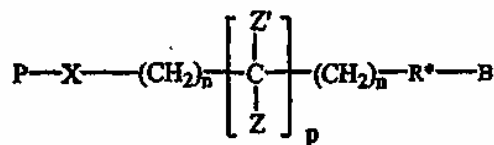
У різних варіантах втілення B є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, B може бути інтерфероном-бета-1а.

В іншому варіанті втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В іншому варіанті втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливо до вірусної інфекції, який включає введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXII:

Формула XXII:



де

P є поліалкіленгліколевим полімером;

X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR';

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

кожен з Z та Z' незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо за умови, що принаймні один з Z або Z' не є воднем;

R* є з'єднувальним компонентом;

B є біологічно активною молекулою.

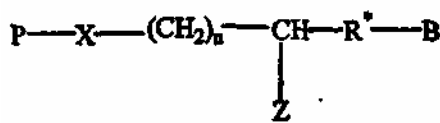
m є 0 або 1;

кожен n є 0 або цілим числом від 1 до 5; i

p є 1, 2 або 3.

У ще одному аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливий до вірусної інфекції, який включає введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXIIa:

Формула XXIIa:



де P є поліалкіленгліколевим полімером, m є 0 або 1; n є 0 або цілим числом від 1 до 5; X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'; i

R' є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфіна, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфаміду, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо.

R* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з біологічно активною сполукою або її попередником, і B є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R.

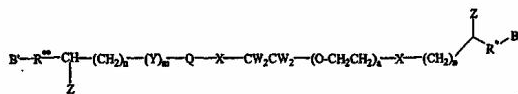
У різних варіантах втілення B є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, B може бути інтерфероном-бета-1a.

В іншому варіанті втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, ФТС, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В іншому варіанті втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом C.

У ще одному аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливий до вірусної інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXIV:

Формула XXIV:



де $m \in 0$ або 1 ; a є цілим числом від 4 до 10000 ; кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5 ; кожен з X та Y незалежно є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ; кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою; i кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом.

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідю, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтію.

R^* та R^{**} незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R'' з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R'' , відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R^* та R^{**} є однаковими. В інших варіантах втілення R^* та R^{**} є різними.

У різних варіантах втілення B є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, B може бути інтерфероном-бета-1а.

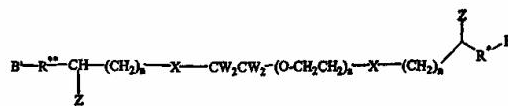
В інших варіантах втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В інших варіантах втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

У додатковому аспекті винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, сприйнятливого до вірусної

інфекції, шляхом введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка має структуру згідно з Формулою XXV:

Формула XXV:



де кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом; a є цілим числом від 4 до 10000 ; кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5 ; X є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' ; i кожен Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою.

R^* та R^{**} незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R'' з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R'' , відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R^* та R^{**} є однаковими. В інших варіантах втілення R^* та R^{**} є різними.

У різних варіантах втілення B є біологічно активним пептидом, таким як інтерферон. Наприклад, B може бути інтерфероном-бета-1а.

В іншому варіанті втілення композиція також містить біологічно активний агент, вибраний з групи, яка складається з низькомолекулярних антивірусних засобів, нуклеїнових кислотних антивірусних засобів та пептидних антивірусних засобів. Наприклад, антивірусний засіб може бути вибрано з групи, яка складається з рибавіріну, левовіріну, ЗТС, FTC, MB686, зидовудину, ацикловіру, ганцикловіру, віраміду, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

В інших варіантах втілення вірусна інфекція є хронічним гепатитом С.

Даний винахід також стосується способу лікування пацієнта з ознаками інфекції гепатиту С шляхом введення пацієнтові комбінації будь-якої з композицій винаходу та антивірусного засобу. У різних варіантах втілення композицію та антивірусний засіб вводять одночасно, послідовно або попеременно.

В одному варіанті втілення антивірусним засобом є рибавірин.

Якщо немає іншого визначення, усі вжиті авторами технічні та наукові терміни мають значення, загальноприйняті серед спеціалістів у галузі, до якої належить цей винахід. Хоча при практичному втіленні або випробуванні даного винаходу застосовують способи та матеріали, подібні або рівноцінні описаним авторами, прийнятні способи та матеріали описано нижче. Усі згадані авторами публікації, патентні заявки, патенти та інші посилання включено шляхом посилання в їх повному обсязі. У разі протиріччя

даний опис, включаючи визначення, має пріоритет. Крім того, матеріали, способи та приклади вказано лише для пояснення, і вони не обмежувальними.

Інші особливості та переваги винаходу стануть зрозумілими по ознайомленню з представленими нижче детальним описом та формулою винаходу.

Даний винахід далі пояснюється за допомогою опису з посиланням на таблиці, серед яких:

Фіг.1 є результатом відновного SDS-PAGE гелевого електрофорезу, на якому показано чистоту немодифікованого IFN- β -1a та 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a: Ряд А: маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа і 18кДа, відповідно); Ряд В: 4мкг немодифікованого IFN- β -1a; Ряд С: 4мкг 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a.

Фіг.2 показує осцилограми хроматографії з виключенням за розміром немодифікованого IFN- β -1a та 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a: Фрагмент А: стандарти молекулярної маси; Фрагмент В: 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікований IFN- β -1a; Фрагмент С: немодифікований IFN- β -1a.

Фіг.3 показує результати trace-хроматографії з виключенням за розміром 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-О-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a.

Фіг.4 є результатом відновного SDS-PAGE гелевого електрофорезу, на якому показано чистоту немодифікованого IFN- β -1a та 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a: Ряд А: 2,5мкг 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a; Ряд В: 2,5мкг немодифікованого IFN- β -1a; Ряд С: маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа та 18кДа, відповідно).

Фіг.5 показує осцилограми хроматографії з виключенням за розміром 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a; Фрагмент А: стандарти молекулярної маси; Фрагмент В: 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікований IFN- β -1a.

Фіг.6 є результатом відновного SDS-PAGE гелевого електрофорезу, на якому показано стійкість 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a: Ряд А: маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа, 18кДа, and 15кДа, відповідно); Ряди В, С, D та Е: 2мкг 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a, взятого з аналізу на 0, 2, 5 та 7-й дні відповідно.

Фігури 7А-В показують антивірусну активність різних пегільованих IFN- β -1a зразків людини залежно від концентрації білка: Фіг.7А: немодифікований IFN- β -1a (O), 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a (\square), 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-О-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a (Δ) та 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-О-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a (\diamond). Фіг.7В: немодифікований IFN- β -1a (O), 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a (\square), 20кДа mPEG-O-р-

фенілпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a (D) і 20кДа mPEG-O-м-фенілацетальдегід-модифікованого IFN- β -1a (\diamond).

Фігури 8 А-В є графіками, на яких показано фармакокінетику немодифікованих та різних пегільованих зразків людського IFN- β -1a: Фіг.8А: немодифікований IFN- β -1a (верхній графік) і IFN- β -1a, модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегідом (нижній графік); Фіг. 8В: IFN- β -1a, модифікований 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-О-2-метилпропіональдегідом (верхній графік) та 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегідом (нижній графік).

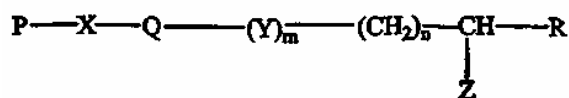
Фігури 9 А-В є графіками, які показують фармакокінетику немодифікованих та різних пегільованих зразків людського IFN- β -1a: Фіг.9А: немодифікований IFN- β -1a (верхній графік) і IFN- β -1a, модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегідом (нижній графік); Фіг.9В: IFN- β -1a, модифікований 20кДа mPEG-O-м-фенілацетальдегідом (верхній графік) та 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-О-2-метилпропіональдегідом (нижній графік).

Фіг.10 є гістограмою з порівнянням одноразового введення 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a зі щоденним введенням немодифікованого IFN- β -1a щодо зниження кількості радіально орієнтованих нових судин у мишей без вилочкової залози, які є носіями клітин злоякісної меланоми людини SK-MEL-1: одноразова доза контрольного носія лише у 1-й день (стовпчик А); 1MU (5мкг) немодифікованого IFN- β -1a щодня на 1-9 дні включно (стовпчик В); одноразова доза 1MU (10мкг) 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід-модифікованого IFN- β -1a лише у 1-й день (стовпчик С); і контрольний носій щодня на 1-9 дні включно (стовпчик D).

Винахід стосується сполук та способів, які застосовують у лікуванні різних хвороб та порушень. Як детальніше описано нижче, до таких хвороб та порушень належать, зокрема, ті, які є чутливими до застосування інтерференової терапії, включаючи, крім інших, вірусні інфекції, такі як інфекції гепатиту та аутоімунні захворювання, такі як розсіяний склероз.

До сполук винаходу належать нові активовані поліалкіленгліколеві сполуки згідно з Формулою I:

Формула I:



де Р є водорозчинним полімером, таким як поліалкіленгліколевий полімер. Необмежувальний перелік таких полімерів включає інші поліалкіленоксидні гомополімери, такі як поліпропіленгліколи, поліоксіетиленовані поліолі, їх співполімери та їх блок-співполімери. Іншими прикладами придатних водорозчинних і непептидних полімерних основних ланцюгів є полі(оксидетилований поліол), полі(олефіновий спирт), полі(вінілпіролідон), полі(гідроксипропілметакриламід), полі(α -

гідроксикислота), полі(вініловий спирт), поліфосфазен, поліоксазолін, полі(N-акрилоїлморфолін) та співполімери, тримери та їх суміші. В одному варіанті втілення полімерний основний ланцюг є полі(етиленгліколем) або монометоксиполіетиленгліколем (mPEG), що має середню молекулярну масу від приблизно 200Да до приблизно 400000Да. Слід розуміти, що інші споріднені полімери також є придатними для практичного застосування цього винаходу, і що вживання терміну PEG або полі(етиленгліколь) у цьому відношенні є включним, а не виключним. Термін PEG включає полі(етиленгліколь) у будь-яких його формах, включаючи алкокси-PEG, дифункціональний PEG, багатоланцюговий PEG, роздвоєний PEG, розгалужений PEG, незавершений PEG або PEG зі зв'язками, що розпадаються.

У класі сполук, представлених Формулою I, існує від нуля до п'яти метиленових груп між Y та Z-вмісним вулицем (тобто, n є нулем або цілим числом від одного до п'яти), і m дорівнює нулеві або одиниці, тобто, Y є присутнім або відсутнім.

X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'. У деяких варіантах втілення X та Y є киснем.

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, араклілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, сульфамойлом, сульфонатом, силілом, етером або алкілтіо.

Z замісник є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, араклілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом,

іміно, сульфамойлом, сульфонатом, силілом, етером або алкілтіо.

Якщо X або Y є NR', R' може бути воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, араклілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, сульфамойлом, сульфонатом, силілом, етером або алкілтіо.

R є реактивною функціональною групою, тобто, активуючим компонентом, здатним реагувати для утворення з'єднання або зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником. Таким чином, R представляє "активуючу групу" активованих поліалкіленгліколевих сполук (PGC), представлених Формулою I. R може бути, наприклад, карбоною кислотою, естером, альдегідом, альдегід гідратом, ацеталем, гідрокси, захищеним гідрокси, карбонатом, алкенілом, акрилатом, метакрилатом, акриламідом, заміщеним або незаміщеним тіолом, галогеном, заміщеним або незаміщеним аміном, захищеним аміном, гідразином, захищеним гідразином, сукцинімідилем, ізоціанатом, ізотіоціанатом, дитіопіридином, вінілпіридином, йодоацетамідом, епоксидом, гідроксисукцинімідилем, азолом, малеїмідом, сульфоном, алілом, вінілсульфоном, трезилом, сульфо-N-сукцинімідилем, діоном, мезилом, тозилем або гліоксалом. У конкретних варіантах втілення R альдегід гідратом.

Конкретними прикладами R з літератури є N-сукцинімідилкарбонат [див., наприклад, патенти США №№ 5,281,698, 5,468,478], амін [див., наприклад, Buckmann et al., Makromol. Chem. 182:1379 (1981), Zaplisky et al., Ew. Polym. J. 19:1177 (1983)], гідразин [див., наприклад, Andresz et al., Makromol. Chem. 179:301 (1978)], сукцинімідилпропіонат та сукцинімідилбутаноат [див., наприклад, Olson et al., Poly (ethylene glycol) Chemistry & Biological Applications, pp.170-181, Harris & Zaplisky Eds., ACS, Washington, DC, 1997; див. також патент США №5,672,662], сукцинімідилсукцинат [див., наприклад, Abuchowski et al., Cancer Biochem. Biophys. 7:175 (1984) та Joppich et al., Macromol. Chem. 180:1381(1979)], сукцинімідилловий естер [див., наприклад, патент США № 4,670,417], бензотриазолкарбонат [див., наприклад, Патент США №5 5,650,234], гліцидиловий етер [див.,

наприклад, Pitha et al., Eur. J. Biochem. 94:11(1979), Elling et al., Biotech. Appl. Biochem. 13:354 (1991)], оксикарбонілімідазол [див., наприклад, Beauchamp, et al., Anal. Biochem. 131:25 (1983). Tondelli et. al. J. Контрольованого вивільнення 1:251 (1985)], р-нітрофенілкарбонат [див., наприклад, Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotech., 11:141 (1985); та Sartore et al., Appl. Biochem. Biotech. 27:45 10 (1991)], альдегід [див., наприклад, Harris et al., J. Polym. Sci. Chem. Ed. 22:341 (1984), патент США № 5,824,784, патент США 5,252,714], малеїмід [див., наприклад, Goodson et al., Bio/Technology 8:343 (1990), Romani et al., Chemistry of Peptides and Proteins 2:29 (1984)] та [Kogan, Synthetic Comm. 22:2417 (1992)], ортопіридилдисульфід [див., наприклад, Woghiren, et al., Bioconj. Chem. 4:314 (1993)], акрилол [див., наприклад, Sawhney 15 et al., Macromolecules, 26:581 (1993)], вінілсульфон [див., наприклад, патент США № 5,900,461]. Крім того, дві молекули полімеру згідно з цим винаходом також можуть бути з'єднаними з амінокислотою лізином для утворення двозаміщеного лізину, який у цьому разі може бути додатково активований N-гідроксисукцинімідом для утворення активного N-сукцинімідилового компонента [див., наприклад, патент США № 5,932,462].

Терміни "функціональна група", "активний компонент", "активна група", "активуєча група", "активуєчий компонент", "реактивний сайт", "хімічно реактивна група" та "хімічно реактивний компонент" вживаються спеціалістами у галузі та авторами для позначення окремих частин або одиниць молекули, що піддаються визначенню. Терміни є майже синонімічними у галузі хімії і вживаються авторами для позначення частин молекул, які мають характерну хімічну активність і зазвичай вступають у реакцію з іншими молекулами. Термін "активний", вжитий по відношенню до функціональних груп, охоплює функціональні групи, які легко реагують з електрофільними або нуклеофільними групами на інших молекулах, на відміну від груп, які вимагають сильних каталізаторів або умов реакції, які дуже важко забезпечити. Наприклад, як стане зрозуміло спеціалістам, термін "активний естер" охоплює естери, які легко реагують з нуклеофільними групами, такими як аміни. Зазвичай активний естер реагує з аміном у водному середовищі за хвилини, тоді як деякі естери, такі як метиловий або етиловий естери, вимагають сильного каталізатора для реакції з нуклеофільною групою.

У сполуках винаходу, як визначено вище, функціональна група R стає з'єднувальним компонентом, R*, після реакції з біологічно активною молекулою для утворення з'єднання або зв'язку між активованою поліалкіленгліколевою сполукою (PGC) та біологічно активною сполукою. Таким чином, В є біологічно активною сполукою після кон'югації з PGC, і R* є компонентом, утвореним шляхом реакції R на активованій PGC з однією або кількома реактивними функціональними групами у біологічно активній сполуці, В, таким чином, щоб в результаті

утворювався єдиний ковалентний зв'язок між PGC та біологічно активною сполукою. В оптимальному варіанті R* є компонентом, утвореним шляхом реакції R на активованій PGC з єдиною реактивною функціональною групою у біологічно активній сполуці, таким чином, щоб в результаті утворювалося ковалентний зв'язок між активованою поліалкіленгліколевою сполукою (PGC) та біологічно активною сполукою.

Біологічно активна сполука або її попередник (В) в оптимальному варіанті не зазнає впливу від присутності PGC. Крім того, В або у природному стані має функціональну групу, здатну реагувати і утворювати з'єднання з активованою PGC, або зазнає модифікації для того, щоб містити таку реактивну групу.

У даному разі попередник В є неактивною або менш активною формою В, яка змінюється на активну або більш активну форму, відповідно, після контакту з фізіологічним середовищем, тобто, введення суб'єктові. Такі зміни можуть бути конформаційними або структурними змінами, включаючи, крім іншого, зміну з захищеної форми на незахищену форму В. У даному разі така зміна не включає вивільнення кон'югованих PGC згідно з цим винаходом.

Як стане зрозуміло спеціалістам, термін "захищений" стосується присутності захисної групи або компонента, що перешкоджає реакції хімічно реактивної функціональної групи за певних умов реакції. Захисні групи можуть бути різними, залежно від типу хімічно реактивної групи, яка захищається. Наприклад, якщо хімічно реактивна група є аміном або гідразином, то захисна група може бути вибрана з групи трет-бутилоксикарбонілу (t-Вос) та 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc). Якщо хімічно реактивна група є тіолом, то захисна група може бути ортопіридилдисульфідом. Якщо хімічно реактивна група є карбоною кислотою, такою як бутанова або пропіонова кислота, або гідроксильною групою, то захисна група може бути бензильною або алкільною групою, такою як метил або етил. У винаході можуть бути застосовані й інші відомі спеціалістам захисні групи.

Терміни "з'єднувальний компонент", "з'єднання" або "лінкер" вжито авторами для позначення компонентів та зв'язків, які утворюються в результаті хімічної реакції і зазвичай є ковалентними зв'язками. Таким чином, з'єднання, представлене зв'язком R*-В у вищезгаданих формулах, є результатом реакції між активованим компонентом, R, у PGC з біологічно активною сполукою, тобто, В'. R* є з'єднувальним компонентом, утвореним із R після реакції з В', і В є біологічно активною сполукою, кон'югованою з PGC шляхом реакції функціональної групи у В' з R.

Вжитий авторами термін "біологічно активна сполука" стосується сполук, які виявляють одну або кілька біологічних реакцій або дій при введенні суб'єктові і містять реактивні групи, які містять реактивні компоненти, здатні реагувати і кон'югувати з принаймні однією активованою PGC згідно з винаходом. Вжиті авторами терміни

"біологічно активна молекула", "біологічно активний компонент" або "біологічно активний агент" означають будь-яку речовину, яка може впливати на будь-які фізичні або біохімічні властивості будь-якого суб'єкта, включаючи, крім інших, віруси, бактерії, грибки, рослини, тварин та людей. Зокрема, у даному разі до біологічно активних молекул належать будь-які речовини, призначені для діагностики, терапії, послаблення, лікування або профілактики хвороби у людей або інших тварин, або поліпшення фізичного або розумового стану людей або тварин.

Прикладами біологічно активних молекул є, крім інших, пептиди, аналоги пептидів, білки, ферменти, малі молекули, барвники, ліпіди, нуклеозиди, олігонуклеотиди, аналоги олігонуклеотидів, цукри, олігосахариди, клітини, віруси, ліпосоми, мікрочастинки, поверхні та міцели.

До класів біологічно активних агентів, придатних для застосування згідно з винаходом, належать, крім інших, хемокіни, лімфокіни, антитіла, розчинні рецептори, протипухлинні засоби, заспокійливі засоби, гормони, фактори росту, антибіотики, фунгіциди, фунгістатичні засоби, антивірусні засоби, стероїдні засоби, антимікробні засоби, герміцидні засоби, жарознижувальні засоби, антидіабетичні засоби, бронхорозширювачі, протидіарейні засоби, розширювачі коронарних судин, глікозиди, спазмолітичні засоби, антигіпертонічні засоби, антидепресанти, заспокійливі засоби, інші психотерапевтичні засоби, кортикостероїди, анальгетики, контрацептиви, нестероїдні протизапальні ліки, засоби зниження рівня глюкози у крові, засоби зниження холестерину, протисудомні засоби, інші протиепілептичні засоби, імуномодулятори, антихолінергічні засоби, симпатолітичні засоби, симпатоміметики, судинорозширювачі, антикоагулянтні засоби, антиаритмічні засоби, простагландини, які мають різну фармакологічну дію, діуретики, снодійні засоби, антигістамінні засоби, протипухлинні засоби, онколітичні засоби, антиандрогени, протималарійні засоби, протилепрозні засоби та різні інші типи ліків. Див. [публікації Goodman and Gilman's The Basis of Therapeutics (Ninth Edition, Pergamon Press, Inc., USA, 1996) та The Merck Index (Thirteenth Edition, Merck & Co., Inc., USA, 2001)], кожна з яких є включеною авторами шляхом посилання.

До біологічно активних сполук належить будь-яка сполука, яка виявляє біологічну реакцію у її наявній формі, або будь-яка сполука, що виявляє біологічну реакцію в результаті хімічного перетворення її структури з її наявної форми. Наприклад, до біологічно активних сполук належить будь-яка сполука, яка містить захисну групу, яка при розщепленні в результаті дає сполуку, яка виявляє біологічну реакцію. Таке розщеплення може бути результатом, наприклад, *in vivo* реакції сполуки з ендogenous ферментами або реакції сполуки перед введенням, включаючи її реакцію з активованими PGC згідно з цим винаходом. Наприклад, до біологічно активних

сполук також належить будь-яка сполука, яка зазнає стереотрансформації, *in vivo* або *ex vivo*, для утворення сполуки, що виявляє біологічну реакцію або дію.

Біологічно активні сполуки зазвичай містять кілька реактивних сайтів, у яких можливим є ковалентний зв'язок активованої PGC. Наприклад, амінні групи можуть бути піддані ацилюванню, сульфгідрильні групи можуть бути піддані реакції приєднання та алкілювання, карбонільні та карбоксильні групи можуть бути піддані ацилюванню, а альдегідні та гідроксильні групи можуть бути піддані амінуванню та відновному амінуванню. Одна або кілька з цих реакцій можуть бути застосовані для одержання поліалкіленгліколь-модифікованих біологічно активних сполук винаходу. Крім того, біологічно активні сполуки можуть бути модифіковані для утворення реактивних компонентів у сполуці, які сприяють таким реакціям, а отже, кон'югації з активованою PGC.

Спеціалістам стануть зрозумілими численні механізми реакцій, які можуть бути застосовані для забезпечення кон'югації активованої PGC з біологічно активною сполукою. Наприклад, якщо активуючий компонент, R, є гідразиновою групою, він може бути ковалентно зв'язаним із сульфгідрильним, цукровим та карбонільним компонентами у біологічно активних сполуках (після піддавання цих компонентів окисленню для одержання альдегідів). Реакція гідразиноактивуючих компонентів (R) з альдегідами у біологічно активних сполуках (B') створює гідразонове з'єднання (R*-B). Якщо R є малеїмідною групою, вона може бути піддана реакції з сульфгідрильною групою для створення стійкого тіоетерного з'єднання. Якщо сульфгідрили не є присутніми у біологічно активній сполуці, вони можуть бути утворені через відновлення дисульфідів або через тіолування 2-імінотіолоном або SATA. Якщо R є імідоестером, він може реагувати з первинними амінами у B' для створення імідоамідного з'єднання. Кон'югацію імідоестеру зазвичай здійснюють при pH від 8,5 до 9,0. При з'єднанні активованих PGC з біологічно активними білками імідоестери забезпечують перевагу над R групами, оскільки вони не впливають на загальний заряд білка. Вони мають позитивний заряд при фізіологічному рівні pH, як і первинні аміни, які вони заміщують. Імідоестерні реакції здійснюють при температурі між 0°C та кімнатною температурою (наприклад, при 4°C), або при підвищених температурах у безводних умовах. Якщо R є NHS-естером, він насамперед спрямовується на первинні аміни. Доступні α -аміногрупи, наприклад, ті, що є наявними на N-кінцях пептидів та білків, реагують з NHS-естерами для утворення ковалентного амідного зв'язку.

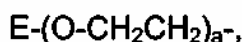
У деяких варіантах втілення R*-B є гідролітично стійким з'єднанням. Гідролітично стійке з'єднання означає, що з'єднання має значну стійкість у воді і не реагує з водою при застосовуваних рівнях pH, тобто, з'єднання є стійким за фізіологічних умов протягом тривалого

періоду часу, можливо, навіть необмеженого. В інших варіантах втілення R^*-B є гідролітично нестійкими або з'єднаннями, або такими, що розпадаються. Гідролітично нестійке з'єднання означає, що з'єднання розпадається у воді або у водних розчинах, включаючи наприклад, кров. Ферментативно нестійкі зв'язки також означають, що з'єднання може розпадатися під дією одного або кількох ферментів.

Спеціалістам стане зрозуміло, що поліалкілен та споріднені з ним полімери можуть включати зв'язки, що розпадаються, в основному ланцюгу полімеру або у лінкерній групі між основним ланцюгом полімеру та однією або кількома кінцевими функціональними групами молекули PGC. Наприклад, естерні зв'язки, утворені шляхом реакції, наприклад, PGC карбонових кислот або активованих PGC карбонових кислот зі спиртовими групами на біологічно активній сполуці зазвичай гідролізуються за фізіологічних умов для вивільнення агента. До інших зв'язків, які гідролітично розпадаються, належать карбонатні зв'язки; імінні зв'язки, утворені в результаті реакції аміну та альдегіду [див., наприклад, Ouchi et al., Polymer Preprints, 38(1):582-3 (1997)]; фосфатно-естерні зв'язки, утворені шляхом реакції спирту з фосфатною групою; ацеталеві зв'язки, які є продуктом реакції альдегіду та спирту; ортоестерні зв'язки які є продуктом реакції формату та спирту; пептидні зв'язки, утворені аміногрупою, наприклад, на кінці PGC, та карбоксильною групою пептиду; і олігонуклеотидні зв'язки, утворені фосфорамідитною групою, наприклад, на кінці полімеру, та 5' гідроксильною групою олігонуклеотиду.

Поліалкіленгліколь, P , може бути поліетиленгліколем, який має структуру Формули II:

Формула II:



де a є цілим числом від 4 до 10000, і E є воднем або лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою, міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником.

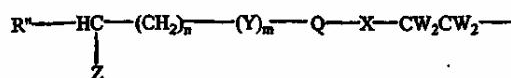
Таким чином, якщо E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули I та біологічно активною сполукою або її попередником, E може бути карбоною кислотою, естером, альдегідом, альдегід гідратом, ацеталем, гідрокси, захищеним гідрокси, карбонатом, алкенілом, акрилатом, метакрилатом, акриламідом, заміщеним або незаміщеним тіолом, галогеном, заміщеним або незаміщеним аміном, захищеним аміном, гідразиним, захищеним гідразиним, сукцинімідом, ізоціанатом, ізотіоціанатом, дитіопіридином, вінілпіридином, йодоацетамідом, епоксидом, гідроксисукцинімідом, азолом, малеїмідом, сульфеном, алілом, вінілсульфеном, трезилом, сульфо-N-сукцинімідом, діоном, мезилом,

тозилом або гліоксалом. Слід розуміти, що E має бути сумісним з R , таким чином, щоб не відбувалася реакція між E та R .

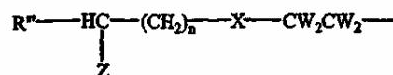
Під "міткою, що піддається виявленню", слід розуміти будь-яку мітку, яку можна виявити. Необмежувальними прикладами є радіоактивні ізотопи, флуоресцентні компоненти, фосфоресцентні компоненти, хемілюмінесцентні компоненти та квантові точки. Іншими мітками, що піддаються виявленню, є біотин, цистеїн, пістидин, гемаглютинін, тус або flag tag.

У деяких варіантах втілення E має структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV



Кожен з Q , X , Y , Z , m та n є такими, як визначено вище, і кожен W незалежно є воднем або від C_1 до C_7 алкілом.

У цьому класі сполук R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником; і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

R'' та R''' можуть бути вибрані з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідом, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідом, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідом, сульфоно, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу або гліоксалу. Слід розуміти, що R'' та R''' має бути сумісним з R , таким чином, щоб не відбувалася реакція з R .

У даному разі R'' та R''' , після кон'югації з біологічно активною сполукою або її попередником, утворюють з'єднувальні компоненти, як визначено вище. Таким чином, R'' є з'єднувальним компонентом, утвореним шляхом реакції групи R'' або R''' на активній PGC з реактивною функціональною групою у біологічно активній сполуці, таким чином, щоб в результаті утворювався ковалентний зв'язок між PGC та біологічно активною сполукою. R та R'' або R''' можуть бути однаковими компонентами або різними компонентами, і біологічно активні сполуки, зв'язані з кожним із них, можуть бути однаковими або різними.

Вжитий авторами термін "алкіл" стосується радикала насичених аліфатичних груп, включаючи лінійні алкільні групи, розгалужені алкільні групи, циклоалкільні (аліциклічні) групи, алкіл-заміщені циклоалкільні групи та циклоалкіл-заміщені алкільні групи. В оптимальних варіантах втілення лінійний або розгалужений алкіл має 30 або менше атомів вуглецю в його основному ланцюгу (наприклад, C₁-C₃₀ для лінійного ланцюга, C₃-C₃₀ для розгалуженого ланцюга), краще - 20 або менше. Подібним чином оптимальні циклоалкіли мають від 3 до 10 атомів вуглецю у їхній кільцевій структурі, краще - 5, 6 або 7 атомів вуглецю у кільцевій структурі.

Крім того, термін "алкіл" (або "нижчий алкіл") охоплює і "незаміщені алкіли", і "заміщені алкіли", останні з яких є алкільними компонентами, які мають замісники, що заміщують водень на одному або кількох атомах вуглецю вуглеводневого основного ланцюга. До таких замісників можуть належати, наприклад, галоген, гідроксил, карбоніл (такий як карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (такий як тіоестер, тіоацетат або тіоформат), алкоксил, фосфорил, фосфонат, фосфінат, аміно, амід, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфоамід, сульфоамід, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл, або ароматичний або гетероароматичний компонент. Спеціалістам стане зрозуміло, що компоненти, заміщені на вуглеводневому ланцюгу, у відповідному разі самі можуть бути заміщеними. Наприклад, до замісників заміщеного алкілу можуть належати заміщені та незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амід, фосфору (включаючи фосфонат та фосфінат), сульфонілу (включаючи сульфат, сульфоамід, сульфоамід та сульфонат) та силілові групи, а також етери, алкілтіо, карбоніли (включаючи кетони, альдегіди, карбоксилати та естери), -CF₃, -CN і т. ін. Циклоалкіли також можуть бути заміщені алкілами, алкенілами, алкокси, алкілтіо, аміноалкілами, карбоніл-заміщеними алкілами, -CF₃, -CN, і т. ін.

Вжитий авторами термін "аралкіл" стосується алкільної групи, заміщеної арильною групою (наприклад, ароматичною або гетероароматичною групою). Прикладами аралкільних груп, крім інших, є бензил загальної формули (CH₂)_nPh, де Ph є фенілом або заміщеним фенілом, і n є 1, 2 або 3.

Терміни "алкеніл" та "алкініл" стосуються ненасичених аліфатичних груп, аналогічних за довжиною і можливих замісників описаних вище алкілів, але таких, що містять принаймні один подвійний або потрійний зв'язок, відповідно.

Якщо не вказано іншої кількості атомів вуглецю, вжитий авторами термін "нижчий алкіл" означає алкільну групу, як визначено вище, але таку, що має від одного до десяти атомів вуглецю, краще - від одного до шести атомів вуглецю у структурі її основного ланцюга. Подібним чином, "нижчий алкеніл" та "нижчий алкініл" мають приблизно однакову довжину ланцюга. Оптимальними алкільними групами є нижчі алкіли. В оптимальних варіантах втілення замісник, вказаний авторами як алкіл, є нижчим алкілом.

Вжитий авторами термін "арил" включає 5-, 6- та 7-членні однокільцеві ароматичні групи, які можуть включати від нуля до чотирьох гетероатомів, наприклад, бензол, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, триазол, піразол, піридин, піразин, піридазин та піримідин і т. ін. Арильні групи, які мають гетероатоми у кільцевій структурі, також можуть називатися "арильними гетероциклами" або "гетероароматичними сполуками". Ароматичне кільце може бути заміщене в одній або кількох позиціях замісниками, які описано вище, наприклад, галогеном, азидом, алкілом, аралкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гідроксилом, алкоксилом, аміно, нітро, сульфгідрилом, іміно, амід, фосфонатом, фосфінатом, карбонілом, карбоксилом, силілом, етером, алкілтіо, сульфонілом, сульфоамідом, кетоном, альдегідом, естером, гетероциклілом, ароматичними або гетероароматичними компонентами, -CF₃, -CN або іншими подібними замісниками. Термін "арил" також охоплює поліциклічні кільцеві системи, які мають два або більше циклічних кілець, у яких два або більше атомів вуглецю є спільними для двох суміжних кілець (кільця є "злитими кільцями"), причому принаймні одне з кілець є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами та/або гетероциклілами.

Терміни орто, мета та пара стосуються 1,2-, 1,3- та 1,4-двозаміщених бензолів, відповідно. Наприклад, назви 1,2-диметилбензол та орто-диметилбензол є синонімами.

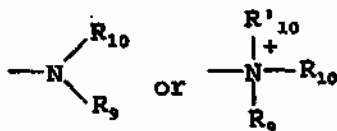
Терміни "гетероцикліл" або "гетероциклічна група" стосуються 3-10-члених кільцевих структур, краще - 3-7-члених кілець, кільцеві структури яких включають від одного до чотирьох гетероатомів. Гетероцикли також можуть бути поліциклами. До гетероциклічних груп належать, наприклад, тіофен, тіантрен, фуран, піран, ізобензофуран, хромен, ксантен, феноксатин, пірол, імідазол, піразол, ізотіазол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індолізин, ізоіндол, індол, індазол, пурин, хінолізин, ізохінолін, хінолін, цинолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, піримідин, фенантролін, phenazine, фенарсазин, фенотіазин, фуразан, феноксазин, піролідин, оксолан, тіолан, оксазол, піперидин, піперазин, морфолін, лактони, лактами, такі як азетидинони та піролідинони, сультами, сультонами і т. ін. Гетероциклічне кільце може бути заміщене в одній або кількох позиціях замісниками, описаними вище, такими як, наприклад, галоген, алкіл, аралкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гідроксил, аміно, нітро, сульфгідрил, іміно, амід, фосфонат, фосфінат, карбоніл, карбоксил, силіл, етер, алкілтіо, сульфоніл, кетон, альдегід, естер, гетероцикліл, ароматичний або гетероароматичний компонент, -CF₃, -CN, або інші подібні замісники.

Вжитий авторами термін "карбоцикл" стосується ароматичного або неароматичного кільця, в якому кожен атом кільця є атомом вуглецю.

До гетероциклів та карбоциклів належать злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури.

Вжитий авторами термін "нітро" означає $-\text{NO}_2$; термін "галоген" означає $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ або $-\text{I}$; термін "сульфгідрил" означає $-\text{SH}$; термін "гідроксил" означає $-\text{OH}$; і термін "сульфоніл" означає $-\text{SO}_2-$.

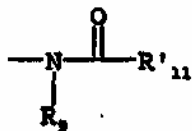
Терміни "амін" та "аміно" є відомими спеціалістам і стосуються як незаміщених, так і заміщених амінів, тобто, компонента, який може бути представлений загальною формулою:



де R_9 , R_{10} та R'_{10} кожен незалежно представляють водень, алкіл, алкеніл, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_8$, або R_9 та R_{10} , взяті разом з атомом N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероцикл, який має від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі; R_8 представляє арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл або поліцикл; і m є нулем або цілим числом від 1 до 8.

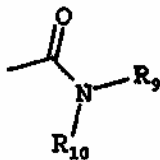
Вжитий авторами термін "алкіламін" означає аміну групу, як визначено вище, яка має приєднаний до неї заміщений або незаміщений алкіл, тобто, принаймні один з R_9 та R_{10} є алкільною групою.

Термін "ациламіно" є прийнятим серед спеціалістів і стосується компонента, який може бути представлений загальною формулою:



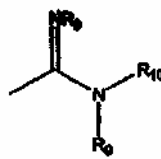
де R_9 є таким, як визначено вище, і R'_{11} представляє водень, алкіл, алкеніл або $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_8$, де m та R_8 є такими, як визначено вище.

Термін "амідо" визнається спеціалістами як аміно-заміщений карбоніл і включає компонент, який може бути представлений загальною формулою:



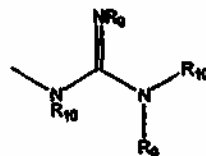
де R_9 , R_{10} є такими, як визначено вище. До оптимальних варіантів амідів не належать іміди, які можуть бути нестійкими.

Термін "амідин" визнається спеціалістами як група, яка може бути представлена загальною формулою:



де R_9 , R_{10} є такими, як визначено вище.

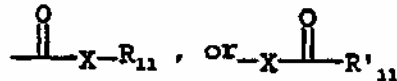
Термін "гуанідин" визнається спеціалістами як група, яка може бути представлена загальною формулою:



де R_9 , R_{10} є такими, як визначено вище.

Термін "алкілтіо" стосується алкільної групи, як визначено вище, яка має приєднаний до неї сірчаний радикал. В оптимальних варіантах втілення компонент "алкілтіо" є представленим одним $-\text{S}$ -алкілом, $-\text{S}$ -алкенілом, $-\text{S}$ -алкінілом та $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{R}_8$, де m та R_8 є такими, як визначено вище. До типових алкілтіо-груп належать метилтіо, етилтіо і т. ін.

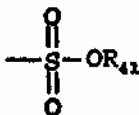
Термін "карбоніл" є прийнятим серед спеціалістів і включає компоненти, які можуть бути представленими загальною формулою:



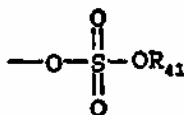
де X є зв'язком або представляє атом кисень або сірку, і R_{11} представляє водень, алкіл, алкеніл, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_8$ або фармацевтично прийнятну сіль, R'_{11} представляє водень, алкіл, алкеніл або $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_8$, де m та R_8 є такими, як визначено вище. Якщо X є киснем, і R_{11} або R'_{11} не є воднем, то формула представляє "естер". Якщо X є киснем, і R_{11} є таким, як визначено вище, то компонент вказується авторами як карбоксильна група, і, особливо, якщо R_{11} є воднем, то формула представляє "карбонову кислоту". Якщо X є киснем, і R'_{11} є воднем, то формула представляє "формат". Взагалі, якщо атом кисню вищезгаданої формули заміщено сіркою, то формула представляє "тіолкарбонільну" групу. Якщо X є сіркою, і R_{11} або R'_{11} не є воднем, то формула представляє "тіоестер". Якщо X є сіркою, і R_{11} є воднем, то формула представляє "тіокарбонову кислоту". Якщо X є сіркою, і R'_{11} є воднем, то формула представляє "тіоформат". З іншого боку, якщо X є зв'язком, і R_{11} не є воднем, то вищезгадана формула представляє "кетоніву" групу. Якщо X є зв'язком, і R_{11} є воднем, то вищезгадана формула представляє "альдегідну" групу.

Вжиті авторами терміни "алкоксил" або "алкокси" стосуються алкільної групи, як визначено вище, яка має приєднаний до неї кисневий радикал. До типових алкоксильних груп належать

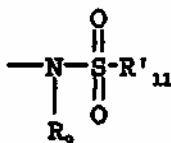
Термін "сульфонат" є прийнятим серед спеціалістів і включає компонент, який може бути представлений загальною формулою:



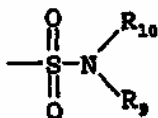
де R_{41} є електронною парою, воднем, алкілом, циклоалкілом або арилом. Термін "сульфат" є визначенням спеціалістами і включає компонент, який може бути представлений загальною формулою:



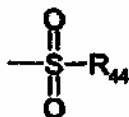
Термін "сульфонамідо" є визнаним спеціалістами і включає компонент, який може бути представлений загальною формулою:



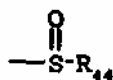
Термін "сульфаміол" є прийнятим серед спеціалістів і включає компонент, який може бути представлений загальною формулою:



Вжитий авторами термін "сульфоніл" стосується компонента, який може бути представлений загальною формулою:



Вжитий авторами термін "сульфоксидо" стосується компонента, який може бути представленим загальною формулою:

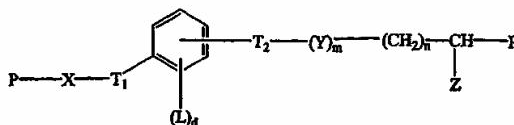


Слід розуміти, що термін "заміщення" або "заміщений" передбачає, що таке заміщення відповідає допустимій валентності заміщеного атома та замісників, і це заміщення в результаті дає стійку сполуку, наприклад, таку, яка не знає спонтанної трансформації, наприклад, шляхом перегрупування, циклізації, видалення і т. ін.

Повний перелік скорочень, які вживаються спеціалістами з органічної хімії, міститься у першому виданні кожного числа [журналу *Journal of Organic Chemistry*], і цей перелік зазвичай представляється у таблиці під назвою Стандартний перелік скорочень. Скорочення, які містяться у вищезгаданому переліку, і всі скорочення, які вживаються спеціалістами з органічної хімії, включено авторами шляхом посилання.

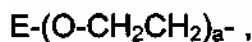
У деяких варіантах втілення сполуки винаходу мають структуру згідно з Формулою V:

Формула V



X, Y, m, n, Z та R' є такими, як визначено вище, і R є активуючим компонентом, як визначено вище, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули V та біологічно активною сполукою або попередником. У конкретних варіантах втілення R є альдегід гідратом. Р є таким, як визначено вище, і може бути представлений Формулою II

Формула II:



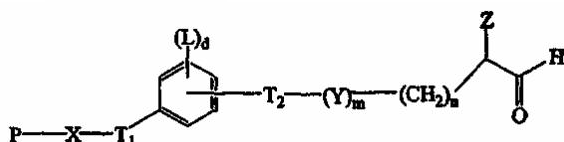
де E є таким, як описано вище, і у деяких варіантах втілення може бути представленим Формулою III або IV.

T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксил атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфаміном, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкіліом.

Якщо d є нулем, то додаткових замісників (L) на ароматичному кільці немає. Якщо d є цілим числом від 1 до 4, замісники (L) можуть бути лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксил атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфаміном, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкіліом.

Якщо R є альдегідом, то сполуки належать до представлених Формулою VI:

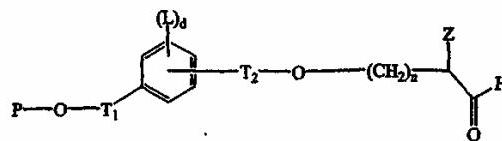
Формула VI



де всі змінні є такими, як визначено вище.

Наприклад, якщо X та Y є киснем, і R є альдегідом, то сполуки винаходу є представленими сполукою J.

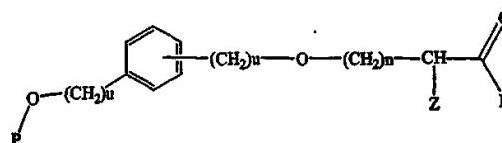
Сполука J



де замісники T₁ та T₂ можуть мати орто-, мета- або пара-конфігурацію.

Якщо замісники T₁ та T₂ є лінійними алкільними групами, і d є нулем, то сполуки є представленими Формулою IX:

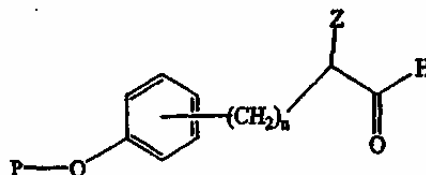
Формула IX:



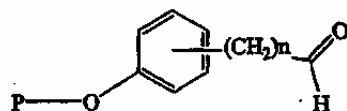
якщо кожен n незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти, і всі змінні є такими, як визначено вище. У конкретних варіантах втілення Z є воднем або метилом.

Конкретні класи сполук, які охоплюються Формулою IX, можуть бути представлені Формулами VII та VIII:

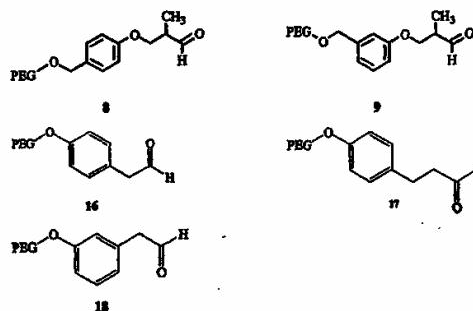
Формула VII:



Формула VIII:

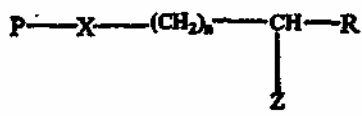


До деяких типових активованих поліалкіленгліколевих сполук належать представлені нижче, у яких поліалкіленгліколевим полімером є PEG або mPEG:



У деяких варіантах втілення сполуки винаходу є представленими Формулою X:

Формула X:



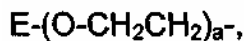
де, як і в попередніх, n є нулем або цілим числом від одного до п'яти, i X є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR'.

Якщо X є NR', R' може бути воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідно, амідину, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамойлу, сульфонамідо, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру або алкілтію. Z може бути лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорилом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідно, амідиним, іміном, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідо, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтію.

Як визначено вище, R є активуючим компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули X та біологічно активною сполукою або її попередником. У деяких варіантах втілення R є альдегід гідратом.

R є поліалкіленгліколевим полімером, як визначено вище, і може бути представленим Формулою II:

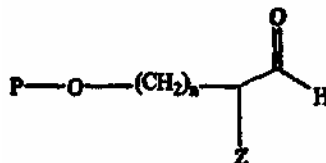
Формула II:



де E та a є такими, як описано вище, і у деяких варіантах втілення може бути представленим Формулою III або IV. У деяких варіантах втілення E є метилом, а отже, P є mPEG.

Якщо R є альдегідом, і X є киснем, сполуки мають структуру згідно з Формулою XI:

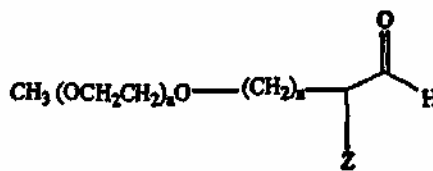
Формула XI:



де P, Z та n є такими, як визначено для Формули X.

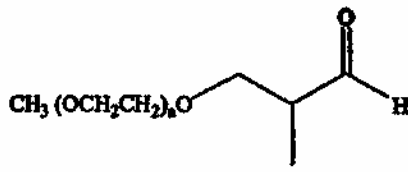
Якщо P є mPEG, то сполуки описуються Формулою XII:

Формула XII:



і якщо n дорівнює одиниці, і Z є метилом, то сполука є представленою Формулою XIII:

Формула XIII:



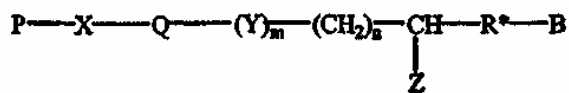
де a є цілим числом від 4 до 10000.

Приклади синтетичних шляхів одержання сполук згідно з винаходом викладено нижче у Прикладах.

Винахід також охоплює композиції активованих поліалкіленгліколевих сполук (PGCs) та однієї або кількох біологічно активних сполук. Як описано вище, біологічно активними сполуками є сполуки, які виявляють біологічну реакцію або дію при введенні суб'єктові. Некон'юговані біологічно активні сполуки вводять суб'єктові додатково до сполук винаходу. Крім того, біологічно активні сполуки можуть містити реактивні групи, які є здатними реагувати і кон'югувати з принаймні однією активованою PGC згідно з винаходом.

Винахід також включає кон'югати нових PGC з біологічно активними сполуками. В одному варіанті втілення кон'югати утворюються зі сполуки Формули I та біологічно активної сполуки (B) і описуються згідно з Формулою XIV:

Формула XIV:



Як і у попередньому разі, m дорівнює нулеві або одиниці, i , таким чином, Y є присутнім або відсутнім, n є нулем або цілим числом від одного до п'яти, i X та Y незалежно є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' .

Q є від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксил атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилем, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамілом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтіо.

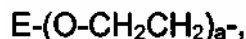
Кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою, де замісники є вибраними з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, карбонілу, карбоксилату, естеру, формілу, ацилу, тіокарбонілу, тіоестеру, тіоацетату, тіоформату, алкоксилу, фосфорилу, фосфонату, фосфінату, аміно, амідом, амідину, іміну, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилу, сульфату, сульфонату, сульфамілу, сульфонамідом, сульфонілу, гетероциклілу, аралкілу, ароматичного компонента, гетероароматичного компонента, іміно, силілу, етеру та алкілтіо;

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з відповідною функціональною групою у біологічно активній сполуці, B , як описано вище. Наприклад, R^* є утвореним в результаті реакції компонента, такого як карбонова кислота, естер, альдегід, альдегід гідрат, ацеталь, гідрокси, захищений гідрокси, карбонат, алкеніл, акрилат, метакрилат, акриламід, заміщений або незаміщений тіол, галоген, заміщений або незаміщений амін, захищений амін, гідразин, захищений гідразин, сукцинімідил, ізоціанат, ізотіоціанат, дитіопіридин, вінілпіридин, йодоацетамід, епоксид, гідроксисукцинімідил, азол, малеїмід, сульфен, аліл, вінілсульфон, трезил, сульфо- N -

сукцинімідил, діон, мезил, тозил або гліоксалова функціональність, з біологічно активною сполукою або її попередником.

P є поліалкіленгліколевим полімером, як визначено вище, і може бути представленим Формулою II:

Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C_1 до C_{20} алкільною групою (наприклад, метильною), міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XIV та біологічно активною сполукою або її попередником. Як і у попередньому разі, a є цілим числом від 4 до 10000.

Якщо E є міткою, що піддається виявленню, мітка може бути, наприклад, радіоактивним ізотопом, флуоресцентним компонентом, фосфоресцентним компонентом, хемілюмінесцентним компонентом або квантовою точкою.

Якщо E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XIV та біологічно активною сполукою або її попередником, E може утворювати зв'язок з іншою молекулою біологічно активної сполуки (B) таким чином, що активована поліалкіленгліколева сполука є зв'язаною на будь-якому кінці з молекулою такого самого типу біологічно активної сполуки для утворення димеру молекули.

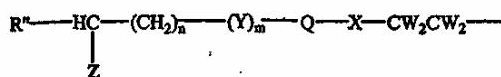
У деяких варіантах втілення E утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B , створюючи гетеродимер біологічно активних сполук або їх попередників.

В інших варіантах втілення E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B , таким чином, що i E , i R є зв'язаними через різні функціональні групи однієї молекули біологічно активної сполуки або її попередника.

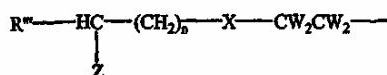
Якщо E є здатним утворювати зв'язок з біологічно активною молекулою або її попередником, E може бути таким самим, як R , або відрізнятися від нього, і є вибраним з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламідом, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамідом, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмідом, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо- N -сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксалового компонента.

Якщо E є здатним утворювати зв'язок з біологічно активною молекулою або її попередником, E може мати структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV

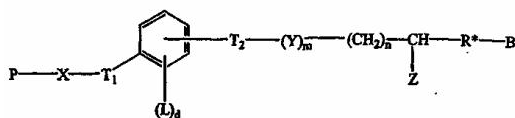


де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено вище, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом, R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

R'' та R''' незалежно є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

Якщо Q у Формулі XIV є заміщеним або незаміщеним алкарилом, то кон'югат утворюється з активованого поліалкіленгліколю Формули V та біологічно активної молекули (B) і описується згідно з Формулою XV:

Формула XV



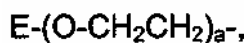
де T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксиль атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорильом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетеро ароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілітіо. У деяких варіантах втілення T₁ та T₂, у разі

наявності, є лінійною або розгалуженою насиченою або ненасиченою або від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

d є нулем (наприклад, замісників L на ароматичному кільці не існує) або цілим числом від 1 до 4. Кожен L, у разі наявності, є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксиль атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорильом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамойлом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілітіо.

Усі інші змінні є такими, як описано вище, включаючи R, який є поліалкіленгліколем полімером і може бути представленим Формулою II:

Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою (наприклад, метильною), міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XV та біологічно активною сполукою або її попередником. Як і у попередньому разі, n є цілим числом від 4 до 10000.

Якщо E є міткою, що піддається виявленню, мітка може бути, наприклад, радіоактивним ізотопом, флуоресцентним компонентом, фосфоресцентний компонентом, хемілюмінесцентним компонентом або квантовою точкою.

Якщо E є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XV та біологічно активною сполукою, B, E може утворювати зв'язок з іншою молекулою біологічно активної сполуки (B) таким чином, що активована поліалкіленгліколева сполука є зв'язаною на будь-якому кінці з молекулою такого самого типу біологічно активної сполуки для утворення димеру молекули.

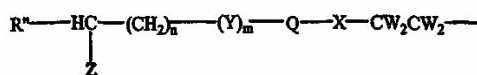
У деяких варіантах втілення E утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B, створюючи гетеродимер біологічно активних сполук або їх попередників.

В інших варіантах втілення E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B, таким чином, що E та R є зв'язаними через різні функціональні групи однієї молекули біологічно активної сполуки або її попередника.

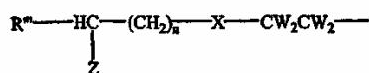
Якщо Е є здатним утворювати зв'язок з біологічно активною молекулою або її попередником, Е може бути таким самим, як R, або відрізнятися від нього і є вибраним з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламиду, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

Якщо Е може утворювати зв'язок з біологічно активною сполукою або її попередником, у деяких варіантах втілення Е може бути Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV

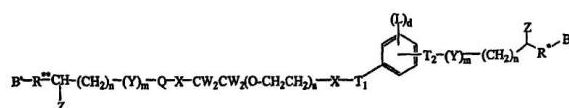


де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено вище, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом, R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

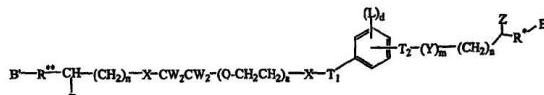
R'' та R''' незалежно є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламиду, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

Будучи зв'язаними на обох кінцях з біологічно активною сполукою або її попередником, ці біфункціональні молекули можуть бути представлені згідно з Формулою XX або Формулою XXI:

Формула XX:



Формула XXI:



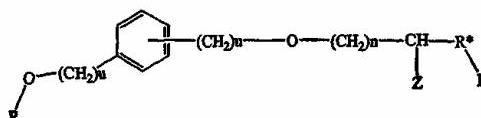
де кожен з X та Y, T₁ та T₂, R' та Z, L, Q, m, n, a та p є таким, як описано вище, і кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом. R* та R** незалежно є з'єднувальними компонентами, утвореними в результаті реакції R та R'' з біологічно активною сполукою або її попередником, і кожен з B та B' є біологічно активною сполукою або її попередником, після кон'югації з R та R'', відповідно.

У деяких варіантах втілення B та B' належать до одного типу біологічно активних сполук. В інших варіантах втілення B та B' є різними біологічно активними сполуками. В інших варіантах втілення B та B' є однаковими біологічно активними молекулами. В інших варіантах втілення R* та R** є однаковими. В інших варіантах втілення R* та R** є різними. Наприклад, у деяких варіантах втілення Е може утворювати зв'язок з іншою молекулою біологічно активної сполуки (BB') таким чином, що активована PGC є зв'язаною на будь-якому кінці з молекулою такого самого типу біологічно активної сполуки для утворення димеру молекули. У деяких варіантах втілення Е утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B (B не є B'), утворюючи гетеродимер біологічно активних сполук або їх попередників. В інших варіантах втілення Е утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B, таким чином, що Е (через R'' або R''') та R є зв'язаними через різні функціональні групи однієї молекули біологічно активної сполуки або її попередника.

У деяких варіантах втілення R* або R** є метиленовою групою, і B або B' є біологічно активною молекулою, що містить аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на B. Наприклад, амін може бути аміно-кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду, або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. У деяких варіантах втілення пептид є інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1a. У деяких варіантах втілення цей тип зв'язку утворюється шляхом реакції відновного алкілювання.

Якщо замісники T₁ та T₂ Формули XV є лінійними алкільними групами, X та Y є киснем, і d є нулем, кон'югати є представленими Формулою XIX:

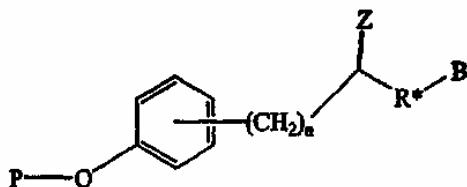
Формула XIX:



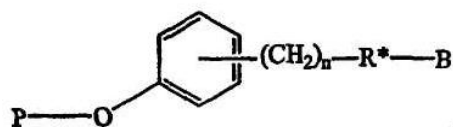
де кожен n незалежно є нулем або цілим числом від одного до п'яти, і всі інші змінні є такими, як визначено вище. У конкретних варіантах втілення Z є воднем або метилом.

Конкретні класи сполук, які охоплюються Формулою XV, можуть бути представлені Формулами XVI та XVIII, утвореними шляхом реакції Формул VII та VIII, відповідно, з біологічно активною сполукою або її попередником:

Формула XVII:



Формула XVIII:

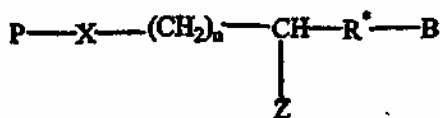


де n є нулем або цілим числом від одного до п'яти, P є поліалкіленгліколевим полімером, як описано вище, Z є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, R^* є з'єднувальним компонентом, як описано вище, B є біологічно активною молекулою. Ці сполуки можуть бути біфункціональними або монофункціональними, залежно від значення E , як описано вище.

У деяких варіантах втілення R^* є метиленовою групою, і B є біологічно активною молекулою, яка містить аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на B . Наприклад, амін може бути аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. У деяких варіантах втілення пептид є інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1a. У деяких варіантах втілення цей тип зв'язку утворюється шляхом реакції відновного алкілювання.

Кон'югати згідно з винаходом також можуть бути утворені шляхом реакції сполук згідно з Формулою X з біологічно активною сполукою або її попередником для утворення кон'югатів згідно з Формулою XXII:

Формула XXII:



де B є біологічно активною молекулою, як описано вище, і n є нулем або цілим числом від одного до п'яти.

X є O , S , CO , CO_2 , COS , SO , SO_2 , $CONR'$, SO_2NR' або NR' , якщо X є NR' , R' є воднем,

лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксильним атомом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорильом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульффонатом, сульфамойлом, сульффонамідом, сульффонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтіо.

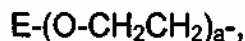
Z є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_8 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C_1 до C_{20} насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксильним атомом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорильом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідін, іміну, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульффонатом, сульфамойлом, сульффонамідом, сульффонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтіо.

R^* є з'єднувальним компонентом, утвореним в результаті реакції R з відповідною функціональною групою у біологічно активній сполуці, B , як описано вище. Наприклад, R^* є утвореним в результаті реакції компонента, такого як карбонова кислота, естер, альдегід, альдегід гідрат, ацеталь, гідрокси, захищений гідрокси, карбонат, алкеніл, акрилат, метакрилат, акриламід, заміщений або незаміщений тіол, галоген, заміщений або незаміщений амін, захищений амін, гідразин, захищений гідразин, сукцинимідил, ізоціанат, ізотіоціанат, дитіопіридин, вінілпіридин, йодоацетамід, епоксид, гідроксисукцинимідил, азол, малеїмід, сульфон, аліл, вінілсульфон, трезил, сульфо-N-сукцинимідил, діон, мезил, тозил або гліоксальова функціональність з біологічно активною сполукою або її попередником.

У деяких варіантах втілення Z є метилом, і n дорівнює одиниці.

P є поліалкіленгліколевим полімером, як визначено вище, і може бути представленим Формулою II:

Формула II:



де E є воднем, лінійною або розгалуженою від C₁ до C₂₀ алкільною групою (наприклад, метильною), міткою, що піддається виявленню, або компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули XXII та біологічно активною сполукою або її попередником. Як і у попередньому разі, а є цілим числом від 4 до 10000.

Якщо E є міткою, що піддається виявленню, мітка може бути, наприклад, радіоактивним ізотопом, флуоресцентним компонентом, фосфоресцентним компонентом, хемілюмінесцентним компонентом або квантовою точкою.

Якщо E є здатним утворювати зв'язок з біологічно активною молекулою або її попередником, в результаті утворюється біфункціональна молекула. E може утворювати зв'язок з іншою молекулою біологічно активної сполуки (B) таким чином, що активована поліалкіленгліколева сполука зв'язується на будь-якому кінці з молекулою такого самого типу біологічно активної сполуки для утворення димеру молекули.

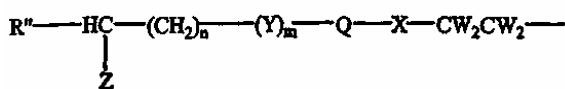
У деяких варіантах втілення E утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B, утворюючи гетеродимер біологічно активних сполук або їх попередників.

В інших варіантах втілення E утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B, таким чином, що і E, і R є зв'язаними через різні функціональні групи однієї молекули біологічно активної сполуки або її попередника.

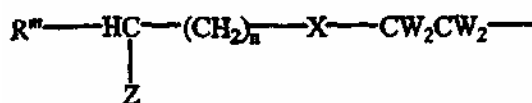
Якщо E є здатним утворювати зв'язок з біологічно активною молекулою або її попередником, E може бути таким самим, як R, або відрізнятися від нього і є вибраним з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

У деяких варіантах втілення E може мати структуру згідно з Формулою III або Формулою IV:

Формула III



Формула IV

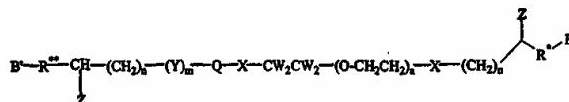


де кожен з Q, X, Y, Z, m та n незалежно є таким, як визначено вище, кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом, R'' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули III та біологічно активною сполукою або її попередником, і R''' є компонентом, придатним для утворення зв'язку між сполукою Формули IV та біологічно активною сполукою або її попередником.

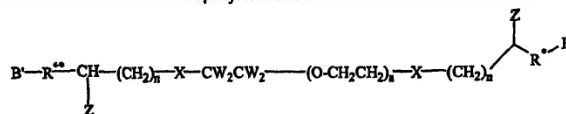
R'' та R''' незалежно є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталю, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламід, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетамід, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїмід, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента, і можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього.

Будучи зв'язаними на обох кінцях з біологічно активною сполукою або її попередником, ці біфункціональні молекули можуть бути представлені згідно з Формулою XXIV або Формулою XXV:

Формула XXIV:



Формула XXV:



де кожен з X та Y незалежно є O, S, CO, CO₂, COS, SO, SO₂, CONR', SO₂NR' або NR', і кожен з R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою.

Q є від C₃ до C₈ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом (включаючи злиті біциклічні та з'єднані містками біциклічні кільцеві структури), заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченою або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. У разі наявності замісники можуть бути галогеном, гідроксильом, карбонілом, карбоксил атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксильом, фосфорильом, фосфонатом,

фосфінатом, аміно, амідом, амідом, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамідом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілітом.

Кожен W незалежно є воднем або від C₁ до C₇ алкілом, m дорівнює нулеві або одиниці, а є цілим числом від 4 до 10000, i кожен n незалежно є 0 або цілим числом від 1 до 5.

R* та R** є незалежно з'єднувальними компонентами, як описано вище, B та B' незалежно є біологічно активними молекулами і можуть бути однаковими або різними.

E (через R" або R''') може утворювати зв'язок з іншою молекулою біологічно активної сполуки (B) таким чином, що активована поліалкіленгліколева сполука зв'язується на будь-якому кінці з молекулою такого самого типу біологічно активної сполуки для утворення димеру молекули.

У деяких варіантах втілення E (через R" або R''') утворює зв'язок з біологічно активною сполукою, відмінною від B, утворюючи гетеродимер біологічно активних сполук або їх попередників.

В інших варіантах втілення E (через R" або R''') утворює додатковий зв'язок з біологічно активною сполукою, B, таким чином, що i E, i R є зв'язаними через різні функціональні групи однієї молекули біологічно активної сполуки або її попередника.

R" та R''' можуть бути такими самими, як R, або відрізнятися від нього, і є вибраними з-поміж карбонової кислоти, естеру, альдегіду, альдегід гідрату, ацеталу, гідрокси, захищеного гідрокси, карбонату, алкенілу, акрилату, метакрилату, акриламиду, заміщеного або незаміщеного тіолу, галогену, заміщеного або незаміщеного аміну, захищеного аміну, гідразину, захищеного гідразину, сукцинімідилу, ізоціанату, ізотіоціанату, дитіопіридину, вінілпіридину, йодоацетаміду, епоксиду, гідроксисукцинімідилу, азолу, малеїміду, сульфону, алілу, вінілсульфону, трезилу, сульфо-N-сукцинімідилу, діону, мезилу, тозилу та гліоксального компонента.

У деяких варіантах втілення R* або R** є метиленовою групою, i B або B' є біологічно активною молекулою, яка містить аміногрупу, де метиленова група утворює зв'язок з аміногрупою на B. Наприклад, амін може бути аміним кінцем пептиду, аміном амінокислотного бокового ланцюга пептиду або аміном глікозилуючого замісника глікозилизованого пептиду. У деяких варіантах втілення пептид є інтерфероном, таким як інтерферон-бета, наприклад, інтерферон-бета-1a. У деяких варіантах втілення цей тип зв'язку утворюється шляхом реакції відновного алкілювання.

Кон'югати згідно з винаходом одержують шляхом з'єднання біологічно активної сполуки з поліалкіленгліколевою сполукою, як описано у Прикладах. У деяких варіантах втілення з'єднання досягають через реакцію відновного алкілювання.

До потрібних біологічно активних сполук належить будь-яка речовина, призначена для діагностики, терапії, послаблення, лікування або

профілактики хвороби у людей або інших тварин, або поліпшення фізичного або розумового стану людей або тварин іншим чином. Прикладами біологічно активних молекул є, крім інших, пептиди, аналоги пептидів, білки, ферменти, малі молекули, барвники, ліпіди, нуклеозиди, олігонуклеотиди, аналоги олігонуклеотидів, цукри, олігосахариди, клітини, віруси, ліпосоми, мікрочастинки, поверхні та міцели. Цей клас сполук також включає попередники цих типів молекул. До класів біологічно активних агентів, які є придатними для застосування згідно з винаходом, належать, крім інших, цитокіни, хемокіни, лімфокіни, розчинні рецептори, антитіла, антибіотики, фунгіциди, антивірусні засоби, протизапальні засоби, протипухлинні засоби, серцево-судинні засоби, заспокійливі засоби, гормони, фактори росту, стероїдні засоби і т. ін.

Біологічно активною сполукою може бути пептид, такий як інтерферон, включаючи інтерферон-бета (наприклад, інтерферон-бета-1a) або інтерферон-альфа.

Оскільки полімерна модифікація за допомогою PGC згідно з винаходом знижує антигенну реакцію, чужорідний пептид не обов'язково має бути повністю аутологічним для того, щоб бути застосованим як терапевтичний засіб. Наприклад, пептид, такий як інтерферон, який застосовують для одержання кон'югатів полімерів, може бути приготований з екстракту ссавця, такого як інтерферон людини, жуйної тварини або великої рогатої худоби, або може бути одержаний синтетичним або рекомбінантним шляхом.

Наприклад, в одному аспекті винахід стосується сполук та способів лікування станів, сприйнятливих до лікування з застосуванням інтерфероном альфа або бета. Введення поліалкіленгліколевого кон'югованого інтерферону бета (далі - "PGC IFN-бета", "PGC IFN-β", тобто, "PEG IFN-бета", "PEG IFN-β" "пегільованого IFN-бета" або "пегільованого IFN-β") забезпечує поліпшені терапевтичні переваги, при цьому значною мірою знижуючи або повністю усуваючи небажані побічні ефекти, які зазвичай бувають пов'язані з традиційно практикованими режимами з застосуванням інтерферону альфа або бета.

PGC-IFN-бета одержують шляхом приєднання поліалкіленового полімеру до кінцевої аміногрупи молекули IFN бета. Окрема активована поліалкіленгліколева молекула може бути кон'югована з N-кінцем IFN бета шляхом реакції відновного алкілювання.

Кон'югат PGC-IFN-бета рецептують, наприклад, як рідину або ліофілізований порошок для ін'єкцій. Мета кон'югації IFN бета з PGC полягає у поліпшенні забезпечення білком шляхом значного подовження його півперіоду у плазмі, а отже, забезпечення тривалої активності IFN бета.

Вжитий авторами термін "інтерферон" або "IFN" означає родину високомолекулярних видоспецифічних білків, які інгібують вірусну реплікацію та клітинну проліферацію і модулюють імунну реакцію. Людські інтерферони розділяють на два класи: Тип I, який включає α- та β-інтерферон, і Тип II, який є представленим лише у

інтерфероном. Було розроблено рекомбінантні форми кожної групи, які нині є доступними через комерційні джерела. Підтипи у кожній групі ґрунтуються на антигенних/структурних характеристиках.

Терміни "бета інтерферон", "бета-інтерферон", "бета IFN", "бета-IFN", " β інтерферон", " β -інтерферон", " β IFN", " β -IFN", "інтерферон бета", "інтерферон-бета", "інтерферон β ", "інтерферон- β ", "IFN бета", "IFN-бета", "IFN β ", "IFN- β " та "інтерферон фібробластів людини" вживаються авторами взаємозамінно для опису представників групи інтерферону бета, які мають свої відмітні амінокислотні послідовності, розпізнані шляхом виділення та секвенування ДНК, що кодують пептиди.

Крім того, терміни "бета інтерферон 1a", "бета інтерферон-1a", "бета-інтерферон 1a", "бета-інтерферон-1a", "бета IFN 1a", "бета IFN-1a", "бета-IFN 1a", "бета-IFN-1a", " β інтерферон 1a", " β інтерферон-1a", " β -інтерферон 1a", " β -інтерферон-1a", " β IFN 1a", " β IFN-1a", " β -IFN 1a", " β -IFN-1a", "інтерферон бета 1a", "інтерферон бета-1a", "інтерферон-бета 1a", "інтерферон-бета-1a", "інтерферон β 1a", "інтерферон β -1a", "інтерферон- β 1a", "інтерферон- β -1a", "IFN бета 1a", "IFN бета-1a", "IFN-бета 1a", "IFN-бета-1a", "IFN β 1a", "IFN β -1a", "IFN- β 1a", "IFN- β -1a" вживаються авторами взаємозамінно для опису одержаного рекомбінантним або синтетичним шляхом інтерферону бета, який має природні (дикого типу) амінокислотні послідовності.

Запровадження технології рекомбінантних ДНК, яку застосовують для вироблення інтерферону, дозволило успішно синтезувати людські інтерферони, таким чином, дозволяючи здійснювати широкомасштабну ферментацію, вироблення, виділення та очищення різних інтерферонів до гомогенності. Вироблений рекомбінантним способом інтерферон зберігає деякі або більшість своїх *in vitro* та *in vivo* антивірусних та імунomodуючих дій. Також зрозуміло, що у рекомбінантних технологія також може бути задіяне місце глікозилювання для додавання вуглеводного компонента на одержаному рекомбінантним способом поліпептиді.

Передбачається також побудова плазмід рекомбінантних ДНК, що містять послідовності, які кодують принаймні частину інтерферону фібробластів людини та експресію поліпептиду, що має імунологічну або біологічну активність інтерферону фібробластів людини. Побудову гібридних бета-інтерферонових генів, що містять комбінації послідовностей різних підтипів, здійснюють відомими спеціалістам способами.

До типових прийнятих рекомбінантних бета-інтерферонів, які можуть бути застосовані при практичному втіленні винаходу, належать, крім інших, інтерферон бета-1a, такий як AVONEX®, який отримують від Biogen, Inc., Cambridge, MA, та інтерферон-бета-1b, такий як BETASERON®, який отримують від Berlex, Richmond, CA.

Існує багато механізмів, завдяки яким IFN-індуковані генні продукти забезпечують захисний

вплив проти вірусної інфекції. Такий інгібуючий вірусний вплив відбувається на різних стадіях циклу життя вірусів. Див. [патент США № 6,030,785]. Наприклад, IFN може інгібувати відкриття вірусних частинок, проникнення та/або злиття, викликане вірусами.

Станами, які піддаються лікуванню згідно з даним винаходом, зазвичай є ті, що є сприйнятливими до лікування з застосуванням інтерферону. Наприклад, до сприйнятливих станів належать ті, які позитивно або сприятливо реагують (наскільки ці терміни є відомими спеціалістам у галузі медицини) на терапію на основі інтерферону бета. З точки зору винаходу, до станів, які піддаються лікуванню з застосуванням описаної авторами інтерферон-бета-терапії, належать стани, при яких лікування інтерфероном бета виявляє певну ефективність, але негативні побічні ефекти лікування з застосуванням IFN- β переважають сприятливий вплив. Лікування способами згідно з винаходом в результаті значно знижує або усуває побічні ефекти порівняно з традиційним лікуванням із застосуванням інтерферону бета. Крім того, способами згідно з даним винаходом можна лікувати стани, які традиційно вважаються стійкими до лікування з застосуванням IFN- β , або ті, для яких лікування з застосуванням регульованих доз IFN- β є недоцільним.

Сполуки PGC-IFN- β згідно з винаходом можуть бути застосовані окремо або в комбінації з одним або кількома засобами, які застосовують для лікування конкретних станів. Щонайменше було проведено одне експериментальне дослідження рекомбінантного інтерферону бета-1a для лікування від хронічного гепатиту С Див. [публікацію Habersetzer et al., *Liver* 30:437-441 (2000)], включену авторами шляхом посилання. Наприклад, сполуки можуть вводитися у комбінації з відомими антивірусними засобами лікування від вірусної інфекції. Див. [публікації Kakumu et al., *Gastroenterology* 105:507-12 (1993) та Pepinsky, et al., *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297:1059-1066 (2001)], включені авторами шляхом посилання.

Вжитий авторами термін "антивірусні засоби" може охоплювати, наприклад, малі молекули, пептиди, цукри, білки, похідні від вірусів молекули, інгібітори протеази, аналоги нуклеотидів та/або аналоги нуклеозидів. Вжитий авторами термін "мала молекула" стосується органічної молекули, яка має менш, ніж приблизно 2500 атомів (атомних одиниць маси), в оптимальному варіанті - менше, ніж приблизно 1000 атомів. Прикладами прийнятих антивірусних сполук, крім інших, є рибавірин, левовірин, MB6866, зидовудин ЗТС, FTC, ацикловір, ганцикловір, вірамід, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

Прикладами станів, які піддаються лікуванню з застосуванням інтерферону, крім інших, є порушення пов'язані з проліферацією клітин, зокрема, розсіяний склероз, рак (наприклад, лейкоз ворсистих клітин, саркома Капоші, хронічна мієлогенна лейкемія, множинна мієлома, базально-клітинна карцинома та злоякісна

меланома, рак яєчника, шкірна Т-клітинна лімфома) та вірусні інфекції. Без обмежень інтерферон може застосовуватися для лікування станів, при яких спостерігається поліпшення від інгібування реплікації чутливих до інтерферону вірусів. Наприклад, інтерферон може бути застосований окремо або у комбінації з AZT у лікуванні від вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)/СНІД або у комбінації з рибавирином у лікуванні від вірусу гепатиту С (HCV). До вірусних інфекцій, які піддаються лікуванню згідно з винаходом, крім інших, належать гепатит А, гепатит В, гепатит С, інші види гепатиту (не А і не В), вірус герпесу, вірус Епштейна-Барра (EBV), цитомегаловірус (CMV), простий герпес, вірус герпесу людини типу 6 (HHV-6), папілома, сифіліс, пікornaвірус, аденовірус, риновірус, людський Т-лімфотропний вірус типу 1 та 2 (HTLV-1/-2), людський ротавірус, сказ, ретровіруси, включаючи ВІЛ, енцефаліт та респіраторні вірусні інфекції. Способи згідно з винаходом також можуть бути застосовані для зміни різних імунних реакцій.

Було досліджено взаємозв'язок між генотипом HCV та реакцією на інтерферонову терапію. Див. [патент США № 6,030,785; Enomoto et al., N. Engl. J. Med. 334:77-81 (1996); Enomoto et al., J. Clin. Invest. 96:224-30 (1995)]. Показники реакції у пацієнтів, інфікованих HCV-1b, є меншими за 40%. Див. [патент США № 6,030,785]. Такі ж самі низькі показники реакції також спостерігали у пацієнтів, інфікованих HCV-1a. Див. [Hoofnagel et al., Intervirology 37:87-100 (1994)]. Однак показник реакції у пацієнтів, інфікованих HCV-2, становить майже 80%. Див. [патент США № 6,030,785; Fried et al., Semin. Liver Dis. 15:82-91 (1995)]. Фактично, амінокислотна послідовність окремої ділянки білка NS5A HCV генотипу 1b співвідносилася з чутливістю до інтерферону. Див. [патент США № 6,030,785, включений авторами шляхом посилання. Див. також Enomoto et al., 1996; Enomoto et al. 1995]. Цю ділянку також було визначено як ділянку визначення чутливості до інтерферону (ISDR). Див. там само.

Кон'югат PGC-IFN-бета вводять як фармакологічно ефективну кількість для лікування будь-яких із вищеписаних станів на основі активності IFN-бета полімерного кон'югату. Термін "фармакологічно ефективна кількість" означає кількість ліків або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, якої домагається дослідник або клінічний лікар. Це кількість, достатня для помітного впливу на позитивну клінічну реакцію при збереженні зниженого рівня побічних ефектів. Кількість PGC-IFN-бета, яка може бути введена суб'єктові, який цього потребує, становить від 0,01 до 100 мг/кг, краще - 0,01-10 мг/кг, при введенні однією або кількома дозами.

Введення описаних доз може відбуватися через день, але перевагу віддають введенню раз на тиждень або через тиждень. Дози вводять протягом періоду принаймні у 24 тижні шляхом ін'єкції.

Введення дози може бути пероральним, місцевим, внутрішньовенним, підшкірним, внутрішньом'язовим, або може відбуватися будь-яким іншим прийнятним системним способом. Залежно від оцінки клінічного лікаря, кількість медикаменту та застосовуваний режим, звичайно, залежать від віку, статі та історії хвороби пацієнта, якого піддають лікуванню, числа нейтрофілів (наприклад, тяжкості нейтропенії), тяжкості стану конкретної хвороби та толерантності пацієнта до лікування, про які свідчать локальна токсичність та системні побічні ефекти.

На практиці кон'югати згідно з винаходом вводять у кількостях, які є достатніми для інгібування або запобігання небажаних медичних станів або хвороби у суб'єкта, такого як ссавець, і застосовуються у формі, найбільш придатній для таких цілей. Композиції в оптимальному варіанті є придатними для внутрішнього застосування і включають ефективну кількість фармакологічно активної сполуки згідно з винаходом, окремо або у комбінації з іншими активними засобами, з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями. Ці сполуки є особливо корисними тим, що вони мають низьку токсичність або не мають її зовсім.

Описані авторами кон'югати можуть утворювати активний інгредієнт фармацевтичної композиції, і зазвичай їх вводять у суміші з придатними фармацевтичними розріджувачами, наповнювачами або носіями (які разом вказуються авторами як "матеріали-носії"), відповідно вибраними з огляду на передбачену форму введення, тобто, у формі пероральних таблеток, капсул, еліксирів, сиропів і т. ін. Композиції зазвичай включають ефективну кількість активної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, а також можуть включати будь-які матеріали-носії, які зазвичай застосовують у галузі фармацевтики. Залежно від передбаченого режиму введення, композиції можуть бути у твердій, напівтвердій або рідкій дозованій формі, наприклад, у формі, розчинів для ін'єкцій, таблеток, супозиторіїв, пігулок, капсул уповільненого вивільнення, порошків, рідин, суспензій або в інших подібних формах, в оптимальному варіанті - в одиничних дозах.

При практичному втіленні винаходу застосовують традиційні фармацевтичні композиції, які включають фармакологічно ефективну кількість кон'югату, наприклад, PGC IFN-бета, разом з фармацевтично прийнятними носіями, ад'ювантами, розріджувачами, консервантами та/або солубілізаторами. Фармацевтичні композиції інтерферону включають розріджувачі різних буферів (наприклад, аргінін, Tris-HCl, ацетат, фосфат), які мають різний рівень рН та іонну силу, носії (наприклад, альбумін сироватки людини), солубілізатори (наприклад, tween, полісорбат) та консерванти (наприклад, бензиловий спирт). Див., [наприклад, патент США № 4,496,537].

Введення описаних авторами активних сполук може відбуватися будь-яким прийнятним способом введення терапевтичних засобів. До цих способів

належать системне або місцеве введення, наприклад, пероральне, назальне, парентеральне, кризьшкірне, підшкірне або місцеве введення.

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки або капсули (наприклад, желатинової капсули) активний компонент медикаменту може бути поєднаний з придатним для перорального введення нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і т. ін. Крім того, у разі потреби або необхідності до суміші також можуть бути включені зв'язувальні речовини, мастила, дезінтегруючі агенти та барвники. До прийнятних зв'язувальних речовин належать крохмаль, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза та/або полівінілпіролідон, цукри, зернові підсолонжувані, природні та синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або альгінат натрію, поліетиленгліколь, воски і т. ін. До мастил, які застосовують у цих дозованих формах, належать олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, силікагель, тальк, стеаринова кислота, її магнезієва або кальцієва сіль та/або поліетиленгліколь і т. ін. До дезінтегруючих агентів належать, крім інших, крохмалі, метилцелюлоза, агар, бентоніт, ксантанова смола, агар, альгінова кислота або її натрієва сіль, або шипучі суміші і т. ін. До розріджувачів належать, наприклад, лактоза, декстроза, цукроза, маніт, сорбіт, целюлоза та/або гліцин.

Кон'югати згідно з винаходом також можуть вводитись у таких дозованих формах, як таблетки або капсули затриманого або уповільненого вивільнення, пігулки, порошки, гранули, еліксири, настоянки, суспензії, сиропи та емульсії.

Рідкі композиції, зокрема, для ін'єкцій приготують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування і т. ін. Активну сполуку розчиняють або змішують з фармацевтично чистим розчинником, таким як, наприклад, вода, розсіл, водна декстроза, гліцерин, етанол, і т. ін., для утворення, таким чином, розчину або суспензії для ін'єкцій. Крім того, можуть бути рецептовані тверді форми, придатні для розчинення у рідині перед ін'єкцією. Композиції для ін'єкцій в оптимальному варіанті є водними ізотонічними розчинами або суспензіями. Композиції можуть бути стерилізовані і/або можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, зволожувачі або емульгатори, активатори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Крім того, вони також можуть містити інші речовини, які мають терапевтичне значення.

Кон'югати згідно з даним винаходом можуть вводитись у внутрішньовенній (наприклад, болюсній або інфузійній), внутрішньоочеревинній, підшкірній або внутрішньом'язовій формах, які є загальновідомими серед спеціалістів у галузі фармацевтики. Композиції для ін'єкцій приготують у традиційних формах як рідкі розчини або суспензії.

Парентеральне введення зазвичай застосовують для підшкірних, внутрішньом'язових

або внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій. Наприклад, якщо підшкірну ін'єкцію застосовують для введення 0,01-100мкг/кг, краще — 0,01-10мкг/кг пегільованого IFN-бета за тиждень, може бути здійснено дві ін'єкції 0,005-50мкг/кг, краще — 0,005-5мкг/кг, відповідно, на 0-й та 72-й годинах. Крім того, згідно з одним підходом до парентерального введення, застосовують імплантацію системи уповільненого вивільнення або тривалого вивільнення, яка забезпечує підтримання постійного рівня дози, згідно з [патентом США № 3,710,795], включеним авторами шляхом посилання.

Крім того, оптимальні для даного винаходу кон'югати можуть вводитись в інтраназальній формі через місцеве нанесення відповідних інтраназальних носіїв або кризьшкірними шляхами з застосуванням форм кризьшкірних шляхних пластирів, які є добре відомими спеціалістам. Для введення у формі системи кризьшкірного доставлення введення дози, звичайно, має бути не періодичним, а безперервним протягом усього періоду застосування режиму. До інших оптимальних композицій місцевого застосування належать креми, мазі, лосьйони, аерозолі та гелі, у яких призначена для введення кількість має у 10-100 разів перевищувати дозу, яку зазвичай вводять парентеральним шляхом.

Для твердих композицій наповнювачі включають маніт, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, натрій сахарин, тальк, целюлозу, глюкозу, цукрозу, карбонат магнію та ін. Фармацевтичної якості. Визначена вище активна сполука також може бути рецептована у формі супозиторіїв із застосуванням, наприклад, поліалкіленгліколів, наприклад, пропіленгліколю як носія. У деяких варіантах втілення супозиторії доцільно приготувати з жирних емульсій або суспензій.

Кон'югати згідно з даним винаходом також можуть вводитись у формі ліпосомних систем доставлення, таких як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, які містять холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні. У деяких варіантах втілення плівку ліпідних компонентів гідратують водним розчином медикаменту для утворення ліпідного шару, який включає медикамент, як описано у [патенті США № 5,262,564].

Кон'югати згідно з даним винаходом також можуть доставлятися шляхом застосування імуноглобулінових вставок як окремих носіїв, з якими з'єднуються молекули сполуки.

Сполуки даного винаходу також можуть бути з'єднані з розчинними полімерами як носіями медикаменту, які можуть бути об'єктами спрямування. До таких полімерів можуть належати полівінілпіролідон, пірановий співполімер, полігідроксипропіл-метакриламід-фенол, полігідроксипропіл-метакриламід-фенол або поліетиленоксидполілізін, заміщені пальмітоїловими залишками. Кон'югати також можуть бути зв'язані з білками, такими як, наприклад, рецепторні білки та альбумін. Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути

зв'язані з класом біодеградованих полімерів, які застосовують для досягнення контрольованого вивільнення медикаменту, наприклад, полімолочної кислоти, поліепсилонкапролактону, полігідроксимасляної кислоти, поліортоестерів, поліацеталів, полідігідропіранів, поліціаноакрилатів та зшитих або амфіпатичних блок-співполімерів гідрогелів.

Якщо потрібно, призначені для введення фармацевтичні композиції також можуть містити незначну кількість нетоксичних допоміжних речовин, таких як зволожувачі або емульгатори, рН-буферуючі агенти та інші речовини, такі як, наприклад, ацетат натрію, триетаноламінолеат і т. ін.

Режим дозування з застосуванням кон'югатів вибирають згідно з різними чинниками, включаючи тип, вид, вік, масу, стать та медичний стан пацієнта, тяжкість стану, який піддають лікуванню, шлях введення, ниркову та печінкову функцію пацієнта, а також залежно від конкретної застосовуваної сполуки або її солі. Враховують також активність сполук винаходу та чутливість пацієнта до побічних ефектів. Лікар або ветеринар середньої кваліфікації може легко визначити і встановити ефективну кількість медикаменту, яка вимагається для запобігання, протидії або затримки прогресування стану.

Пероральні дози згідно з даним винаходом, у разі їх застосування для досягнення заданого ефекту, становлять приблизно 0,01-100мкг/кг/день, краще - 0,01-10мкг/кг/день перорально. Композиції в оптимальному варіанті передбачаються у формі таблеток з насічками, які містять 0,5-5000мкг, краще - 0,5-500мкг активного інгредієнта.

Для будь-якого шляху введення можуть застосовуватися багаторазові або одноразові дози. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть вводитися щодня або щотижня одиничною дозою, або ж загальна доза може складатися з двох, трьох або чотирьох доз.

Будь-яка з вищезгаданих фармацевтичних композицій може містити 0,1-99%, 1-70%, або, в оптимальному варіанті, 1-50% активних сполук згідно з винаходом як активних інгредієнтів.

Як описано вище, протікання хвороби та її реакцію на медикаментозне лікування відстежують за допомогою диспансеризації та даних лабораторних досліджень. Ефективність терапії згідно з винаходом визначається мірою послаблення вищеописаних ознак та симптомів стану, наприклад, хронічного гепатиту та мірою усунення або суттєвого зниження нормальних побічних ефектів інтерферону (наприклад, симптомів, подібних до симптомів грипу, таких як жар, головний біль, озноб, міальгія, втома і т. ін., та пов'язаних з центральною нервовою системою симптомів, таких як депресія, парестезія, порушена концентрація і т. ін.).

У деяких варіантах втілення поліалкіловану сполуку згідно з винаходом (наприклад, пегільований інтерферон) вводять разом з одним або кількома фармацевтичними засобами, які застосовують для лікування конкретного стану. Наприклад, поліалкілований білок може вводиться

у комбінації з відомим антивірусним засобом або засобом лікування від вірусної інфекції. До таких антивірусних сполук належать, наприклад, рибавірин, левовірин, MB6866 та зидовудин ЗТС, FTC, ацикловір, ганцикловір, вірамід, VX-497, VX-950 та ISIS-14803.

Кон'югат та антивірусний засіб можуть вводиться одночасно (наприклад, агенти вводять пацієнтові разом); послідовно (наприклад, агенти вводять пацієнтові один за одним); або поперемінно (наприклад, агенти вводять повторюваними серіями, наприклад, спочатку агент А, потім агент В, потім агент А, і т. ін.).

При практичному втіленні винаходу оптимальний PGC IFN-бета (наприклад, PEG IFN-бета) вводять пацієнтам, інфікованим вірусом гепатиту С. Перевагу віддають застосуванню PEG IFN-бета-1a.

Пацієнтів для лікування відбирають з-поміж позитивних щодо антитіла проти HCV пацієнтів з підтвердженим біопсією хронічним активним гепатитом.

Для відстеження процесу реплікації HCV у суб'єктів у відповідь медикаментозне лікування HCV РНК вимірюють у зразках сироватки, наприклад, шляхом полімеразної ланцюгової реакції з застосуванням двох наборів праймерів, які походять із NS3 та NS4 ділянок неструктурних генів геному HCV. Див. [Farci et al., 1991, New Eng. J. Med. 325:98-104. Ulrich et al., 1990. J. Clin. Invest. 86:1609-1614].

Антивірусну активність вимірюють за змінами у титрі HCV-РНК. Дані про HCV РНК піддають аналізу шляхом порівняння титрів наприкінці лікування з базовими даними перед лікуванням. Зниження HCV РНК через 4 тижні свідчить про антивірусну активність сполуки. Див. [Kleter et al., 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37(3):595-97; Orito et al., 1995, J. Medical Virology, 46:109-115]. Зміни принаймні на два порядки величини (>2log) вважають свідченням антивірусної активності.

Особа, яка страждає від інфекції хронічного гепатиту С, може виявляти одну або кілька таких ознак або симптомів: (а) підвищений рівень аланінамінотрансферази (ALT) у сироватці, (б) позитивний тест на антитіла проти HCV, (в) наявність HCV, продемонстрована позитивним тестом на HCV-РНК, (г) клінічні ознаки хронічного захворювання печінки, (д) гепатоцелюлярне пошкодження. Такі критерії застосовують не лише для діагностування гепатиту С, але й для визначення реакції пацієнта на медикаментозне лікування.

Відомо, що підвищений рівень аланінамінотрансферази (ALT) та аспартатамінотрансферази (AST) трапляються при неконтрольованому гепатиті С, і повну реакцію на лікування в цілому визначають як нормалізацію цих ферментів сироватки, зокрема ALT. Див. [Davis et al., 1989, New Eng. J. Med. 321:1501-1506]. ALT є ферментом, який вивільнюється, коли руйнуються клітини печінки, і є симптомом інфекції HCV. Інтерферон викликає синтез ферменту 2',5'-олігоаденілатсинтетази (2'5'OAS), результатом якого, у свою чергу, є розпад вірусної мРНК. Див.

[Houglum, 1983, Clinical Pharmacology 2:20-28]. Підвищення рівня у сироватці 2'5'OAS збігається зі зниженням рівня ALT.

Гістологічне дослідження зразків біопсії печінки може бути застосоване як другий критерій оцінки. Див., наприклад, [публікацію Knodell et al., 1981, Hepatology 1:431-435], викладений у якій Індекс гістологічної активності (портальне запалення, частковий або мостоподібний некроз, лобулярне пошкодження та фіброз) являє собою спосіб кількісної оцінки активності хвороби.

Безпечність та переносимість або лікування визначають шляхом клінічних оцінок та вимірювання числа білих клітин крові та нейтрофілів. Їх визначають шляхом періодичного спостереження гематологічних параметрів, наприклад, числа білих клітин крові, нейтрофілів, тромбоцитів та еритроцитів у крові.

З застосуванням традиційних, загальновідомих серед спеціалістів способів одержують різні інші композиції уповільненого або тривалого вивільнення.

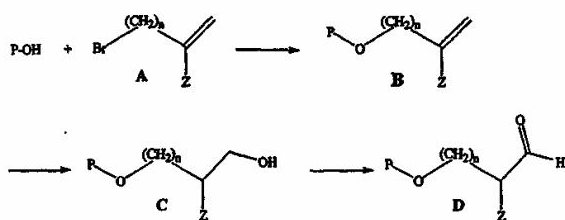
Як стане зрозуміло спеціалістам, існує можливість численних модифікацій та різновидів цього винаходу без відхилення від його сутності та обсягу. Описані авторами конкретні варіанти втілення пропонуються лише для прикладу, і винахід обмежується лише формулою, яка додається разом з повним обсягом еквівалентів, які допускає ця формула. Усі наведені авторами патенти та публікації, є включеними шляхом посилання.

Приклад 1: Синтез активованих поліалкіленгліколів

А) Алкілювання спиртів

Активовані поліалкіленгліколи синтезують шляхом алкілювання поліалкіленгліколю, який має вільну кінцеву гідроксильну функціональність. Загальну реакцію показано на Схемі I:

Схема I

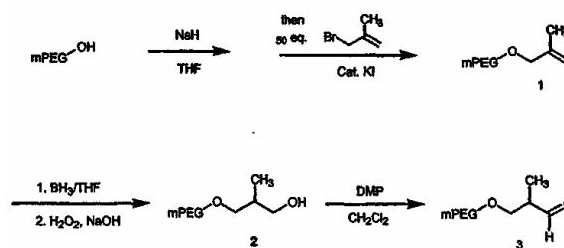


Поліалкіленгліколь (P-OH) піддають реакції з алкілгалідом (A) для утворення етеру (B). Сполуку B після цього гідроксильнують для утворення спирту (C), який окиснюють до альдегіду (D). У цих сполуках n є цілим числом від нуля до п'яти, і Z може бути лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою. Z також може бути від C₃ до C₇ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеною або незаміщеною алкарильною (алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченим або ненасиченим алкілом) або гетероалкарильною групою. Для заміщених сполук замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом,

карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксиллом, фосфориллом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідин, іміну, ціано, нітро, азидо, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфамілом, сульфонамідом, сульфонілом, гетероциклілом, арахілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкіліто. Зазвичай P-OH є поліетиленгліколем (PEG) або монометоксиполіетиленгліколем (mPEG), який має молекулярну масу від 5000 до 40000 дальтонів (Да).

Наприклад, синтез mPEG-O-2-метилпропіональдегіду показано на Схемі II.

Схема II:



mPEG-OH з молекулярною масою 20000 Да (mPEG-OH 20кДа; 2,0г, 0,1ммоль, Sunbio) обробляли NaH (12мг, 0,5ммоль) у THF (35мл). Після цього до суміші додавали п'ятдесят еквівалентів 3-бромо-2-метилпропену (3,34г, 5ммоль) та каталітичну кількість KI. Одержану в результаті суміш нагрівали до дефлегмації протягом 16год. Після цього додавали воду (1мл) і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали CH₂Cl₂ (25мл) і органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄, і об'єм зменшували до приблизно 2мл. Цей розчин CH₂Cl₂ по краплях додавали до етеру (150мл).

Одержаний в результаті білий осад збирали, одержуючи на виході 1,9г сполуки 1.¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 4,98 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 1,74 (s, 3H).

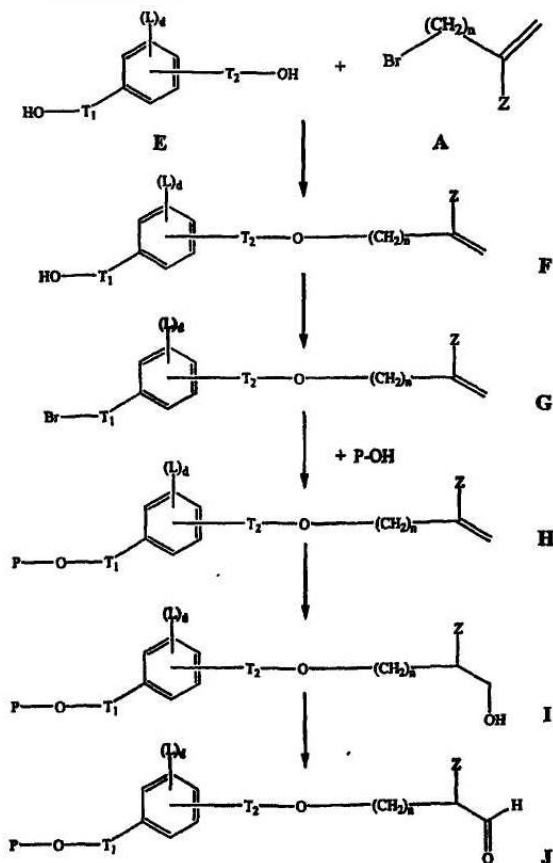
До сполуки 1 (1,9г, 0,1ммоль) у THF (20мл) та CH₂Cl₂ (2мл) при 0°C, додавали BH₃ у THF (1,0М, 3,5мл). Суміш перемішували у крижаній ванні протягом 1год. До цієї суміші поволи додавали NaOH (2,0М, 2,5мл), а потім 30% H₂O₂ (0,8мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки (CH₂Cl₂, осаджений з етеру) для одержання 1,8г 2 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 1,80 (m, 1H), 0,84 (d, 3H).

Сполуку 2 (250мг) розчиняли у CH₂Cl₂ (2,5мл) і додавали періодинат Десс-Мартіна (DMP; 15мг) з перемішуванням протягом 30хв при кімнатній температурі. До суміші додавали насичений NaHCO₃ та Na₂S₂O₃ (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки для одержання 3 (mPEG-O-2-метилпропіональдегід, 120мг) у вигляді білої

твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) показує δ 9,75 (s, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

Такої самої процедури дотримуються для ароматичних спиртів, як показано на Схемі III

Схема III



Згідно з загальною процедурою, ароматичний спирт (Е) піддають реакції з алкілгалідом (А) для утворення моноетеру (F). Спиртову групу сполуки F, що залишилася, після цього перетворюють на галід (наприклад, бромід) у Сполуці G, яку піддають реакції з поліалкіленгліколем (P-OH) для одержання етеру (H). Цю сполуку потім перетворюють на альдегід (J) шляхом гідроборювання до первинного спирту (I) з наступним окисненням. У цих сполуках n є цілим числом від нуля до п'яти, d є нулем або цілим числом від одного до чотирьох, і Z може бути лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою. Z також може бути від C₃ до C₇ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом (алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченим або ненасиченим алкілом) або гетероалкарильною групою. Для заміщених сполук замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксил атом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом,

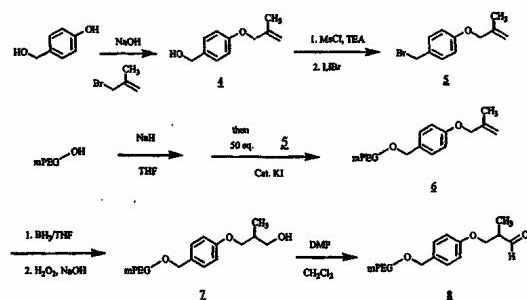
сульфатом, сульфонатом, сульфоамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтію.

Крім того, T₁ та T₂ незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою і можуть бути орто-, мета- або пара- по відношенню одне до одного. Кожен L (у разі наявності) незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C₁ до C₂₀ алкільною або гетероалкільною групою, від C₃ до C₇ насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарілом, де алкіл є від C₁ до C₂₀ насиченим або ненасиченою алкільною або гетероалкарильною групою. Замісники можуть бути галогеном, гідроксилом, карбонілом, карбоксилатом, естером, формілом, ацилом, тіокарбонілом, тіоестером, тіоацетатом, тіоформатом, алкоксилем, фосфорилом, фосфонатом, фосфінатом, аміно, амідом, амідіном, іміном, ціано, нітро, азидом, сульфгідрилом, сульфатом, сульфонатом, сульфоамідом, сульфонілом, гетероциклілом, аралкілом, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміно, силілом, етером або алкілтію.

Як правило, P-OH є поліетиленгліколем (PEG) або монометоксиполіетиленгліколем (mPEG), який має молекулярну масу від 5000 до 40000 Да.

Наприклад, синтез mPEG-O-p-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду (8) показано на Схемі IV;

Схема IV:



До розчину 4-гідроксибензилового спирту (2,4г, 20ммоль) у THF (50мл) та води (2,5мл) спочатку додавали гідроксид натрію (1,5г, 37,5ммоль), а потім 3-бромо-2-метилпропен (4,1г, 30ммоль). Цю реакційну суміш нагрівали до дефлегмації протягом 16год. До суміші додавали 10% лимонну кислоту (2,5мл) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували етилацетатом (3x15мл) і комбіновані органічні шари промивали насиченим NaCl (10мл), висушували і концентрували для одержання сполуки 4. (3,3г, 93%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) показує δ 7,29 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 1,85 (s, 3H).

Мезилхлорид (MsCl; 2,5г, 15,7ммоль) та триетиламін (TEA; 2,8мл, 20ммоль) додавали до розчину сполуки 4 (2,0г, 11,2ммоль) у CH_2Cl_2

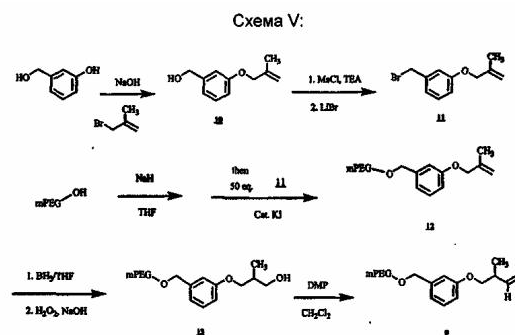
(25мл) при 0°C і реакційну суміш поміщали у холодильну камеру на 16год. Звичайна процедура обробки забезпечувала блідо-жовту олію (2,5г, 87%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,31 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). Цю олію (2,4г, 9,4ммоль) розчиняли у THF (20мл) і додавали LiBr (2,0г, 23,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали до дефлегмації протягом 1год, а потім охолоджували до кімнатної температури. До суміші додавали воду (2,5мл) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували етилацетатом (3x15мл) і комбіновані органічні шари промивали насиченим NaCl (10мл), висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували для одержання потрібного броміду 5 (2,3г, 96%) у вигляді блідо-жовтої олії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,29 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,83 (s, 3H).

mPEG-OH 20кДа (2,0г, 0,1ммоль, Sunbio) обробляли NaN (12мг, 0,5ммоль) у THF (35мл) і до суміші додавали сполуку 5 (0,55г, 22,8ммоль) з каталітичною кількістю KI. Одержану в результаті суміш нагрівали до дефлегмації протягом 16год. До суміші додавали воду (1,0мл) і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали CH₂Cl₂ (25мл), органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄ і об'єм зменшували до приблизно 2мл. Додавання по краплях до розчину етеру (150мл) в результаті забезпечувало білий осад, який збирали для одержання на виході 6 (1,5г) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,21 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,84 (s, 3H).

До розчину сполуки 6 (1,0г, 0,05ммоль) у THF (10мл) та CH₂Cl₂ (2мл), охолодженого до 0°C, додавали BH₃/THF (1,0М, 3,5мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1год. Поволі додавали 2,0М розчину NaOH (2,5мл), а потім 30% H₂O₂ (0,8мл). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 16год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки (CH₂Cl₂, осаджений з етеру) для одержання на виході 7 (350мг) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,21 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,96 (d, 3H).

Сполуку 7 (150мг, 0,0075ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (1,5мл), додавали DMP (15мг) і реакційну суміш при цьому перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 9,76 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,21 (d, 3H). До суміші додавали насичений NaHCO₃ (0,5мл) та Na₂S₂O₃ (0,5мл) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки (розчин CH₂Cl₂, осаджений з етеру) для одержання 8 (92мг) у вигляді білої твердої речовини.

Подібним чином mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегід (9) синтезували, як показано на Схемі V.



До розчину 3-гідроксibenзильового спирту (2,4г, 20ммоль) у THF (50мл) та води (2,5мл) спочатку додавали гідроксид натрію (1,5г, 37,5ммоль), а потім 3-бromo-2-метилпропен (4,1г, 30ммоль). Цю реакційну суміш нагрівали до дефлегмації протягом 16год. До суміші додавали 10% лимонну кислоту (2,5мл) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували етилацетатом (3x15мл) і комбіновані органічні шари промивали насиченим NaCl (10мл), висушували і концентрували для одержання сполуки 10 (3,2г, 90%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,26 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

MsCl (2,5г, 15,7ммоль) та TEA (2,8мл, 20ммоль) додавали до розчину сполуки 10 (2,0г, 11,2ммоль) у CH₂Cl₂ (25мл) при 0°C і реакційну суміш поміщали у холодильну камеру на 16год. Звичайна процедура обробки забезпечувала блідо-жовту олію (2,5г, 87%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). Цю олію (2,4г, 9,4ммоль) розчиняли у THF (20мл) і додавали LiBr (2,0г, 23,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали до дефлегмації протягом 1год, а потім охолоджували до кімнатної температури. До суміші додавали воду (2,5мл) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували етилацетатом (3x15мл), комбіновані органічні шари промивали насиченим NaCl (10мл), висушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували для одержання потрібного броміду 11 (2,2г, 92%) у вигляді блідо-жовтої олії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,29 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 1,82 (d, 3H).

mPEG-OH 20кДа (2,0г, 0,1ммоль, Sunbio) обробляли NaN (12мг, 0,5ммоль) у THF (35мл) і до суміші додавали сполуку 11 (0,55г, 22,8ммоль) з каталітичною кількістю KI. Одержану в результаті суміш нагрівали до дефлегмації протягом 16год. До суміші додавали воду (1,0мл) і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали CH₂Cl₂ (25мл), органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na₂SO₄ і об'єм зменшували до приблизно 2мл. Додавання по краплях до розчину етеру (150мл) в результаті забезпечувало білий осад, який збирали для одержання на виході 12 (1,8г) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) показує δ 7,19 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,82 (d, 3H).

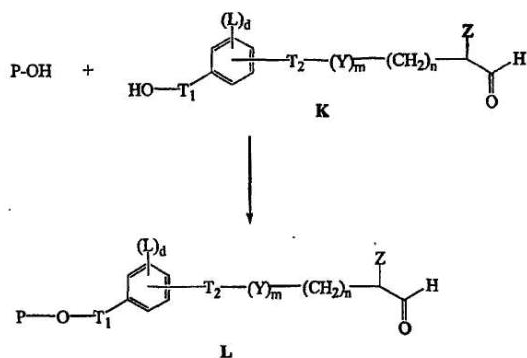
До розчину сполуки 12 (1,0г, 0,05ммоль) у THF (7,5мл) та CH_2Cl_2 (2,5мл), охолодженого до 0°C , додавали BH_3/THF (1,0М, 3,5мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1год. Поволі додавали 2,0 розчину М NaOH (3мл), а потім 30% H_2O_2 (0,85мл). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 16год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки (CH_2Cl_2 , осаджений з етеру) для одержання виході 13 (450мг) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) показує δ 7,15 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (d, 3H).

Сполуку 13 (200мг, 0,01ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (1,5мл), додавали DMP (20мг) і при цьому реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) показує δ 9,74 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 1,22 (d, 3H). До суміші додавали насичений NaHCO_3 (0,5мл) та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,5мл) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1год. Дотримувалися вищезгаданої процедури обробки (розчин CH_2Cl_2 , осаджений з етеру) для одержання 9 (142мг) у вигляді білої твердої речовини.

В) Утворення шляхом реакції з ароматичними спиртами

Активовані поліалкіленгліколи синтезують шляхом реакції Міцунобу між поліалкіленгліколем, що має вільну кінцеву гідроксильну функціональність, та ароматичним спиртом. Схему реакції показано на Схемі VI.

Схема VI:



Поліалкіленгліколь (P-OH) піддають реакції зі спиртом (K) для утворення етеру (L). У цих сполуках m дорівнює нулеві або одиниці, d є нулем або цілим числом від одного до чотирьох, і z є нулем або цілим числом від одного до п'яти. X є O, S, CO, CO_2 , COS, SO, SO_2 , CONR' , $\text{SO}_2\text{NR}'$ та NR' . T_1 та T_2 незалежно є відсутніми або є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою.

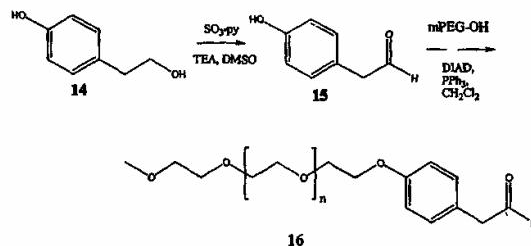
R' та Z незалежно є воднем, лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою.

Кожен L (у разі наявності) незалежно є лінійною або розгалуженою, насиченою або ненасиченою від C_1 до C_{20} алкільною або гетероалкільною групою, від C_3 до C_7 насиченим або ненасиченим циклічним алкілом або циклічним гетероалкілом, заміщеною або незаміщеною арильною або гетероарильною групою, або заміщеним або незаміщеним алкарилом. Алкіл може бути від C_1 до C_{20} заміщеною або незаміщеною алкільною або гетероалкільною групою, і замісники можуть бути галогеном, гідроксильною, карбонільною, карбоксильною, естерною, формільною, ациловою, тіокарбонільною, тіоестерною, тіоацетатною, тіоформатною, алкоксильною, фосфорильною, фосфонатною, фосфінатною, аміною, амідною, амідиновою, іміною, ціаною, нітрою, азидною, сульфгідриловою, сульфатною, сульффонатною, сульфамойловою, сульфонамідною, сульфонильною, гетероцикловою, аралкіловою, ароматичним компонентом, гетероароматичним компонентом, іміною, силіловою, етерною або алкіловою.

P є поліалкіленгліколевим полімером. Як правило, P-OH є поліетиленгліколем (PEG) або монометоксиполіетиленгліколем (mPEG), який має молекулярну масу від 5 000 до 40 000 Да.

Наприклад, синтез mPEG-O-p-фенілацетальдегіду (16) показано на Схемі VII.

Схема VII:

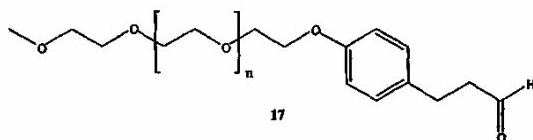


4-гідроксифенілацетальдегід (15) синтезували, як описано у публікації Heterocycles, 2000, 53, 777-784. 4-гідроксифенетилловий спирт (Сполука 14, 1,0г, 7,3ммоль, Aldrich) розчиняли у диметилсульфоксиді (8мл, Aldrich). При перемішуванні поволі додавали TEA (2,2мл, 16ммоль, Aldrich). Комплекс піридин - триоксид сірки (SO_3py) (2,5г, 16ммоль, Aldrich) повністю розчиняли у диметилсульфоксиді (9мл, Aldrich) і цей розчин по краплях додавали до спирту з інтенсивним перемішуванням. Після перемішування протягом 1 год при кімнатній температурі реакційну суміш розводили CH_2Cl_2 , потім промивали крижаною водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Очищення з використанням хроматографії на силікагелі з гексаном-етилацетатом як елюентом (5:1, потім 2:1) давало на виході 488мг (49%) 4-гідроксифенілацетальдегіду (15).

mPEG-OH 20кДа (101мг, 0,005ммоль) та 4-гідроксифенілацетальдегід (15) (39мг, 0,29ммоль) чотири рази піддавали азеотропії толуолом, потім захоплювали у безводний CH_2Cl_2 (2мл, Aldrich). До цієї суміші при перемішуванні додавали трифенілфосфін (PPh_3 ; 66мг, 0,25ммоль, Aldrich), а потім діізопропілазодикарбоксилат (DIAD; 49мг, 0,25ммоль, Aldrich).

0,25ммоль, Aldrich). Після 3 днів перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш по краплях додавали до інтенсивно перемішаного діетилового етеру. Одержаний в результаті осад відокремлювали шляхом фільтрації і тричі промивали діетиловим етером. Необроблений матеріал захоплювали у CH_2Cl_2 і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Матеріал захоплювали у мінімальну кількість CH_2Cl_2 , потім осаджували шляхом додавання по краплях до перемішаного діетилового етеру. Цей матеріал збирали шляхом фільтрації, тричі промивали діетиловим етером і висушували для одержання 63мг (62%) mPEG-O-p-фенілацетальдегіду (16).

Синтез mPEG-O-p-фенілпропіональдегіду (17) підготовляли подібним чином.

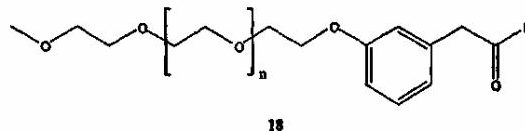


4-гідроксифенілпропіональдегід одержували шляхом синтезу, аналогічного синтезові для 4-гідроксифенілацетальдегіду [Heterocycles, 2000, 53, 777-784]. 3-(4-Гідроксифеніл)-1-пропанол (1,0г, 6,6ммоль, Aldrich) розчиняли у диметилсульфоксиді (8мл, Aldrich). При перемішуванні поволи додавали TEA (2,0мл, 14ммоль, Aldrich). Комплекс піридин - триоксид сірки ($\text{SO}_3\cdot\text{py}$) (2,3г, 15ммоль, Aldrich) повністю розчиняли у диметилсульфоксиді (9мл, Aldrich), і цей розчин по краплях додавали до спирту з інтенсивним перемішуванням. Після перемішування протягом 1 год при кімнатній температурі реакційну суміш розводили CH_2Cl_2 , потім промивали крижаною водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Очищення з застосуванням хроматографії на силікагелі з гексаном-етилацетатом як елюентом (5:1, потім 2:1) давало на виході 745мг (75%) 4-гідроксифенілпропіональдегіду.

mPEG-OH 20кДа (100мг, 0,005ммоль) та 4-гідроксифенілпропіональдегід (40мг, 0,27ммоль) чотири рази піддавали азеотропії толуолом, потім захоплювали у безводний CH_2Cl_2 (2мл, Aldrich). До цього розчину додавали трифенілфосфін (66мг, 0,25ммоль, Aldrich), а потім діізопропілазодикарбоксилат (49мЛ, 0,25ммоль, Aldrich) при перемішуванні. Після 3 днів перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш по краплях додавали до інтенсивно перемішаного діетилового етеру. Одержаний в результаті осад відокремлювали шляхом фільтрації і тричі промивали діетиловим етером. Необроблений матеріал захоплювали у CH_2Cl_2 і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Матеріал захоплювали у мінімальну кількість CH_2Cl_2 , потім осаджували шляхом додавання по краплях до перемішаного діетилового етеру. Цей матеріал

збирали шляхом фільтрації, тричі промивали діетиловим етером і висушували для одержання 60мг (60%) mPEG-O-p-фенілпропіональдегіду (17).

mPEG-O-m-фенілацетальдегід (18) також одержували таким шляхом.

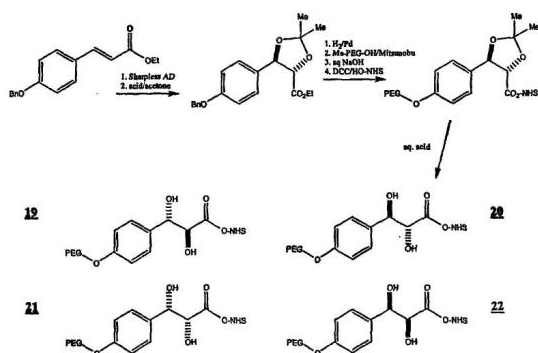


3-гідроксифенілацетальдегід одержували шляхом синтезу, аналогічного синтезові 4-гідроксифенілацетальдегіду [Heterocycles, 2000, 53, 777-784]. 3-гідроксифенетіловий спирт (1,0г, 7,5ммоль, Aldrich) розчиняли у диметилсульфоксиді (8мл, Aldrich). При перемішуванні поволи додавали TEA (2,0мл, 14ммоль, Aldrich). Комплекс піридин - триоксид сірки ($\text{SO}_3\cdot\text{py}$) (2,4г, 15ммоль, Aldrich) повністю розчиняли у диметилсульфоксиді (8мл, Aldrich) і цей розчин по краплях додавали до спирту з інтенсивним перемішуванням. Після перемішування протягом 1 год при кімнатній температурі реакційну суміш гасили крижаною водою, потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Очищення з застосуванням хроматографії на силікагелі з гексаном-етилацетатом як елюентом (3:1, then 1:1) давало на виході 225мг (22%) 3-гідроксифенілацетальдегіду.

mPEG-OH 20кДа (307мг, 0,015ммоль) та 3-гідроксифенілацетальдегід (117мг, 0,86ммоль) чотири рази піддавали азеотропії толуолом, потім захоплювали у безводний CH_2Cl_2 (5мл, Aldrich). До цього розчину додавали трифенілфосфін (200мг, 0,76ммоль, Aldrich), а потім діізопропілазодикарбоксилат (147мЛ, 0,75ммоль, Aldrich) при перемішуванні. Після 3 днів перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш по краплях додавали до інтенсивно перемішаного діетилового етеру. Одержаний в результаті осад відокремлювали шляхом фільтрації, тричі промивали діетиловим етером і висушували для одержання на виході 284мг (93%) mPEG-O-m-фенілацетальдегіду (18).

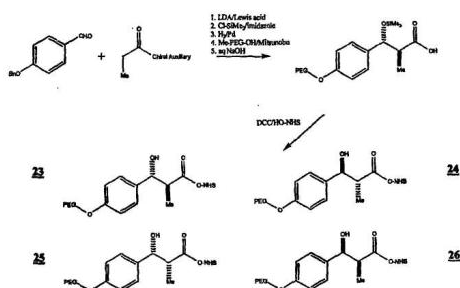
Хральні PEO-цинамат-N-гідроксисукциніматні (NHS) сполуки утворюють, наприклад, як показано на Схемах VIII та IX:

Схема VIII



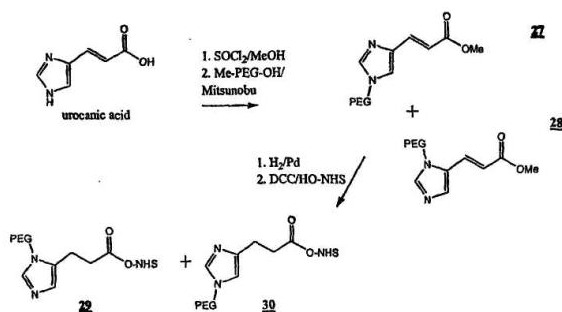
дигідроксидигідроцинат

Схема IX

 α -метил- β -гідроксицинат

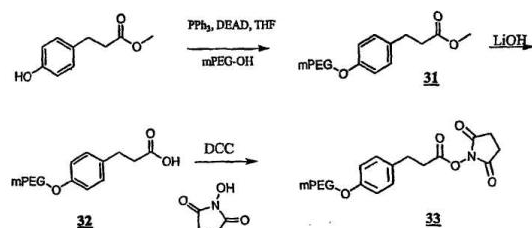
PEG-дигідроуроканат-NHS-сполуки також утворюють шляхом реакції Міцунобу, як показано на Схемі X:

Схема X



PEG-Дигідроцинат-NHS-сполуки також утворюють з ароматичного спирту, як показано на Схемі XI:

Схема XI



PEG-бензофурани та PEG-індоли утворюють, як показано на Схемах XII та XIII:

Схема XII

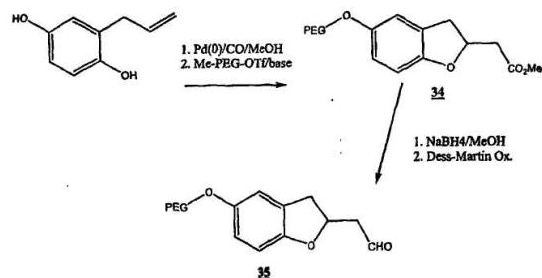
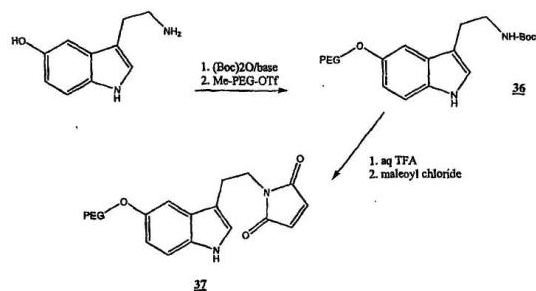
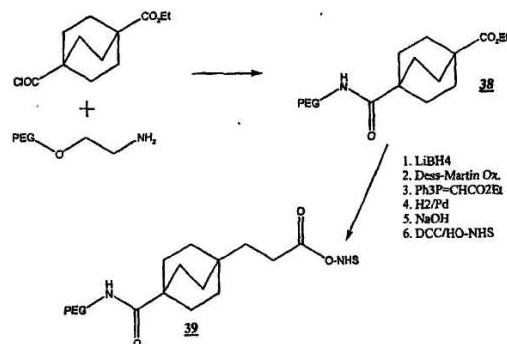


Схема XIII



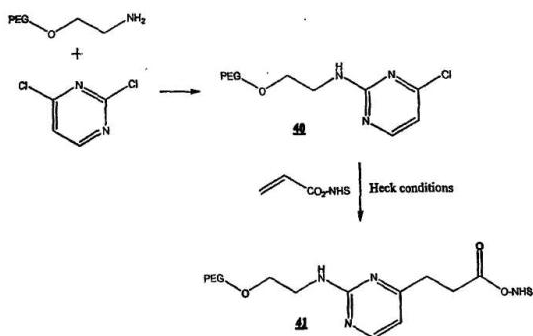
С) Утворення шляхом реакції PEG-амінів PEG-аміни піддають реакції з алкілгалідами для утворення PEG-амідів. Приклад утворення кон'югату PEG-амід-біциклооктан-NHS показано на Схемі XIV:

Схема XIV



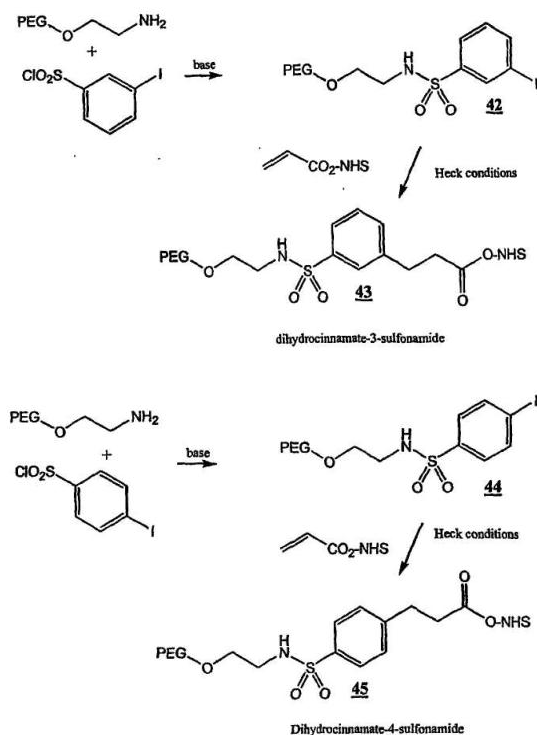
PEG-первинний амін кон'югують з арил-галідом для утворення кон'югату PEG - вторинний амін, який потім піддають реакції в умовах Гека (Heck conditions) (стереоспецифічне каталізоване паладієм з'єднання алкену з органічним галідом або трифлатом без sp^3 гібридизованих β -воднів) з NHS-алкеном для утворення потрібного PEG-кон'югату. Синтез піримідиновмісного кон'югату показано на Схемі XV:

Схема XV



Кон'югати PEG-сульфонамід також синтезують цим способом, як показано на Схемі XVI:

Схема XVI



D) Сполуки, утворені шляхом реакції з гетероциклами

PEG-сполуки піддають реакції з кільцевими або не кільцевими азотами у гетероциклах для утворення реактивних видів PEG. Типові реакції показано на Схемах XVII для амінопіролідину та XVIII для різних піперазінів:

Схема XVII

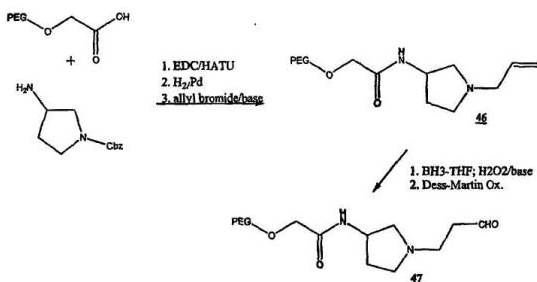
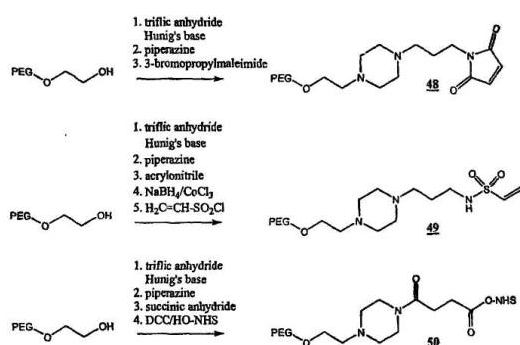


Схема XVII



ПРИКЛАД 2: Одержання пептидних кон'югатів

Пептидні кон'югати згідно з даним винаходом одержують шляхом реакції білка з активованою молекулою PEG. Наприклад, інтерферон (IFN) піддають реакції з PEG-альдегідом у присутності відновлювального агента (наприклад, ціаноборогідриду натрію) через відновне алкілювання для утворення кон'югату PEG-білок, приєднаного через аміне з'єднання. Див., наприклад, Європейський патент 0154316 B1.

IFN- β -1a людини пегілювали такими активованими поліалкіленгліколями згідно з винаходом: 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід, 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегід, 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегід, 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід, 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегід та 20кДа mPEG-O-m-фенілацетальдегід. Пегілювані білки очищали до гомогенності з їх відповідних реакційних сумішей і піддавали серії характеристичних випробувань для пересвідчення в ідентичності, чистоті та ефективності модифікованих білків.

Детальний опис одержання та характеристики людського IFN- β -1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід, 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегід та 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід представлено нижче.

A) Одержання та характеристика IFN- β -1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід

Людський IFN- β -1a пегілювали на його N-кінці з застосуванням 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід. Продукт відновного алкілювання, який використовували для включення PEG в основний ланцюг IFN- β -1a, в результаті утворював аміне з'єднання, яке є надзвичайно стійким до розпаду. Пегілюваний IFN- β -1a піддавали всебічній характеристиці, включаючи аналіз шляхом SDS-PAGE, хроматографію з виключенням за розміром (SEC), пептидне картування та оцінку активності в антивірусному аналізі in vitro. Чистота продукту, виміряна шляхом SDS-PAGE та SEC, була більшою за 90%. У пегілюваному зразку не спостерігали ознак агрегатів. Залишковий рівень немодифікованого IFN- β -1a у продукті був нижчим за межу кількісного аналізу, але представляє приблизно 1% продукту. Специфічна активність пегілюваного IFN- β -1a в

аналізі антивірусної активності знижувалася приблизно вдвічі порівняно з немодифікованим IFN- β -1a (EC_{50} = 32пг/мл для модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a порівняно з EC_{50} = 14пг/мл для немодифікованого IFN- β -1a). Основну частину пегільованого IFN- β -1a рецептували при 30мкг/мл у фосфатно-буферному розсолі (PBS), pH 7,3, що містив 14мг/мл альбуміну сироватки людини (HSA), застосовуючи процедуру, подібну до застосованої для AVONEX® (Biogen, Cambridge, MA), підданого всебічній характеристизації. Матеріал постачається як заморожена рідина, яку зберігають при -70°C.

Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a вказано у Таблиці 1:

Таблиця 1. Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a

Ефективність пегілювання
Співвідношення IFN- β -1a/PEG
Чистота
Місце приєднання
Антивірусна активність EC_{50}

1. Одержання модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a.

10мл нерепетованого AVONEX® (IFN- β -1a проміжний нерозфасований продукт, клінічна партія нерозфасованого медикаменту, який пройшов усі випробування для застосування на людях, 250мкг/мл у 100мм фосфату натрію, pH 7,2, 200мм NaCl) розводили 12мл 165мм MES, pH 5,0 та 50мкл 5N HCl. Зразок подавали на колонку з 300мкл SP-Sepharose FF (Pharmacia). Колонку промивали 3 x 300мкл 5мм фосфату натрію, pH 5,5, 75мм NaCl, і білок елюювали з 5мм фосфату натрію, pH 5,5, 600мм NaCl. Фракції елювання піддавали аналізу на їх оптичну густину при 280нм і концентрацію IFN- β -1a у зразках визначали, застосовуючи коефіцієнт поглинання 1,51 для 1мг/мл розчину. Пікові фракції об'єднували для досягнення концентрації IFN- β -1a 3,66мг/мл, яку згодом розводили до 1,2мг/мл водою.

До 0,8мл IFN- β -1a з об'єму розведеного елюату SP-Sepharose 0,5M фосфату натрію, pH 6,0, додавали до 50мм, ціаноборогідрид натрію (Aldrich) додавали до 5мм, і 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду додавали до 5мг/мл. Зразок інкубували при кімнатній температурі протягом 16 год у темноті. Пегільований IFN- β -1a очищали з реакційної суміші на 0,5мл колонці SP-Sepharose FF таким чином: 0,6мл реакційної суміші розводили 2,4мл 20мм MES, pH 5,0, і подавали на колонку SP-Sepharose. Колонку промивали фосфатом натрію, pH 5,5, 75мм NaCl, а потім пегільований IFN- β -1a елюювали з колонки з 25мм MES, pH 6,4, 400мм NaCl. Пегільований IFN- β -1a піддавали подальшому очищенню на сортувальній колонці Superose 6 HR 10/30 FPLC з 5мм фосфату натрію, pH 5,5, 150мм NaCl як мобільною фазою. Сортувальну колонку (25мл) запускали на швидкості 20мл/год і збирали фракції 0,5мл. Фракції елювання піддавали аналізу на вміст білка за оптичною густиною при 280нм,

об'єднували і визначали концентрацію білка в об'єднаних фракціях. Концентрація пегільованого IFN- β -1a вказується в еквівалентах IFN, оскільки компонент PEG не впливає на оптичну густину при 280нм. Зразки об'єднаних фракцій брали для аналізу і решту розводили до 30мкг/мл буфером, який містив HSA, розділяли на аліквотні частини по 0,25мл/флакон і зберігали при -70°C.

2. УФ-спектр очищеного модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a. УФ-спектр (240-340нм) модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a отримували, застосовуючи рецептований до використання HSA нерозфасований зразок. Пегільований зразок виявляв оптичну густину максимум при 278-279нм і оптичну густину мінімум при 249-250нм, і ці показники відповідали тим, які спостерігали для немодифікованого проміжного нерозфасованого продукту IFN- β -1a. Концентрацію білка пегільованого продукту визначали за спектром, використовуючи коефіцієнт поглинання $N \rightarrow \epsilon_{280}^{0,1\%} = 1,51$. Концентрація білка пегільованої 32маси становила 0,23мг/мл. Каламутності у зразку не існувало, про що свідчить відсутність оптичної густини при 320нм.

3. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a за допомогою SDS-PAGE. 4мкг немодифікованого і модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a піддавали SDS-PAGE у відновних умовах на гелі з градієнтом 10-20%. Гель забарвлювали Кумасі брильянтовим синім R-250, як показано на Фігурі 1 (Ряд А, маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа і 18кДа, відповідно); Ряд В, немодифікований IFN- β -1a; Ряд С, модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a). Аналіз SDS-PAGE модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a виявив одну велику смугу з видимою масою 55кДа, що відповідало модифікації одним PEG. Форм більшої маси, які виникають в результаті присутності додаткових PEG-груп, не було виявлено. В очищеному пегільованому продукті було виявлено немодифікований IFN- β -1a; однак, кількість була нижчою за межу кількісного визначення. Рівень немодифікованого IFN- β -1a у композиції оцінювали як такий, що зумовлює лише приблизно 1% від загальної кількості білка.

4. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a шляхом хроматографії з виключенням за розміром. Немодифікований та модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a піддавали SEC на аналітичній сортувальній колонці Superose 6 HR10/30 FPLC, застосовуючи PBS, pH 7,2, як мобільну фазу. Колонку запускали на швидкості 20мл/год і спостерігали оптичну густину елюента при 280нм, як показано на Фігурі 2: Фрагмент А: стандарти молекулярної маси (670кДа, тиреоглобулін; 158кДа, гамма-глобулін; 44кДа, яєчний альбумін; 17кДа, міоглобін; 1,3кДа, вітамін В12), Фрагмент В: модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a; Фрагмент С:

немодифікований IFN- β -1a. Модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a елюювали як окремий гострий пік з видимою молекулярною масою приблизно 200кДа, що відповідало великому гідродинамічному об'ємові PEG. Ознак агрегатів не спостерігалось. Немодифікований IFN- β -1a у композиції було виявлено, але його кількість була нижчою за межу кількісного визначення. Судячи з розміру піку, немодифікований IFN- β -1a зумовлює 1% продукту або менше, що відповідає спостереженням із застосуванням SDS-PAGE.

5. Аналіз модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a шляхом пептидного картування. Специфічність реакції пегілювання визначали шляхом пептидного картування. Немодифікований та модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a гідролізували з застосуванням Lys-C ендопроїтеїнази від Achromobacter (Wako Pureproducts), і одержані в результаті продукти розщеплення фракціювали шляхом HPLC з оберненням фаз на колонці Vydac C₄, застосовуючи 30-хвилинний градієнт від 0 до 70% ацетонітрилу у 0,1% TFA. Елюент колонки спостерігали за оптичною густиною при 214нм.

Усі з передбачених пептидів з гідролізату IFN- β -1a у Lys-C ендопроїтеїнази попередньо були ідентифіковані шляхом N-кінцевого секвенування та мас-спектрометрії [Pepinsky et al., (2001) J Pharmacology and Experimental Therapeutics 297:1059], і з них лише пептид, який містить N-кінець IFN- β -1a, змінювався шляхом модифікації за допомогою 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду; про це свідчить його зникнення з пептидної карти. Таким чином, дані картування вказують, що компонент PEG специфічно приєднується до цього пептиду. Дані також вказують, що модифікація PEG є спрямованою на N-кінець білка, оскільки лише N-кінцева модифікація в результаті веде до специфічної втрати цього пептиду.

В) Одержання та характеристика модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a

Людський IFN- β -1a пегілювали на N-кінці з застосуванням 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду. Продукт відновного алкілювання, який застосовували для включення PEG в основний ланцюг IFN- β -1a, в результаті веде до утворення амінного з'єднання, яке є надзвичайно стійким до розпаду. Пегільований IFN- β -1a піддавали всебічній характеристиці, включаючи аналіз шляхом SDS-PAGE, SEC, пептидне картування та оцінку активності в антивірусному аналізі *in vitro*. Чистота продукту, виміряна шляхом SDS-PAGE та SEC, була більшою за 95%. У зразку пегільованого IFN- β -1a ознак агрегатів не було. Залишкові рівні немодифікованого IFN- β -1a у продукті були нижчими за межу кількісного визначення, але представляють приблизно 1% продукту. Специфічна активність пегільованого IFN- β -1a в аналізі антивірусної активності знизилася

приблизно вдвічі порівняно з немодифікованим IFN- β -1a (EC_{50} = 31пг/мл для модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a порівняно з EC_{50} = 14пг/мл для немодифікованого IFN- β -1a). Нерозфасований пегільований IFN- β -1a рецептували при 30мкг/мл у PBS, pH 7,2, що містив 15мг/мл HSA, за процедурою, подібною до рецептування AVONEX®, який було піддано всебічній характеристиці. Матеріал постачається як заморожена рідина, яку зберігають при -70°C.

Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a вказано у Таблиці 2:

Таблиця 2. Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a

Ефективність пегілювання	>80%
Співвідношення IFN- β -1a/PEG	1:1
Чистота	>95%
Місце приєднання	N-кінець
Антивірусна активність EC_{50}	31пг/мл

1. Одержання модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a. 80мл нерцептованого AVONEX® (IFN- β -1a проміжний нерозфасований продукт, клінічна партія нерозфасованого медикаменту, який пройшов усі випробування для застосування на людях, 254мкг/мл у 100мм фосфату натрію, pH 7,2, 200мм NaCl) розводили 96мл 165мМ MES, pH, 5,0, та 400мкл 5N HCl. Зразок подавали на колонку 1,2мл SP-Sepharose FF (Pharmacia). Колонку промивали 6,5мл 5мМ фосфату натрію, pH 5,5, 75мМ NaCl, і білок елюювали з 5мМ фосфату натрію, pH 5,5, 600мМ NaCl. Фракції елювання піддавали аналізу на їх оптичну густина при 280нм і концентрацію IFN- β -1a у зразках визначали, застосовуючи коефіцієнт поглинання 1,51 для 1мг/мл розчину. Пікові фракції об'єднували для досягнення концентрації IFN- β -1a 4,4мг/мл. До 2,36мл 4,4мг/мл IFN- β -1a з об'єму розведеного елюату SP-Sepharose 0,5м фосфату натрію, pH 6,0, додавали до 50мМ, ціаноборогідрид натрію (Aldrich) додавали до 5мМ і 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду додавали до 10мг/мл. Зразок інкубували при кімнатній температурі протягом 21 год у темноті. Пегільований IFN- β -1a очищали з реакційної суміші на колонці з 8,0мл SP-Sepharose FF таким чином: 9,44мл реакційної суміші розводили з 37,7мл 20мМ MES, pH 5,0, і подавали на колонку SP-Sepharose. Колонку промивали фосфатом натрію, pH 5,5, 75мМ NaCl, а потім пегільований IFN- β -1a елюювали з колонки з 25мМ MES, pH 6,4, 400мМ NaCl. Пегільований IFN- β -1a піддавали подальшому очищенню на сортувальній колонці Superose 6 HR 10/30 FPLC з 5мМ фосфату натрію, pH 5,5, 150мМ NaCl як мобільною фазою. Сортувальну колонку (25мл) запускали на швидкості 24мл/год і збирали фракції по 0,25мл. Фракції елювання піддавали аналізу на вміст білка шляхом SDS-PAGE, об'єднували і визначали концентрацію білка в об'єднаних фракціях. Концентрація пегільованого IFN- β -1a

вказується в еквівалентах IFN після коректування з врахуванням впливу PEG на оптичну густину при 280нм з застосуванням коефіцієнта поглинання 2 для 1мг/мл розчину пегільованого IFN- β -1a. Зразки об'єднаних фракцій брали для аналізу і решту розводили до 30мкг/мл буфером, який містив HSA, розділяли на аліквотні частини по 0,25мл/флакон і зберігали при -70°C.

2. УФ-спектр очищеного модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a. УФ-спектр (240-340нм) модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a отримували, застосовуючи рецептований до використання HSA нерозфасований зразок. Пегільований зразок виявляв оптичну густину максимум при 278-279нм і оптичну густину мінімум при 249-250нм, що відповідає показникам, які спостерігають для немодифікованого проміжного нерозфасованого продукту IFN- β -1a. Концентрацію білка пегільованого продукту визначали за спектром, використовуючи коефіцієнт поглинання $\epsilon_{280}^{0,1\%} = 2,0$. Концентрація білка пегільованого нерозфасованого продукту становила 0,42мг/мл. Каламутності у зразку не існувало, про що свідчить відсутність оптичної густини при 320нм.

3. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a з застосуванням SDS-PAGE. 2,1мкг модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a піддавали SDS-PAGE у відновних умовах на гелі з градієнтом 4-20%. Гель забарвлювали Кумасі брильянтовым синім R-250. Аналіз SDS-PAGE модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a виявив одну велику смугу з видимою масою 55кДа, що відповідало модифікації одним PEG. В очищеному пегільованому продукті було виявлено немодифікований IFN- β -1a; однак, кількість була нижчою за межу кількісного визначення. Згідно з оцінкою, рівень немодифікованого IFN- β -1a у композиції зумовлює лише приблизно 1% від загальної кількості білка.

4. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a шляхом хроматографії з виключенням за розміром. Модифікований 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a піддавали SEC на аналітичній сортувальній колонці Superose 6 HRI 0/30 FPLC з використанням PBS, pH 7,0, як мобільної фази. Колонку запускали на швидкості 24мл/год і спостерігали оптичну густину елюента при 280нм. Пегільований IFN- β -1a елюювали як окремий гострий пік без ознак агрегатів (Фігура 3).

5. Аналіз модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a шляхом пептидного картування. Специфічність реакції пегілювання визначали шляхом пептидного картування. 13,3мкг немодифікованого та модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a гідролізували 20% (маса/маса) Lys-C ендопротеїнази від

Achromobacter (Wako Bioproducts) у PBS, що містив 5мМ DTT, 1мМ EDTA, pH 7,6, при кімнатній температурі протягом 30 год (кінцевий об'єм = 100мкл). Після цього додавали 4мкл 1М DTT і 100мкл 8М сечовини і зразок інкубували протягом 1 год при кімнатній температурі. Пептиди відокремлювали шляхом HPLC з оберненням фаз на колонці Vydac C₁₈ (214TP51), застосовуючи 70-хвилинний градієнт 0-63% ацетонітрилу у 0,1% TFA з наступним 10-хвилинним градієнтом 63-80% ацетонітрилу у 0,1% TFA. Елюент колонки спостерігали за оптичною густиною при 214нм.

Усі з передбачених пептидів з гідролізату IFN- β -1a у Lys-C ендопротеїнази попередньо були ідентифіковані шляхом N-кінцевого секвенування та мас-спектрометрії [Pepinsky et al., (2001) J Phamacology and Experimental Therapeutics 297:1059], і з них лише пептид, який містить N-кінець IFN- β -1a змінювався шляхом модифікації 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду; про це свідчить його зникнення з карти. Таким чином, дані картування вказують, що компонент PEG специфічно приєднується до цього пептиду. Дані також вказують, що модифікація PEG є спрямованою на N-кінець білка, оскільки лише N-кінцева модифікація в результаті веде до специфічної втрати цього пептиду.

С) Одержання та характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-p-фенілацетальдегіду IFN- β -1a

Людський IFN- β -1a пегілювали на N-кінці 20кДа mPEG-O-p-фенілацетальдегіду. Продукт відновного алкілювання, який застосовували для включення PEG в основний ланцюг IFN- β -1a, в результаті веде до утворення амінного з'єднання, яке є надзвичайно стійким до розпаду. Пегільований IFN- β -1a піддавали всебічній характеризації, включаючи аналіз шляхом SDS-PAGE, SEC, пептидне картування та оцінку активності в антивірусному аналізі in vitro. Чистота продукту, виміряна шляхом SDS-PAGE та SEC, була більшою за 95%. У зразку пегільованого IFN- β -1a ознак агрегатів не було. Залишкові рівні немодифікованого IFN- β -1a у продукті були нижчими за межу кількісного визначення, але представляють приблизно 1% продукту. У випробуванні стійкості не спостерігалось агрегації або розпаду модифікованого 20кДа mPEG-O-p-фенілацетальдегіду IFN- β -1a у Tris-буфері, pH 7,4, після інкубації при 37°C протягом періоду до 7 днів. Специфічна активність пегільованого IFN- β -1a в аналізі антивірусної активності знизилася приблизно вдвічі порівняно з немодифікованим IFN- β -1a (EC₅₀ = 31пг/мл для модифікованого 20кДа mPEG-O-p-фенілацетальдегіду IFN- β -1a порівняно з EC₅₀ = 14пг/мл для немодифікованого IFN- β -1a).

Нерозфасований пегільований IFN- β -1a рецептували при 30мкг/мл у PBS, pH 7,3, що містив 14мг/мл HSA, за процедурою, подібною до рецептування AVONE[®], який було піддано всебічній характеризації. Матеріал постачається як заморожена рідина, яку зберігають при -70°C.

Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а вказано у Таблиці 3:

Таблиця 3. Властивості модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а	
Ефективність пегілювання	>80%
Співвідношення IFN-β-1а/PEG	1:1
Чистота	>95%
Місце приєднання	N-кінець
Антивірусна активність EC ₅₀	31пг/мл

1. Одержання модифікованого 20кДа mPEG-O-р-Фенілацетальдегіду IFN-β-1а. 20мл неречептованого AVONE X® (промійний нерозфасований продукт IFN-β-1а, клінічна партія нерозфасованого медикаменту, який пройшов усі випробування для застосування на людях, 250мкг/мл у 100мМ фосфату натрію, рН 7,2, 200мМ NaCl) розводили 24мл 165мМ MES, рН 5,0, 100мкл 5N HCl і 24мл води. Зразок подавали на колонку з 600мкл SP-Sepharose FF (Pharmacia). Колонку промивали 2 x 900мкл 5мМ фосфату натрію, рН 5,5, 75мМ NaCl, і білок елюювали з 5мМ фосфату натрію, рН 5,5, 600мМ NaCl. Фракції елювання піддавали аналізу на їх оптичну густину при 280нм і концентрацію IFN-β-1а у зразках визначали, застосовуючи коефіцієнт поглинання 1,51 для 1мг/мл розчину. Пікові фракції об'єднували для досягнення концентрації IFN-β-1а 2,3мг/мл. До 1,2мл IFN-β-1а з об'єму елюату SP-Sepharose 0,5М фосфату натрію, рН 6,0 додавали до 50мМ, ціаноборогідрид натрію (Aldrich) додавали до 5мМ і 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду додавали до 10мг/мл. Зразок інкубували при кімнатній температурі протягом 18 год у темноті. Пегільований IFN-β-1а очищали з реакційної суміші на колонці з 0,75мл SP-Sepharose FF таким чином: 1,5мл реакційної суміші розводили 7,5мл 20мМ MES, рН 5,0, 7,5мл води та 5мкл 5N HCl, і подавали на колонку SP-Sepharose. Колонку промивали фосфатом натрію, рН 5,5, 75мМ NaCl, а потім пегільован IFN-β-1а елюювали з колонки з 20мМ MES, рН 6,0, 600мМ NaCl. Пегільований IFN-β-1а піддавали подальшому очищенню на сортувальній колонці Superose 6 HR 10/30 FPLC з 5мМ фосфату натрію, рН 5,5, 150мМ NaCl як мобільною фазою. Сортувальну колонку (25мл) запускали на швидкості 20мл/год і збирали фракції 0,5мл. Фракції елювання піддавали аналізу на вміст білка за оптичною густиною при 280нм, об'єднували і визначали концентрацію білка в об'єднаних фракціях. Концентрація пегільованого IFN-β-1а вказується в еквівалентах IFN після коректування з врахуванням впливу PEG (20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід має коефіцієнт поглинання при 280нм 0,5 для 1мг/мл розчину) та оптичну густину при 280нм, застосовуючи коефіцієнт поглинання 2 для 1мг/мл розчину пегільованого IFN-β-1а. Зразки об'єднаних фракцій брали для аналізу і решту розводили до 30мкг/мл буфером, який містив HSA, розділяли на аліквотні частини по 0,25мл/флакон і зберігали при -70°C.

2. УФ-спектр очищеного модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а. УФ-спектр (240-340нм) модифікованого 20кДа

mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а отримували, застосовуючи рецептований до використання HSA нерозфасований зразок. Пегільований зразок виявляв оптичну густину максимум при 278-279нм і оптичну густину мінімум при 249-250нм, що відповідає показникам, які спостерігають для немодифікованого проміжного нерозфасованого продукту IFN-β-1а. Концентрацію білка пегільованого продукту визначали за спектром, використовуючи коефіцієнт поглинання $\epsilon_{280}^{0,1\%} = 2,0$. Концентрація білка пегільованого нерозфасованого продукту становила 0,10мг/мл. Каламутності у зразку не існувало, про що свідчить відсутність оптичної густини при 320нм.

3. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а шляхом SDS-PAGE. 2,5мкг немодифікованого та модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а піддавали SDS-PAGE у відновних умовах на гелі з градієнтом 10-20%. Гель забарвлювали Кумасі брильянтовим синім R-250, як показано на Фігурі 4 (Ряд А: модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а; Ряд В: немодифікований IFN-β-1а; Ряд С: маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа і 18кДа, відповідно)). Аналіз SDS-PAGE модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а виявив одну велику смугу з видимою масою 55кДа, що відповідало модифікації одним PEG. Форм більшої маси, які виникають в результаті присутності додаткових PEG-груп, не було виявлено. В очищеному пегільованому продукті було виявлено немодифікований IFN-β-1а; однак, кількість була нижчою за межу кількісного визначення. Згідно з оцінкою, рівень немодифікованого IFN-β-1а у композиції зумовлює лише приблизно 1% від загальної кількості білка.

4. Характеризація модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а шляхом хроматографії з виключенням за розміром. Модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а піддавали SEC на аналітичній сортувальній колонці Superose 6 HR10/30 FPLC, застосовуючи PBS, рН 7,2, як мобільну фазу. Колонку запускали на швидкості 20мл/год і спостерігали оптичну густину елюента при 280нм, як показано на Фігурі 5: Фрагмент А: стандарти молекулярної маси (670кДа, тиреоглобулін; 158кДа, гамма-глобулін; 44кДа, яєчний альбумін; 17кДа, міоглобін; 1,3кДа, вітамін В12); Фрагмент В: модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1а. Пегільований IFN-β-1а елюювали як окремий гострий пік з видимою молекулярною масою приблизно 200кДа, що відповідало великому гідродинамічному об'ємові PEG. Ознак агрегатів не спостерігалось. У композиції було виявлено немодифікований IFN-β-1а, але його кількість була нижчою за межу кількісного визначення. Судячи з розміру піку, немодифікований IFN-β-1а зумовлює 1% або менше продукту, що відповідає спостереженням із застосуванням SDS-PAGE.

5. Аналіз модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a шляхом пептидного картування. Специфічність реакції пегілювання визначали шляхом пептидного картування. Немодифікований та модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a гідролізували з застосуванням Lys-C ендотепінази від Achromobacter (Wako Bioproducts) і одержані в результаті продукти розщеплення фракціонували шляхом HPLC з оберненням фаз на колонці Vydac C4, застосовуючи 30-хвилинний градієнт від 0 до 70% ацетонітрилу у 0,1% TFA. Елюент колонки спостерігали за оптичною густиною при 214нм.

Усі з передбачених пептидів з гідролізату IFN- β -1a у Lys-C ендотепінази попередньо були ідентифіковані шляхом N-кінцевого секвенування та мас-спектрометрії (Pepinsky et al., (2001) J Pharmacology and Experimental Therapeutics 297:1059), і з них лише пептид, який містить N-кінець IFN- β -1a, змінювався шляхом модифікації 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду, про це свідчить його зникнення з карти. Таким чином, дані картування вказують, що компонент PEG специфічно приєднується до цього пептиду. Дані також вказують, що модифікація PEG є спрямованою на N-кінець білка, оскільки лише N-кінцева модифікація в результаті веде до специфічної втрати цього пептиду.

6. Стійкість модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a. Для випробування стійкості модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a зразки розводили до 0,1мкг/мл 100мм буфера Tris-HCl, pH 7,4, а потім інкубували при 37°C протягом періоду до 7 днів. 20мкл зразка (2мкг) забирали на 0, 2, 5 та 7-й дні і піддавали аналізу шляхом SDS-PAGE у відновних умовах, як показано на Фігурі 6: Ряд А: маркери молекулярної маси (згори донизу; 100кДа, 68кДа, 45кДа, 27кДа, 18кДа та 15кДа, відповідно); Ряди В, С, D та Е: модифікований mPEG-O-р-фенілацетальдегідом IFN- β -1a забирали на 0, 2, 5 та 7-й дні, відповідно. Ознак агрегації або розпаду пегільованого IFN- β -1a не спостерігали навіть через 7 днів при 37°C.

ПРИКЛАД 3. Специфічна активність пегільованого людського IFN- β -1a в антивірусному аналізі in vitro

Специфічну антивірусну активність зразків пегільованого IFN- β -1a випробували на клітинах карциноми легенів людини (A549 клітин), підданих дії вірусу енцефаломіокардиту (ЕМС), застосовуючи метаболічний барвник 2,3-біс[2-метокси-4-нітро-5-сульфо-феніл]-2Н-тетразолій-5-карбоксанілід (МТТ; М-5655, Sigma, St. Louis, MO) як міру метаболічно активних клітин, які залишаються після піддання дії вірусу. Тобто, клітини A549 попередньо обробляли протягом 24 год або немодифікованим, або пегільованим IFN- β -1a (починаючи з 66,7пг/мл з послідовними 1,5-разовими розведеннями до 0,8пг/мл) перед підданням дії вірусу. Після цього клітини протягом 2 днів піддавали дії вірусу ЕМС при розведенні, яке в результаті повністю знищувало клітини за відсутності IFN. Після цього планшети проявляли

за допомогою МТТ. Вихідний розчин МТТ приготували при 5мг/мл у PBS, фільтрували у стерильних умовах і 50мкл цього розчину розводили у культурах клітин (100мкл на лунку). Після інкубації при кімнатній температурі протягом 30-60хв розчин МТТ/середовище зливали, клітини промивали 100мкл PBS і, нарешті, метаболізований барвник сольобілізували за допомогою 100мкл 1,2N HCl в ізопропанолі. Життєздатні клітини (як було визначено за присутністю барвника) підраховували за оптичною густиною при 450нм. Дані аналізували шляхом побудови кривої залежності оптичної густини від концентрації IFN- β -1a і активність IFN- β -1a визначали як концентрацію, при якій знищувалися 50% клітин, тобто, 50% цитопатичний ефект (EC₅₀) або 50% максимум OD₄₅₀. Аналіз здійснювали вісім разів для немодифікованого IFN- β -1a і від трьох до чотирьох разів з різними зразками пегільованого IFN- β -1a. Для кожного аналізу отримували по дві інформаційні точки для кожної концентрації білка. Типові графіки життєздатності клітин відносно концентрації немодифікованого або пегільованого IFN- β -1a показано на Фігурах 7А та 7В. На Фігурі 7А символи є такими: немодифікований IFN- β -1a (O), модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a (□), модифікований 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a (Δ) і модифікований 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a (◇). На Фігурі 7В символи є такими: немодифікований IFN- β -1a (O), модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a (□), модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегіду IFN- β -1a (Δ) і модифікований 20кДа mPEG-O-м-фенілацетальдегіду IFN- β -1a (◇).

Значення EC₅₀ (концентрація при захисті від вірусу, який становить половину від максимального) для IFN- β -1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду, 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду, 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду, 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду, 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегіду та 20кДа mPEG-O-м-фенілацетальдегіду показано у Таблиці 4. Усі пегільовані IFN- β -1a модифікували і очищали до гомогенності практично так, як описано для модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-м-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a та модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN- β -1a, як описано вище.

Специфічна антивірусна активність немодифікованих та пегільованих

Білок
Немодифікований IFN- β -1a

Модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегід	
Модифікований 20кДа mPEG-O-р-метилпропіональдегід	IFN-β-1a
Модифікований 20кДа mPEG-O-m-метилпропіональдегід	IFN-β-1a
Модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегід	IFN-β-1a
Модифікований 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегід	IFN-β-1a
Модифікований 20кДа mPEG-O-m-фенілацетальдегід	IFN-β-1a

ПРИКЛАД 4. Фармакокінетика внутрішньовенно введених немодифікованих та пегільованих IFN-β-1a у щурів

Катетеризованим самицям щура Льюїса робили внутрішньовенні ін'єкції 80мкг/кг немодифікованого IFN-β-1a або 24мкг/кг таких пегільованих IFN-β-1a: модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегіду IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегіду IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-m-фенілацетальдегіду IFN-β-1a та модифікованого 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегіду IFN-β-1a. І немодифіковані, і пегільовані білки рецептували у присутності 14-15мг/мл HSA як носія. Для немодифікованого білка кров (0,2мл) забирали через катетер у різні моменти часу; безпосередньо перед введенням і через 0,083, 0,25, 0,5, 1,25, 3 та 5 годин після введення. Для пегільованих білків кров (0,2мл) забирали через катетер безпосередньо перед введенням і через 0,083, 0,25, 0,5, 1,25, 3, 24, 48 та 72 год після введення. Кров збирали у трубки сепаратора сироватки (Beckton Dickinson No. 365956) і інкубували при кімнатній температурі протягом 60хв, даючи їй згорнутися. Згорнуту кров центрифугували протягом 10хв при 4°C, сироватку видаляли і зберігали при -70°C до аналізу.

Зразки сироватки після цього розморожували і випробували в антивірусних аналізах. Зразки сироватки не розводили до 1:50 у середовищі, яке містило сироватку (модифіковане Дульбекко середовище Ігла, яке містило 10% (об'єм/об'єм) ембріональної сироватки великої рогатої худоби, по 100 U пеніциліну та стрептоміцину і 2мМ L-глутаміну) і випробували в антивірусних аналізах. Зразки розтирали у призначених для них лунках 96-лункового планшета для культури тканини, які містили клітини карциноми легенів людини (A549, #CCL-185, ATCC, Rockville, MD). У кожному планшеті аналізували розведення контрольного зразка (66,7, 44,4, 29,6, 19,8, 13,2, 8,8, 5,9, 3,9, 2,6, 1,7, 1,2 та 0,8пг/мл однієї форми IFN-β-1a, яку вводили щурам) та трьох зразків сироватки. Клітини A549 попередньо обробляли розведеними зразками сироватки протягом 24 год перед інфікуванням вірусом енцефаломієлокардиту (ЕМС). Після дводенного інкубування з вірусом життєздатні клітини забарвлювали розчином МТТ (5мг/мл у фосфатному буфері) протягом 1 год, промивали фосфатним буфером і солюбілізували з застосуванням 1,2N HCl в ізопропанолі. Дані

лунок після цього зчитували при 450нм. Стандартні криві немодифікованого або пегільованого IFN-β-1a будували для кожної лунки і використовували для визначення кількості немодифікованого або пегільованого IFN-β-1a у кожному випробуваному зразку. Після цього розраховували фармакокінетичні параметри, застосовуючи аналіз за допомогою програми WinNonLin, версія 3.0 або 3.3.

На Фігурі 8А показано графіки залежності концентрації від часу для немодифікованого IFN-β-1a (верхній графік) та IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегідом (нижній графік). А на Фігурі 8В показано графіки залежності концентрації від часу для IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-р-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегідом (верхній графік) та 20кДа mPEG-O-р-фенілацетальдегідом (нижній графік). Інформаційні точки є середніми показниками вимірювань 3 щурів.

У Таблиці 5 показано фармакокінетичні параметри C_{max} (максимальна спостережена концентрація), $t_{1/2}$ (півперіод виведення) AUC (площа під кривою), V_{ss} (об'єм розподілу у стійкому стані), швидкість очищення та MRT (середній час утримання) для немодифікованого IFN-β-1a та форм пегільованого IFN-β-1a. Дані, показані на Фігурах 8А та 8В і у Таблиці 5, отримували в тому самому дослідженні.

На Фігурі 9А показано графіки залежності концентрації від часу для немодифікованого IFN-β-1a (верхній графік) та IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-р-фенілпропіональдегідом (нижній графік). Інформаційні точки є середніми показниками вимірювань 2 щурів. На Фігурі 9В показано графіки залежності концентрації від часу для IFN-β-1a, модифікованого 20кДа mPEG-O-m-фенілацетальдегідом (верхній графік) та 20кДа mPEG-O-m-метилфеніл-O-2-метилпропіональдегідом (нижній графік). Інформаційні точки є середніми показниками вимірювань 3 щурів.

У Таблиці 6 показано фармакокінетичні параметри для немодифікованого IFN-β-1a та форм пегільованого IFN-β-1a. Дані, показані на Фігурах 9А та 9В і у Таблиці 6, отримували у тому ж самому дослідженні; незалежно від даних, показаних на Фігурах 8А та 8В і у Таблиці 5.

За даними, показаними на Фігурах 8А, 8В, 9А та 9В і у Таблицях 5 та 6, пегілювання IFN-β-1a молекулами PEG згідно з винаходом поліпшує фармакокінетичні властивості IFN-β-1a. В усіх випадках пегільовані білки усувалися повільніше, ніж немодифікований IFN-β-1a, зі швидкістю очищення 3,9-8,3мл/год/кг порівняно з 160-170мл/год/кг для немодифікованого білка. Внаслідок зниження швидкості очищення середній час утримання (MRT) збільшувався з приблизно 1 год для немодифікованого білка до 4,8-7,6 год для пегільованих білків. Подібним чином півперіод виведення ($t_{1/2}$) збільшувався з приблизно 1 год для немодифікованого білка до 5,2-13 год для пегільованих білків. Значення площі під кривою (AUC) також значною мірою збільшувалися після

пегілювання IFN- β -1a. Для немодифікованого IFN- β -1a AUC становила приблизно 0,5мкг-год/мл, тоді як для пегілюваних білків значення AUC становили приблизно від 3 до 6мкг-год/мл, незважаючи на те, що доза пегілюваних білків була у 3,3 раза нижчою за немодифікований білок. Для максимальної спостереженої концентрації (C_{\max}) значення були в цілому вищими для немодифікованих IFN- β -1a, ніж для пегілюваних білків, вказуючи на нижчу дозу введених модифікованих білків. На об'єм розподілу у стійкому стані (V_{ss}) значення для всіх пегілюваних білків були нижчими, ніж для немодифікованого IFN- β -1a, вказуючи на обмеження їх здатності до зникнення з центральної крові.

Фармакокінетичні параметри для немодифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a, модифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a та модифікованого

Параметр	Одиниці	Немодифікований IFN- β -1a	Модифікований 20кДа м-метилпропіональдегіду IFN- β -1a
C_{\max}	пг/мл	1 400 000	720
$t_{1/2}$	год	0,98	1
AUC	пг-год/мл	510 000	4 80
V_{ss}	мл/кг	160	3
Очищення	мл/год/кг	160	5
MRT	год	0,98	7

^a Показані фармакокінетичні дані для немодифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a дослідженні

Фармакокінетичні параметри для немодифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a, модифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a та модифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a мають бути такою, що раніше не піддавалася лікуванню з застосуванням IFN- β . Кожній тварині внутрішньовенно вводять двічі, з інтервалом між дозами у два тижні. Об'єм дози становить 1,0мл/кг. Кров

Параметр	Одиниці	Немодифікований IFN- β -1a	Модифікований 20кДа mPEG-O-m-метилпропіональдегіду IFN- β -1a
C_{\max}	пг/мл	670 000	930 000
$t_{1/2}$	год	0,92	5,2
AUC	пг-год/мл	470 000	4 700 000
V_{ss}	мл/кг	140	25
Очищення	мл/год/кг	170	5,1
MRT	год	0,81	4,8

Показані фармакокінетичні дані для немодифікованого метилпропіональдегіду IFN- β -1a дослідженні

ПРИКЛАД 5: Порівняльна фармакокінетика та фармакодинаміка немодифікованого та пегілюваного людського IFN- β -1a у мавп

Порівняльні дослідження з одно- та багаторазовими дозами здійснюють з немодифікованим та пегілюваним IFN- β -1a для визначення їх відносної стійкості та активності у мавп. У цих дослідженнях фармакокінетика та фармакодинаміка кон'югатів пегілюваного IFN- β -1a порівнюється з показниками немодифікованого IFN- β -1a, і відповідні висновки можуть поширюватися на людей.

Тварини та способи

Дослідження 1 (багаторазова доза)

Здійснювали дослідження з багаторазовими дозами у паралельних групах для визначення порівняльної фармакокінетики та фармакодинаміки немодифікованого та пегілюваного IFN- β -1a. У цьому дослідженні використовують здорових приматів (наприклад, макак-резусів). Перед дозуванням усі тварини перевірялися на ознаки порушень здоров'я ветеринаром для лабораторних тварин двічі протягом 14 днів до введення випробуваного

препарату; одна перевірка має здійснюватися протягом 24 год до першого введення випробуваного препарату. Лише здорові тварини отримували випробуваний препарат. Перевірка включає огляд загального фізичного стану та аналіз крові до введення дози на вихідну клінічну патологію та вихідний рівень антитіл до IFN- β -1a. Усіх тварин зважували і записували температуру тіла у межах періоду 24 год до введення випробуваних препаратів. Відбирали дванадцять суб'єктів і розбивали по групах із трьох тварин для введення 1×10^6 U/кг немодифікованого або пегілюваного IFN- β -1a, але зрештою ідентичного IFN- β -1a. Введення здійснюють підшкірним (SC) або внутрішньовенним (IV) шляхами. Шість самців тварин отримують випробуваний препарат внутрішньовенно (3 для кожного режиму) а інші 6 самців тварин отримують випробуваний препарат підшкірно (3 для кожного режиму). Кожна тварина має бути такою, що раніше не піддавалася лікуванню з застосуванням IFN- β . Кожній тварині внутрішньовенно вводять двічі, з інтервалом між дозами у два тижні. Об'єм дози становить 1,0мл/кг. Кров забирають для фармакокінетичних випробувань через 0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 та 96 годин після кожної ін'єкції. Зразки крові для вимірювання IFN-індукованого маркера біологічної реакції, неоптерину сироватки, забирають через 0, 24, 48, 72, 96, 168, 336 та 504 год після введення досліджуваного медикаменту. Оцінка під час періоду дослідження включає клінічні спостереження, які здійснюють через 30хв і 1 год після введення дози для виявлення ознак токсичності. Тварин щодня спостерігають у клітках і записують дані про загальний вигляд, ознаки токсичності, дискомфорт та зміни у поведінці. Масу тіла та температуру тіла записують з постійними інтервалами протягом 21 дня після введення дози.

Дослідження 2 (одинична доза)

Здійснювали дослідження з одноразовою дозою у паралельних групах для визначення порівняльної фармакокінетики та фармакодинаміки немодифікованого та пегільованого IFN- β -1a. Для цього дослідження використовували здорових приматів (наприклад, макак-резусів). Перед дозуванням усі тварини перевірялися на ознаки порушень здоров'я ветеринаром для лабораторних тварин двічі протягом 14 днів до введення випробуваного препарату; одна перевірка має здійснюватися протягом 24 год до першого введення випробуваного препарату. Лише здорові тварини отримували випробуваний препарат. Перевірка включає огляд загального фізичного стану та аналіз крові до введення дози на вихідну клінічну патологію та вихідний рівень антитіл до IFN- β -1a. Усіх тварин зважували і записували температуру тіла у межах періоду 24 год до введення випробуваних препаратів. Відбирали двадцять суб'єктів і розбивали на п'ять груп з чотирьох тварин (2 самці і 2 самиці на груп) для введення або 1×10^6 U/kg немодифікованого або пегільованого IFN- β -1a внутрішньом'язово (IM), або 2×10^5 U/kg, 1×10^6 U/kg або 5×10^6 U/kg пегільованого IFN- β -1a внутрішньовенно (IV). Кожна тварина має бути такою, що раніше не піддавалася лікуванню з застосуванням IFN- β . Об'єм дози, як правило, становить 1,0 мл/кг. Кров забирають для фармакокінетичних випробувань через 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 та 96 годин і через 7, 14, 21 та 28 днів після введення досліджуваного медикаменту. Зразки крові для вимірювання IFN-індукованого маркера біологічної реакції, 2'-5'-олігоаденілатсинтази (2'-5'-OAS), забирають через 0, 12, 24, 48, 72 та 96 годин і через 7, 14, 21 та 28 днів після введення досліджуваного медикаменту. Оцінка під час періоду дослідження включає клінічні спостереження, які здійснюють через 30 хв і 1 год після введення дози для виявлення ознак токсичності. Тварин щодня спостерігають у клітках і записують дані про загальний вигляд, ознаки токсичності, дискомфорт та зміни у поведінці. Маса тіла та температуру тіла записують з постійними інтервалами протягом 28 днів після введення дози.

Способи аналізу

Рівень IFN- β -1a у сироватці кількісно визначають, застосовуючи аналіз цитопатичного ефекту (CPE). Аналіз CPE дозволяє вимірювати рівень опосередкованої IFN антивірусної активності. Рівень антивірусної активності у зразку відображає кількість молекул активного IFN, що міститься у цьому зразку на час забирання крові. Такий підхід є стандартним способом оцінки фармакокінетики IFN- β . Аналіз CPE виявляє здатність IFN- β до захисту клітин карциноми легенів людини (A549, #CCL-185, ATCC, Rockville, MD) від цитотоксичності через вірус енцефаломіокардиту (ЕМС). Клітини попередньо інкубують протягом 15-20 год зі зразками сироватки для індукції та синтезу IFN-індукованих білків, які відповідають за антивірусну реакцію. Після цього додають вірус ЕМС і інкубують ще

протягом 30 год до визначення цитотоксичності з застосуванням барвника кристалічного фіолетового. Внутрішній стандарт IFN- β , а також внутрішній стандарт пегільованого IFN- β -1a випробують одночасно зі зразками на кожному аналітичному планшеті. Цей стандарт калібрують за стандартним еталоном природного людського фібробласту IFN (Другий міжнародний стандарт ВОЗ для інтерферону, людський фібробласт, Gb-23-902-53). Кожен аналітичний планшет також має контрольні лунки для вирощування клітин, які не містять ні IFN- β будь-якого типу, ні ЕМС, та лунки для контролю на вірус, які містять клітини та ЕМС, але не містять IFN- β . Контрольні планшети, які містять стандарт та зразки, також підготовляють для визначення впливу зразків, за його наявності, на ріст клітин. Ці планшети забарвлюють без додавання вірусу. Зразки та стандарти випробують двічі на кожному з двох аналітичних планшетів, отримуючи чотири інформаційні точки для кожного зразка. Вказується середнє геометричне концентрації чотирьох копій. Межа виявлення у цьому аналізі становить 10 U/мл. Концентрацію неоптерину у сироватці визначають за допомогою клінічних фармакологічних засобів, застосовуючи проби серійного виробництва. Концентрацію 2'-5'-OAS у сироватці визначають у лабораторії, застосовуючи затверджену пробу серійного виробництва.

Фармакокінетичні та статистичні способи

Програму Rstrip™ [MicroMath, Inc., Salt Lake City, UT] застосовують для приведення даних у відповідність фармакокінетичним моделям. Середні геометричні значення концентрації вказуються залежно від часу для кожної групи. Оскільки результати аналізу виражають у розведеннях, середні геометричні значення вважають більш підходящими, ніж середні арифметичні. Рівень IFN у сироватці узгоджують з вихідними значеннями, і за значення концентрації у сироватці, які не піддаються виявленню, беруть 5 U/мл, що відповідає половині нижньої межі виявлення. Для даних внутрішньовенної інфузії модель внутрішньовенної інфузії узгоджують з концентрацією у сироватці, що піддається виявленню, для кожного суб'єкта, а дані підшкірного введення узгоджують з ін'єкційною моделлю.

Розраховують такі фармакокінетичні параметри:

- (i) спостережений пік концентрації, C_{max} (U/мл);
- (ii) площа під кривою від 0 до 48 год, AUC (U х год/мл) з застосуванням формули трапеції;
- (iii) півперіод виведення (год);
- і, з даних для внутрішньовенної інфузії (якщо застосовують внутрішньовенне введення):
- (iv) півперіод розподілу (год);
- (v) очищення (мл/год/кг)
- (vi) видимий об'єм розподілу, V_d (мл/кг).

Програму WinNonlin (версія 1.0, Scientific Consulting Inc., Apex, NC) застосовують для розрахунку півперіодів видалення після IV- та SC-ін'єкції. Для неоптерину та 2'-5'-OAS, середні арифметичні значення за частом представлено для кожної групи. Розраховують E_{max} , максимальну

зміну порівняно з вихідним рівнем. C_{max} , AUC та E_{max} піддають однобічному аналізу розбіжності для порівняння дозувальних груп. C_{max} та AUC перед аналізом піддають логарифмічному перетворенню; повідомляються середні геометричні значення.

ПРИКЛАД 6: Антиангіогенний вплив пегільованого людського IFN- β -1a; здатність пегільованого IFN- β -1a до інгібування проліферації ендотеліальних клітин *in vitro*

Венозні ендотеліальні клітини людини (Cell Systems, Cat. # 2V0-P75) and ендотеліальні клітини мікросудин шкіри людини (Cell Systems, Cat. # 2M1-C25) тримають у культурі з CS-C Medium Kit (Cell Systems, Cat. # 4ZO-500). За 24 год до експерименту клітини трипсинізують, ресуспендують в аналітичному середовищі, 90% M199 та 10% ембріональної сироватки великої рогатої худоби (FBS) і доводять до потрібної густини. Після цього клітини поміщають на вкриті желатином 24- або 96-лункові планшети у кількості 12 500 клітин на лунку або 2000 клітин на лунку, відповідно. Після інкубації до наступного дня аналітичне середовище замінюють свіжим середовищем, яке містить 20нг/мл людського рекомбінантного основного фактора росту фібробластів (bFGF) (Becton Dickinson, Cat. # 40060) і у різних концентраціях додають немодифікований або пегільований IFN- β -1a згідно з винаходом або позитивний контроль (ендостатин застосовують як позитивний контроль, як могло б бути застосоване антитіло до bFGF). Кінцевий об'єм доводять до 0,5мл у 24-лунковому планшеті або 0,2мл у 96-лунковому планшеті. Через 72 год клітини трипсинізують для підрахунку в лічильнику Coulter, заморожують для флуоресцентного зчитування за допомогою CyQuant або мітять [3 H]-тимідином. У цьому аналізі *in vitro* випробуються молекули пегільованого людського IFN- β -1a згідно з винаходом на вплив на проліферацію ендотеліальних клітин, який може вказувати на антиангіогенний вплив *in vivo*. Див. O'Reilly, et al, Cell 88: 277-285 (1997).

ПРИКЛАД 7: *In vivo* моделі для випробування антиангіогенного та пов'язаного з неоваскуляризацією впливу пегільованого людського IFN- β -1a та пегільованих IFN- β гризунів

Немодифікований IFN- β -1a та модифікований 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a випробували на їх здатність до інгібування утворення радіально орієнтованих судин, які проникають у периферію пухлин злоякісної меланоми людини SK-MEL-1 у атимічних гомозиготних (nu/nu) мишей без вилочкової залози. Клітини SK-MEL-1 вирощували у культурі до 80% конфлюентності, а потім 2×10^6 клітин прищеплювали внутрішньошкірно (об'єм 0,1мл на 0-й день) у бочок у середньопуховій ділянці атимічним гомозиготним (nu/nu) NCR мишам без вилочкової залози тритижневого віку (Taconic, Germantown, NY). Через 24 години (день 1), кожна група з трьох мишей отримала такі підшкірні дози контрольного носія, немодифікованого IFN- β -1a або модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a:

Група А: 0,1мл 45,6мг/мл альбуміну сироватки людини (контрольний носій) одноразово лише у 1-й день

Група В: 0,1мл 45,6мг/мл альбуміну сироватки людини, що містив 1 MU (5мкг) немодифікованого IFN- β -1a щодня у 1-9 дні включно

Група С: 0,1мл 45,6мг/мл альбуміну сироватки людини, що містив 1 MU одиниць (10мкг) модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a одноразово лише у 1-й день

Група D: 0,1мл 45,6мг/мл альбуміну сироватки людини (контрольний носій) щодня у 1-9 дні включно

Мишей умертвляли на 10 день (Avertin, 0,5мл внутрішньоочеревинно) і місце прищеплення пухлини оцінювали на неоваскуляризацію, і вимірювання здійснювалися спостерігачем, якому не було відомо про групу, до якої належали тварини. Судини підраховували під незмінним збільшенням мікроскопа. Кожну радіально орієнтовану судину, що проникає у периферію пухлини, враховували як окрему судину. Кожна група складалася з трьох мишей.

Як показано на Фігурі 10, одноразове введення 1 MU модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a (група С) було так само ефективним у зменшенні кількості нових судин, як і щоденне введення 1 MU немодифікованого IFN- β -1a (група В). Однак, вплив модифікованого 20кДа mPEG-O-2-метилпропіональдегіду IFN- β -1a є більш помітним, якщо врахувати, що щоденне введення лише носія мало певний інгібуючий вплив (якщо порівняти групу А, яка отримала носій одноразово, з групою, яка отримувала носій щодня).

Також було розроблено різні інші моделі, які можуть бути застосовані для випробування антиангіогенного впливу та перешкоджання неоваскуляризації з боку пегільованих молекул згідно з винаходом. Деякі з цих моделей було описано у патентах США 5,733,876 (31 березня 1998 р.: "Method of inhibiting angiogenesis") та 5,135,919 (4 серпня 1992 р.: "Method and a pharmaceutical composition for the inhibition of angiogenesis"). До інших аналізів належать аналіз безоболонкової хоріоалантоїсної мембрани (CAM), описаний у публікаціях Taylor and Folkman; Nature 297:307 (1982) та Crum et al., Science 230:1375 (1985); антиангіогенна модель на основі способу з застосуванням спинного повітряного мішка миші згідно з Folkman et al.; J. Exp. Med. 133: 275 (1971) і аналіз корнеальної мікропорожнини щура згідно з Gimbrone, Jr. et al., J. Natl. Cancer List. 52:413 (1974), у якому викликають корнеальну васкуляризацію у дорослих самців щура Sprague-Dawley (Charles River, Japan) шляхом імплантації 500нг bFGF (великої рогатої худоби, R & D Systems, Inc.), імпрегнованого у гранули з етиленвінілацетатного співполімеру, у кожну рогівку. Крім того, існує модель, згідно з якою ангіогенез викликають у мишей NIH-Swiss або атимічних (nu/nu) мишей без вилочкової залози після імплантації клітин карциноми молочної залози MCF-7 або карциноми яєчника NIH-OVCAR-3, як

описано у публікації Lindner and Borden; Int. J. Cancer 71:456 (1997). Додаткові лінії пухлинних клітин, включаючи (крім інших) клітини злоякісної меланоми людини SK-MEL-1, також можуть бути застосовані для викликання ангиогенезу, як описано вище. Можуть бути випробувані різні дози з різною частотою дозування та різною тривалістю як для немодифікованих, так і для пегільованих IFN- β -1a білків згідно з винаходом.

До інших способів випробування пегільованого IFN- β мишей та щурів на антиангіогенний вплив у тваринних моделях належать (крім інших) протоколи відбору нових потенційних антиракових засобів, як описано в основній публікації Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, Vol. 3, No. 2, вересень 1972 р., та додатку In Vivo Cancer Models, 1976-1982, NIH Publication No. 84-2635, лютий 1984 р. Через специфічність видів до інтерферонів Типу I для оцінки антиангіогенної активності пегільованого IFN- β у моделях гризунів утворюють композиції пегільованого IFN- β гризунів (наприклад, мишей та щурів). Такі способи відбору наводяться як протокол випробування антиангіогенного впливу пегільованого IFN- β гризунів на підшкірно імплантовану карциному легенів Льюїса.

Походження пухлинної лінії

Ця пухлинна лінія спонтанно виникла у 1951 р. як карцинома легенів у мишей C57BL/6.

Короткий опис процедури випробування

Фрагмент пухлини імплантують підшкірно у пахову ділянку миші B6D2F1. Випробуваний агент (наприклад, пегільований інтерферон згідно з винаходом) вводять у різних дозах підшкірно (SC) або внутрішньоочеревинно (IP) у різні дні після імплантації пухлини. Вимірюваним параметром є середня тривалість життя. Results are expressed as a percentage of control survival time.

Тварина

Поширення: миші C57BL/6.

Випробування: миші B6D2F1.

Маса: миші мають масу з розбіжністю у межах 3г, при мінімальній масі 18г для самців і 17г для самиць.

Стать: усі випробувані та контрольні тварини в одному експерименті були однієї статі.

Джерело: усіх тварин в одному експерименті по змозі отримували з одного джерела.

Обсяг експерименту

Десять тварин на випробувану групу.

Пересадження пухлин

ПОШИРЕННЯ:

Фрагмент: підготовляють 2-4мм фрагмент SC донорської пухлини.

Час: 13-15 дні.

Місце: імплантують фрагмент SC у пахову ділянку шляхом уколу у пахову ділянку.

ВИПРОБУВАННЯ:

Фрагмент: підготовляють 2-4мм фрагмент SC донорської пухлини.

Час: 13-15 дні.

Місце: імплантують фрагмент SC у пахову ділянку шляхом уколу у пахову ділянку.

Розклад випробування

День 0: Імплантація пухлини. Застосування бактеріальних культур. Випробування позитивної контрольної сполуки у кожному непарному за ліком експерименті. Підготування матеріалів. Щоденний запис смертних випадків.

День 1: Перевірка культур. Припинення експерименту у разі забруднення. Рандомізований відбір тварин. Обробка згідно з інструкцією (у 1-й день і у наступні дні).

День 2: Повторна перевірка культур. Припинення експерименту у разі забруднення.

День 5: Порівняння показників 2-го дня та дня первісного оцінки токсичності випробуваного агента.

День 14: Контрольний день ранньої смертності.

День 48: Контрольний день «no-take».

День 60: Кінець експерименту та оцінка. Огляд легенів на наявність пухлин.

Контроль якості

Визначення режиму для позитивної контрольної сполуки (NSC 26271; Cytohan у дозі 100мг/кг/ін'єкцію) у кожному непарному за ліком експерименті, режим внутрішньоочеревинного введення лише у 1-й день. Нижня межа тест/контроль для позитивного контролю становить 140%. Прийнятна середня тривалість життя не підданих лікуванню контрольних тварин становить 19-35,6 днів.

Оцінка

Вимірюваним параметром є середня тривалість життя. Розрахунок середньої маси тіла тварини у 1-й день та 5-й день, розрахунок співвідношення тест/контроль для всіх випробуваних груп. Розраховують середню масу тіла для дня початку та дня остаточної оцінки. Співвідношення тест/контроль розраховують для всіх випробуваних груп з >65% тварин, що вижили, на 5-й день. Співвідношення тест/контроль <86% вказує на токсичність. Різниця у зміні надлишкової маси тіла (тест мінус контроль) також може бути використана для оцінки токсичності.

Критерії активності

Первісне співвідношення тест/контроль, яке є більшим або дорівнює 140%, вважають необхідним для демонстрації помірної активності. Відтворюване значення співвідношення тест/контроль, яке є більшим або дорівнює 150%, вважають показником значної активності.

ПРИКЛАД 8: In vivo моделі для випробування антипроліферативного та протипухлинного впливу пегільованого людського IFN- β -1a та пегільованих IFN- β гризунів

Різні in vivo моделі можуть бути застосовані для випробування антипроліферативного та протипухлинного впливу немодифікованих та пегільованих людських IFN- β -1a згідно з винаходом. У моделі, яку описано у публікації Bailon et al., Bioconjugate Chemistry 12:195 (2001), атимічним мишам без вилочкової залози (Harlan) підшкірно імплантують 2 x 10⁶ людських ниркових A498, людських ниркових ACHN або людських ниркових G402 клітин під задній бочок і залишали на 3-6 тижнів для розвитку пухлин. Після цього вводять немодифікований або пегільований

людський IFN- β -1a у різних дозах, з різною частотою дозування і з різною тривалістю, і об'єм пухлин вимірюють і порівнюють між різними режимами. В іншій моделі, описаній у публікації Lindner and Borden, J. Interferon Cytokine Res 17: 681 (1997), самицям атимічних мишей без вилочної залози (nu/nu) BALB/c, підданих оваріектомії імплантують 2 x 10⁶ MCF-7 (плюс естрадіол), MDA-MB-231, MDA-MB-468 або BT-20 (клітини карциноми молочної залози людини), NIH-OVCAR-3 (клітини карциноми яєчника людини), HT-29 (клітини карциноми товстої кишки людини), або SK-MEL-1 або FEMX (клітини злоякісної меланоми людини), вводячи їх у шкіру над молочними залозами найближче до пахвових западин, і оцінюють розмір пухлин залежно від часу. Після цього у різних дозах вводять немодифікований або пегільований людський IFN- β -1a з різною частотою дозування і з різною тривалістю, і об'єм пухлин вимірюють і порівнюють між різними режимами. До інших моделей для випробування антипроліферативного та протипухлинного впливу пегільованого людського IFN- β -1a належать (крім інших) моделі місцевого та метастатичного раку легенів, описані у публікації Qin et al., Molecular Therapy 4:356 (2001), та моделі ксенотрансплантатів у мишей без вилочної залози метастазів у печінку раку ободової та прямої кишки людини, описані у публікації Tada et al., J Clinical Investigation 108: 83 (2001).

До інших способів випробування пегільованого IFN- β мишей та щурів на антипроліферативну та протипухлинну дію у тваринних моделях належать (крім інших) мишача модель злоякісної мезотіеломи, описана у публікації Odaka et al., Cancer Res 61: 6201 (2001), місцеві та метастатичні моделі раку легенів, описані у публікації Qin et al., Molecular Therapy 4:356 (2001), та сингенні мишачі моделі метастазів у печінку раку ободової та прямої кишки, описані у публікації Tada et al., J Clinical Investigation 108: 83 (2001).

ПРИКЛАД 9: In vivo моделі для випробування антивірусного впливу пегільованого мишачого IFN- β -1a

Мишача in vivo модель передбачається для випробування впливу немодифікованого та пегільованого мишачого IFN- β на рівень вірусу людського гепатиту В (HBV) у HBV-трансгенних мишей SCID. Larkin et al., Nature Medicine 5:907 (1999). У цій моделі, трансгенні миші SCID, які мали димер «голова-хвіст» геному HBV людини, мають рівні реплікативних форм HBV та передгеномної РНК у печінці та вірусу HBV у сироватці, які піддаються виявленню. Гепатоцити трансгенних мишей також є позитивними на білки HBsAg, HBcAg та HbxAg білки, що свідчить про вірусну реплікацію. Приклад протоколу для порівняння немодифікованого та пегільованого мишачого IFN- β у цій моделі представлено нижче:

30 мишей (5 груп по 5 плюс 5 запасних) з порівнюваним вірусним титром титрують у два незалежні моменти часу (з інтервалом принаймні 1 тиждень) для встановлення вихідного титру і для

гарантії незмінності титрів перед введенням дози мишачого IFN- β . Групи з 5 мишей тричі на тиждень (понеділок, середа та п'ятниця) підшкірно вводять дозу зразків, представлених нижче у Таблиці 7.

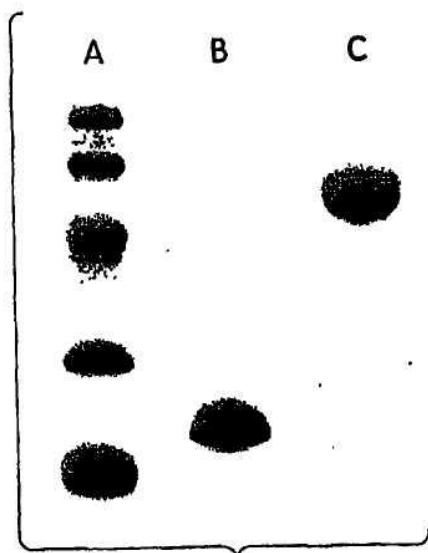
Таблиця 7

Група	Дозований зразок
1	Контрольний носій (1мг/мл альбуміну сироватки миші, MSA)
2	30 U немодифікованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA
3	300 U немодифікованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA
4	3000 U немодифікованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA
5	30 U пегільованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA
6	300 U пегільованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA
7	3000 U пегільованого мишачого IFN- β в 1мг/мл MSA

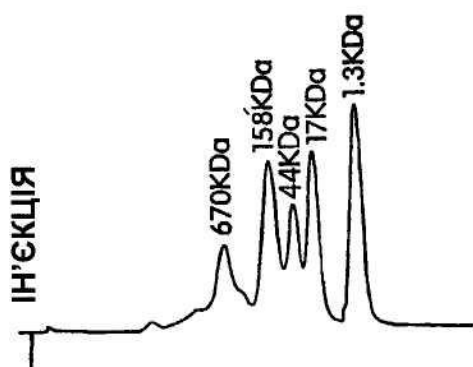
Вірусні титри визначають щотижня під час дозування і від одного разу на тиждень до одного разу на два тижні протягом 6 місяців після дозування. Графіки залежності вірусного титру від часу будують для порівняння тварин, які отримували носій та IFN- β , щодо очищення та відновлення вірусного титру. Після цього здійснювали друге дослідження з відповідними дозами немодифікованого та пегільованого мишачого IFN- β з 10-20 мишами на групу для загальної кількості 30-60 мишей (10-20 для контролю, 10-20 для немодифікованого мишачого IFN- β , і 10-20 для пегільованого мишачого IFN- β). Вірусні титри оцінювали, як і у попередньому разі, і на момент умертвіння сироватку аналізують на вірусний титр, а також на HbsAg шляхом SDS-PAGE та вестерн-блотингу. Печінку також видаляють, заморожують або фіксують, якщо необхідно, і забарвлюють для виявлення присутності HbsAg, HBcAg та HbxAg. На зразках сироватки та тканин також здійснюють інші прийнятні відомі спеціалістам гістологічні, гістохімічні або біохімічні випробування.

Мишача in vivo модель також передбачається для випробування впливу немодифікованого та пегільованого людського IFN- β -1a на рівень вірусу людського гепатиту С (HCV) у мишей, які мають химерну людську печінку. Mercer et al., Nature Medicine 7:927 (2001). У цій моделі нормальні людські гепатоцити прищеплюють мишам SCID, які мають трансгенний активатор плазмінотину (Alb-uPA), та мишам, прищепленим сироваткою людей, інфікованих різними генотипами HCV. Прищеплені клітини людської печінки стають інфікованими вірусом, і вірус відтворюється. Рівень HCV РНК у сироватці кількісно визначають за допомогою PCR, так само, як і рівень позитивної та негативної (реплікативна форма) РНК у клітинах печінки. Відповідний протокол дослідження, подібний (крім інших) до описаного вище для немодифікованого та пегільованого мишачого IFN- β у мишей SCID з трансгенним HBV здійснюють для визначення ефективності

немодифікованого та пегільованого людського IFN- β -1a у цій моделі, тобто, для визначення впливу лікування на титр HCV, гістологію печінки, рівень ALT у сироватці та присутність реплікативних форм HCV у прищепленій тканині людської печінки. На зразках сироватки та тканин також здійснюють інші прийнятні відомі спеціалістам гістологічні, гістохімічні або біохімічні випробування.



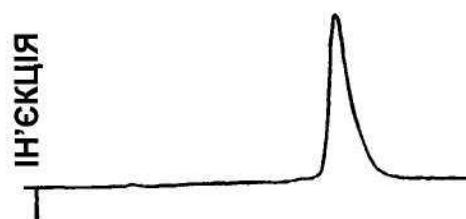
ФІГ. 1



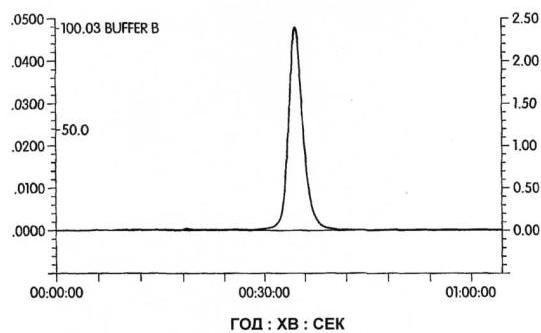
ФІГ. 2A



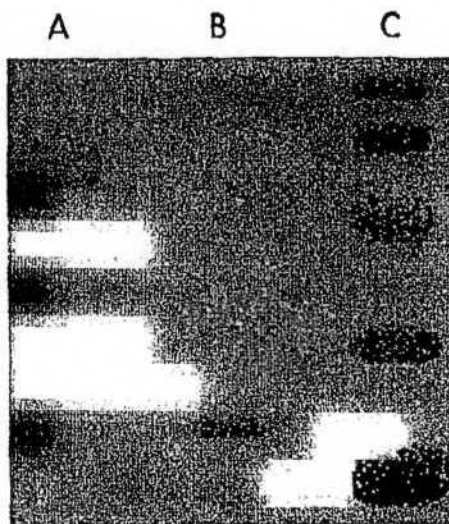
ФІГ. 2B



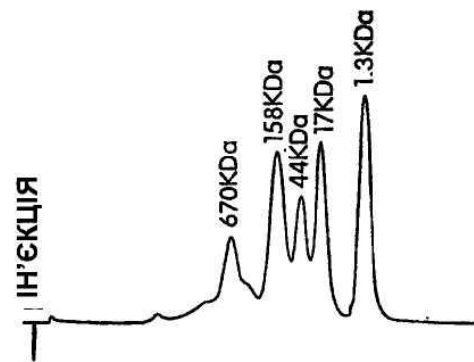
ФІГ. 2C



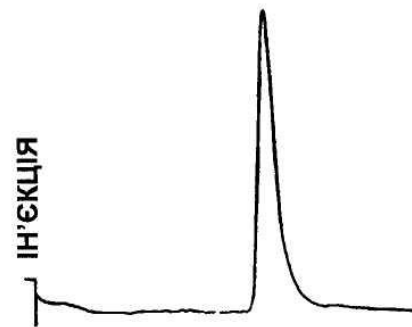
ФІГ. 3



ΦΙΓ. 4

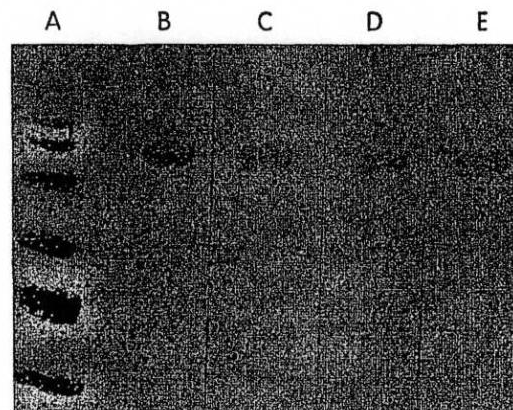


A

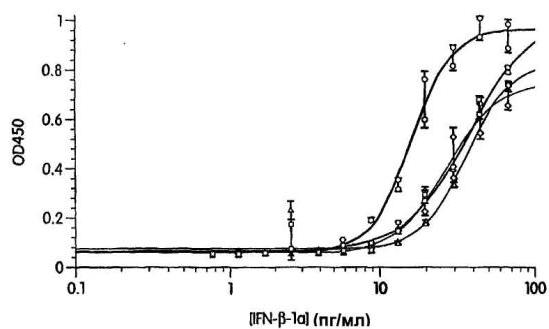


B

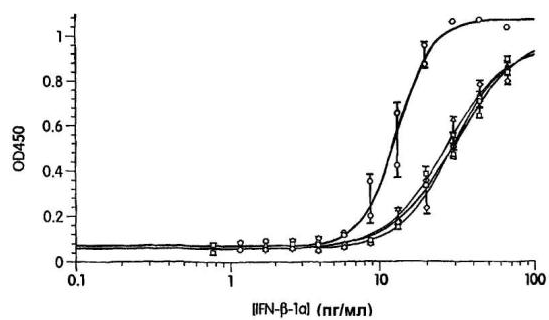
ΦΙΓ. 5



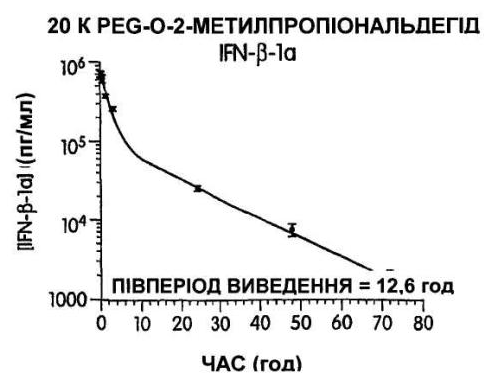
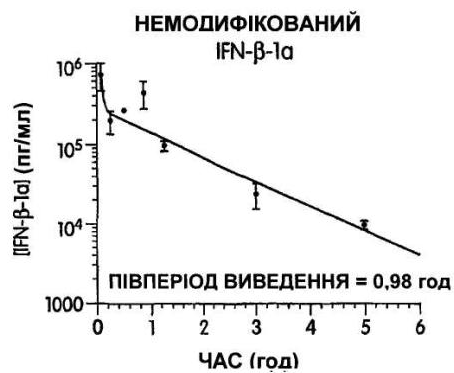
ΦΙΓ. 6



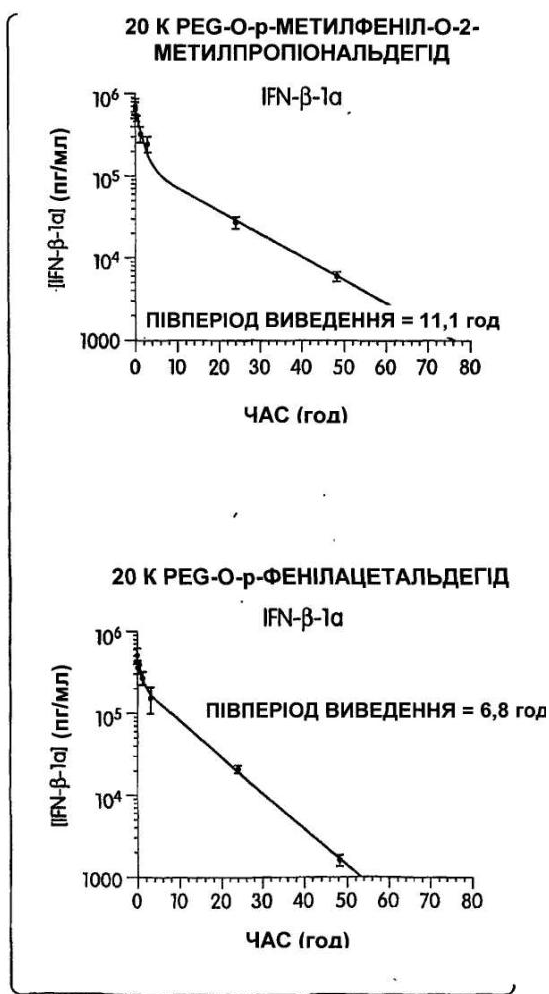
ФІГ. 7А



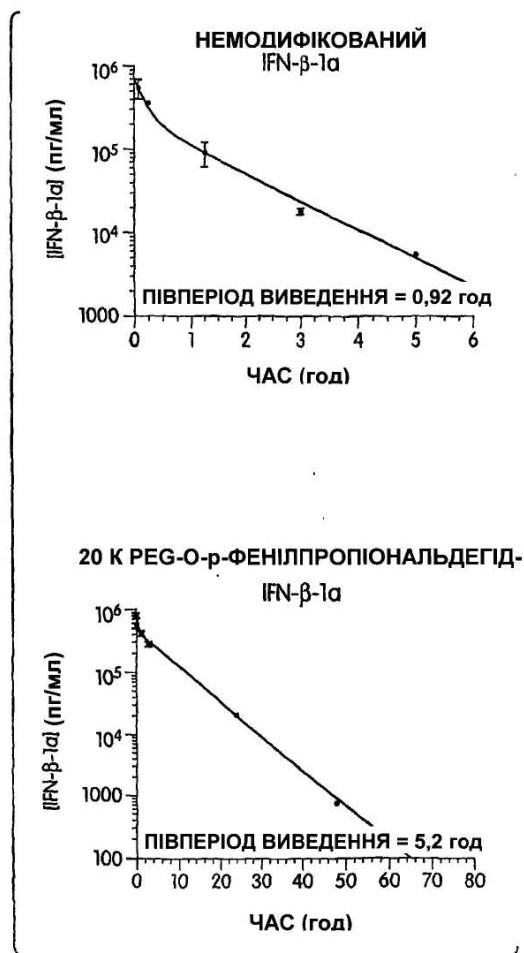
ФІГ. 7В



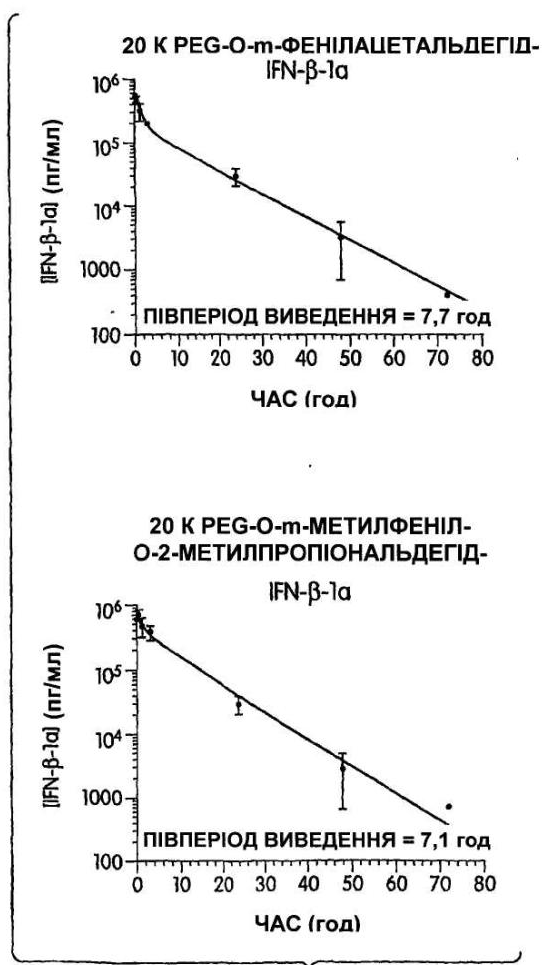
ФІГ. 8А



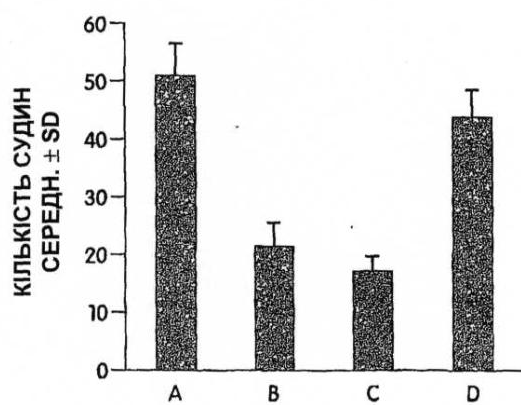
ФІГ. 8В



ФІГ. 9А



ФІГ. 9В



ФІГ. 10