



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119028** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

C07D 207/16 (2006.01) **C07C 229/16** (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01) **C07C 229/22** (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) **C07C 229/26** (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01) **C07C 229/28** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **A61K 48/00**
C07D 487/06 (2006.01) **C12N 15/87** (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 05725**
(22) Дата подання заявки: **26.10.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.04.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/552,423**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **27.10.2011**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2015, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2019, Бюл.№ 8**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2012/062222, 26.10.2012**

(72) Винахідник(и):
Дон Йічжоу (US),
Лав Кевін Томас (US),
Лангер Роберт С. (US),
Андерсон Деніел Гріффіт (US),
Чен Делаї (US),
Чен Йі (US),
Вегас Артуро Хосе (US),
Алабі Акінлі (US),
Чжан Юнлон (US)

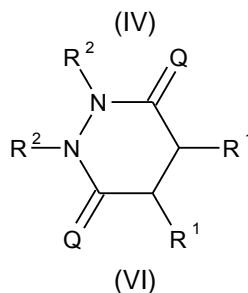
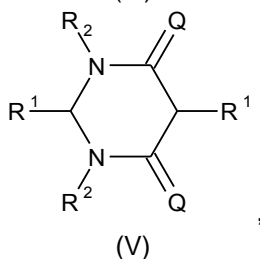
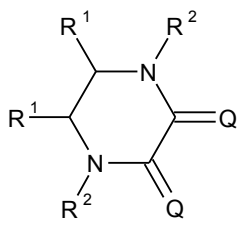
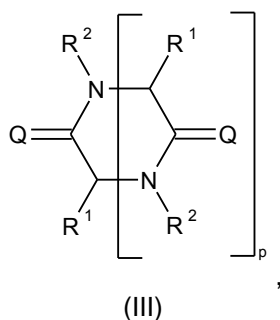
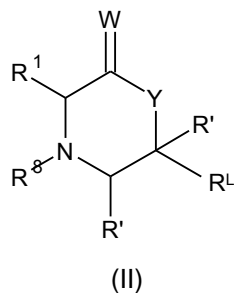
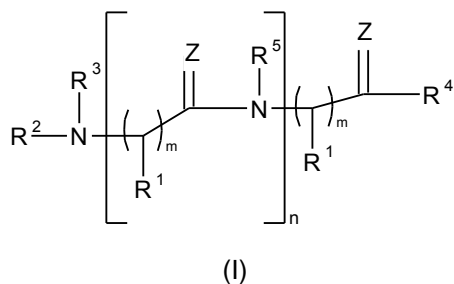
(73) Власник(и):
МАССАЧУСЕТТС ІНСТІТУТ ОФ ТЕХНОЛОДЖІ,
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)
(74) Представник:
Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 5976569 A, 02.11.1999
KAUR NAVNEET ET AL: "A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes: Understanding the Molecular Events Involved in N.epsilon.-(Fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) Interactions", MOLECULAR PHARMACEUTICS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 5, no. 2, 7 April 2008 (2008-04-07), pages 294-315
MEREDITH A. MINTZER ET AL: "Nonviral Vectors for Gene Delivery", CHEMICAL REVIEWS, vol. 109, no. 2, 11 February 2009 (2009-02-11), pages 259-302
WO 2010/114789 A1, 07.10.2010
EP 2 045 251 A1, 08.04.2009
WO 2011/012746 A2, 03.02.2011
WO 2004/048345 A2, 10.06.2004
ZAUGG H. E. ET AL: "3-Carboxy-2,5-piperazinedione and Derivatives", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 11, 5 June 1956 (1956-06-05), pages 2626-2631
PARRISH D. A. ET AL: "FIXE- AND SIX-MEMBERED RING OPENING OF PYROGLUTAMIC DIKETOPIPERAZINE", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 67, no. 6, 1 January 2002 (2002-01-01), pp. 1820-1826

(54) ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ НА N-КІНЦІ АМІНОКИСЛОТНІ ПОХІДНІ, ЗДАТНІ УТВОРЮВАТИ МІКРОСФЕРИ, ЩО ІНКАПСУЛЮЮТЬ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

UA 119028 C2

В даному документі описані сполуки та композиції, що характеризуються, в певних варіантах втілення, кон'югацією різних груп, таких як ліпофільні групи, з аміно або амідною групою амінокислоти, лінійного або циклічного пептиду, лінійного або циклічного поліпептиду або їх структурного ізомеру, з утворенням сполук за даним винаходом, які загалом називаються тут "APPL". Такі APPL вважаються придатними для різноманітних застосувань, таких як, наприклад, поліпшена доставка нуклеотидів. Типові приклади APPL включають, без обмеження, сполуки формули (I), (II), (III), (IV), (V) та (VI) та їх солі, описані в даному документі:



де m, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, Z, W, Y та Z є такими, як визначено в даному документі.

Споріднені заявки

Ця заявка відповідно до 35 U.S.C. § 119(e) претендує на пріоритет тимчасової патентної заявки США U.S.S.N. 61/552423, поданої 27 жовтня 2011 р., яка включена до даного документу як посилання.

5 Урядова підтримка

Цей винахід був зроблений з урядовою підтримкою за грантом № R37 EB000244, наданим Національними інститутами охорони здоров'я (National Institutes of Health). Уряд має певні права на цей винахід.

Відомий рівень техніки

10 Здатність "вимикати" гени шляхом РНК-інтерференції (РНКі) була описана Mello and Fire у 1998 р. Див. Fire et al., *Nature* (1998) 391:806-811. Відтоді, вчені почали активно використовувати величезний терапевтичний потенціал, забезпечуваний нокдауном гена-мішені. Про це свідчить той факт, що перше повідомлення про медійовану малими інтерферуючими РНК (міРНК) РНКі у людей було опубліковане усього лише через дванадцять років після того, як це явище було

15 описане для круглого черв'яка *Caenorhabditis elegans*. Див. Davis et al., *Nature* (2010) 464:1067-1070. Добре зрозуміло, що розробка генетичних лікарських засобів уповільнюється нездатністю ефективно доставляти нуклеїнові кислоти *in vivo*. Без захисту, генетичний матеріал, введений ін'єкцією у кровотік, може бути деградований ДНКазами та РНКазами або, якщо не деградований, генетичний матеріал може стимулювати імунну відповідь. Див., наприклад,

20 Whitehead et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2009) 8:129-138; Robbins et al., *Oligonucleotides* (2009) 19:89-102. Інтактні міРНК повинні потім надходити у цитозоль, де антисмисловий ланцюг включається в РНК-індукований комплекс вимикання гена (RISC) (Whitehead *supra*). RISC асоціює з та деградує комплементарні послідовності мРНК, тим самим запобігаючи трансляції мРНК-мішені у білок, тобто, "заглушаючи" ген.

25 Для того, щоб подолати складнощі з доставкою, одержували комплекси нуклеотидів з різноманітними системами доставки, включаючи полімери, ліпіди, неорганічні наночастинки та віруси. Див., наприклад, Peer et al. *Nature Nanotechnology*, (2007) 2:751-760. Однак, незважаючи на багатообіцяльні дані триваючих клінічних випробувань з лікування респіраторного синцитіального вірусу та раку печінки (див., наприклад, Zamora et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011) 183:531-538), клінічне застосування міРНК продовжує потребувати розробки більш

30 безпечних та більш ефективних систем доставки. З цією метою були розроблені численні ліпід-подібні молекули, включаючи складні полі-β-аміноєфіри та аміноспирт-ліпіди. Див., наприклад, публікації заявок РСТ №№ WO 2002/031025; WO 2004/106411; WO 2008/011561; WO 2007/143659; WO 2006/138380; та WO 2010/053572. Амінокислоти, пептиди, поліпептид-ліпіди (APPL) також досліджувалися для різноманітних застосувань, включаючи використання як

35 терапевтичні засоби, біосурфактанти та системи доставки нуклеотидів. Див., наприклад, Giuliani et al., *Cellular and Molecular Life Sciences* (2011) 68:2255-2266; Ikeda et al., *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14: 111263-1275; Sen, *Advances in Experimental Medicine and Biology* (2010) 672:316-323; та Damen et al., *Journal of Controlled Release* (2010) 145:33-39. Однак, залишається потреба в дослідженнях та розробці нових систем APPL з поліпшеними властивостями, такими як нові та поліпшені системи доставки нуклеотидів на основі APPL.

40

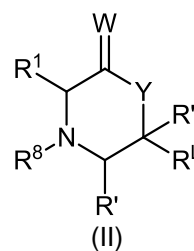
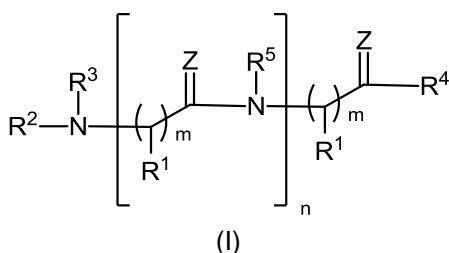
Суть винаходу

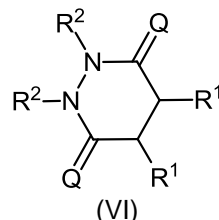
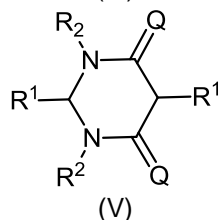
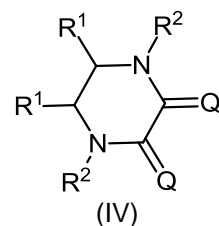
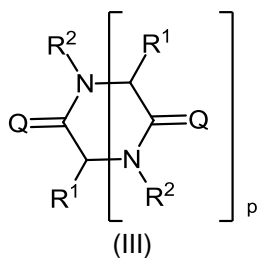
В даному документі описані сполуки та композиції за винаходом, що характеризуються, в певних варіантах втілення, кон'югацією різних груп, таких як ліпофільні групи, з аміно або

45 амідною групою амінокислоти, лінійним або циклічним пептидом, лінійним або циклічним поліпептидом, або їх структурними ізомерами, з утворенням сполук за даним винаходом, які колективно називаються в даному документі "APPL". Такі APPL вважаються придатними для різноманітних застосувань, таких як, наприклад, поліпшена доставка нуклеотидів.

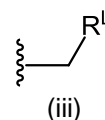
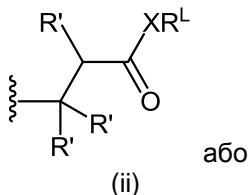
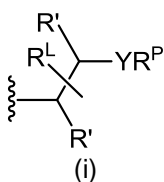
Приклади APPL включають, без обмеження, сполуки формули (I), (II), (III), (IV), (V) та (VI), та

50 їх солі, як описано тут:





де m, n, p, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, Z, W, Y та Z є такими, як визначено в даному документі, за умови, що APPL включає принаймні одну групу формули (i), (ii) або (iii):



5

у яких:

кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

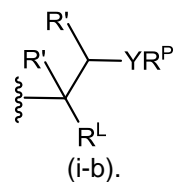
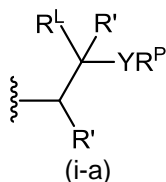
10 X позначає O, S, NR^X, де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

15 Y позначає O, S, NR^Y, де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

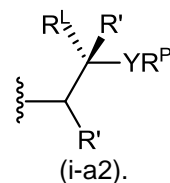
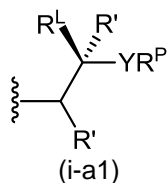
20 R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

R^L позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкініл, необов'язково заміщений гетеро-C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкініл або полімер.

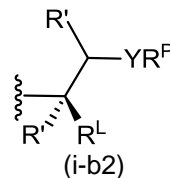
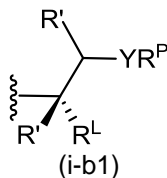
25 В певних варіантах втілення, група формули (i) є групою формули (i-a) або групою формули (i-b):



30 В певних варіантах втілення, група формули (i-a) є групою формули (i-a1) або групою формули (i-a2):

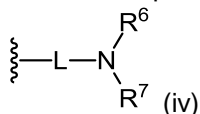


В певних варіантах втілення, група формули (i-b) є групою формули (i-b1) або групою формули (i-b2):



5

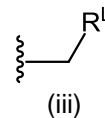
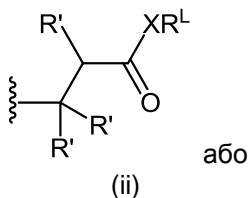
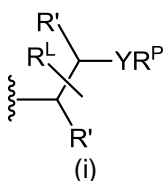
В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули:



де L позначає необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений гетероалкілен, необов'язково заміщений гетероалкенілен, необов'язково заміщений гетероциклілен, необов'язково заміщений карбоциклілен, необов'язково заміщений гетероарилілен, і

R^6 та R^7 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу та захисної групи азоту;

за умови, що принаймні один з R^6 та R^7 є групою формули:



20

у яких:

кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

X позначає O, S, NR^X , де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

Y позначає O, S, NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

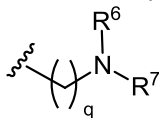
R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

R^L позначає необов'язково заміщений C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкініл, необов'язково заміщений гетеро- C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкініл або полімер.

В певних варіантах втілення, кожен R' позначає водень.

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен.

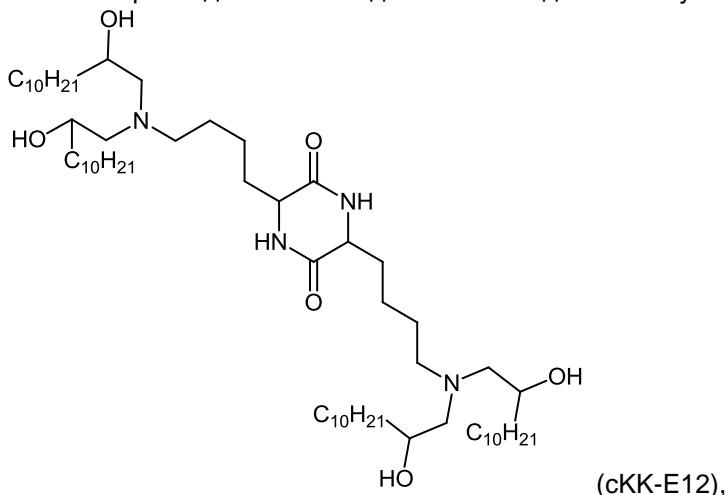
В певних варіантах втілення, група формули (iv) має формулу:



де q є цілим числом від 1 до 50, включно.

В певних варіантах втілення, кожен R^1 є групою формули (iv).

Типовим прикладом APPL за даним винаходом є сполука (сКК-Е12):



або її сіль.

В іншому аспекті, передбачаються композиції, що містять APPL або їх солі.

Наприклад, в певних варіантах втілення, передбачається композиція, що містить APPL або їх солі та, необов'язково, ексципієнт, де APPL є амінокислотою, лінійним або циклічним пептидом, лінійним або циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, і де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, група формули (i), (ii) або (iii) приєднана до аміногрупи, присутньої на скелеті APPL. В певних варіантах втілення, композиція є фармацевтичною композицією, косметичною композицією, нутрицевтичною композицією або композицією немедичного призначення. В певних варіантах втілення, композиція для немедичного застосування є емульсією або емульгатором, придатними для застосування як компонент харчових продуктів, для гасіння пожеж, для дезинфекції поверхонь або для збирання розливої нафти.

В певних варіантах втілення, композиція додатково містить агент. В певних варіантах втілення, агент є органічною молекулою, неорганічною молекулою, нуклеїновою кислотою, білком, пептидом, полінуклеотидом, націлюючим агентом, ізотопно міченою хімічною сполукою, вакциною, імунологічним агентом або агентом, придатним для застосування у біопроектингу, наприклад, для внутрішньоклітинного виробництва білків. В певних варіантах втілення, агент є полінуклеотидом, а полінуклеотид є ДНК або РНК. В певних варіантах втілення, РНК є РНКі, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК (miRNA) або антисмисловою РНК. В певних варіантах втілення, агент та APPL не є ковалентно з'єднаними, наприклад, агент та APPL утворюють нековалентний комплекс один з одним. Однак, в певних варіантах втілення, агент та APPL є ковалентно з'єднаними.

В певних варіантах втілення, композиція має форму частинки. В певних варіантах втілення, частинка є наночастинкою або мікрочастинкою. В певних варіантах втілення, частинка є міцелю, ліпосоמוю або ліпоплексом. В певних варіантах втілення, частинка інкапсулює агент, наприклад, агент, що має бути доставлений.

В іншому аспекті, передбачається спосіб доставки полінуклеотиду до біологічної клітини, який включає забезпечення композиції, що містить APPL або їх солі і полінуклеотид, та експонування композицією біологічної клітини в умовах, достатніх для сприяння доставці полінуклеотиду усередину біологічної клітини; де APPL є амінокислотою, лінійним чи циклічним пептидом або лінійним чи циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, полінуклеотид є ДНК або РНК. В певних варіантах втілення, РНК є РНКі, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК або антисмисловою РНК. В певних варіантах втілення, після доставки РНК у клітину, РНК є здатною перешкоджати експресії специфічного гена у біологічній клітині.

У ще іншому аспекті, передбачаються способи скринінгу. Наприклад, в одному варіанті втілення, передбачається спосіб скринінгу бібліотеки сполук, де спосіб включає забезпечення множини різних APPL або їх солей та проведення принаймні одного аналізу з бібліотекою сполук для визначення присутності або відсутності бажаної властивості; де APPL є амінокислотою, лінійним чи циклічним пептидом або лінійним чи циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, бажаною властивістю є розчинність у воді, розчинність при різних рН, здатність зв'язувати полінуклеотиди, здатність зв'язувати гепарин, здатність зв'язувати малі молекули, здатність зв'язувати білок, здатність утворювати мікрочастинки, здатність підвищувати ефективність трансфекції, здатність підтримувати клітинний ріст, здатність підтримувати прикріплення клітин, здатність підтримувати ріст тканин, та/або внутрішньоклітинна доставка APPL та/або агента, що утворює комплекс або приєднаний до нього, сприяючи біопроцесингу.

У ще іншому аспекті, передбачаються способи використання APPL за винаходом для лікування різних хвороб, розладів або станів. Наприклад, в певних варіантах втілення, передбачається спосіб лікування хвороби, розладу або стану, на які хворіє суб'єкт, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості APPL або його солі, де APPL є амінокислотою, лінійним чи циклічним пептидом або лінійним чи циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii).

Деталі одного чи декількох варіантів втілення винаходу викладені в даному документі. Інші ознаки, об'єкти та переваги винаходу будуть зрозумілі з детального опису, фігур, прикладів та формули винаходу.

Визначення

Хімічні визначення

Визначення конкретних функціональних груп та хімічних термінів описані більш детально нижче. Хімічні елементи ідентифіковані згідно з періодичною таблицею елементів, версія CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутрішній бік обкладинки, і конкретні функціональні групи загалом визначаються, як описано в цьому джерелі. Додатково, загальні принципи органічної хімії, а також конкретні функціональні групи та реакційна здатність, описані в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; та Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Сполуки, описані в даному документі, можуть містити один чи декілька асиметричних центрів і, таким чином, можуть існувати в різних ізомерних формах, наприклад, енантіомерів та/або діастереомерів. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть мати форму індивідуального енантіомера, діастереомеру або геометричного ізомеру, або може мати форму суміші стереоізомерів, включаючи рацемічні суміші та суміші, збагачені одним чи декількома стереоізомерами. Ізомери можуть бути виділені з сумішей способами, відомими кваліфікованим фахівцям, включаючи хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВЕРХ) і утворення та кристалізацію хіральных солей; або кращі ізомери можуть бути одержані шляхом асиметричного синтезу. Див., наприклад, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); та Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Винахід додатково охоплює сполуки як індивідуальні ізомери, які по суті не містять інших ізомерів, та, альтернативно, як суміші різних ізомерів.

У випадку, коли наведений інтервал значень, передбачається, що він охоплює кожне значення та кожен піддіапазон в межах даного інтервалу. Наприклад, передбачається, що "C₁₋₆-алкіл" охоплює C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ та C₅₋₆-алкіли.

У використовуваному в даному документі значенні, "алкіл" стосується радикала лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, який містить від 1 до 50 атомів вуглецю ("C₁₋₅₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 40 атомів вуглецю ("C₁₋₄₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 30 атомів вуглецю ("C₁₋₃₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 20 атомів вуглецю ("C₁₋₂₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 10 атомів вуглецю ("C₁₋₁₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 9 атомів вуглецю ("C₁₋₉-алкіл").

У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 8 атомів вуглецю ("C₁₋₈-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 7 атомів вуглецю ("C₁₋₇-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 6 атомів вуглецю ("C₁₋₆-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 5 атомів вуглецю ("C₁₋₅-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 4 атомів вуглецю ("C₁₋₄-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 3 атомів вуглецю ("C₁₋₃-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 1 до 2 атомів вуглецю ("C₁₋₂-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має 1 атом вуглецю ("C₁-алкіл"). У деяких варіантах втілення, алкільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆-алкіл"). Приклади C₁₋₆-алкільних груп включають метил (C₁), етил (C₂), н-пропіл (C₃), ізопропіл (C₃), н-бутил (C₄), трет-бутил (C₄), ізобутил (C₄), н-пентил (C₅), 3-пентаніл (C₅), аміл (C₅), неопентил (C₅), 3-метил-2-бутаніл (C₅), третинний аміл (C₅) та н-гексил (C₆). Додаткові приклади алкільних груп включають н-гептил (C₇), н-октил (C₈) тощо. Якщо не зазначене інше, кожна з алкільних груп незалежно є незаміщеною ("незаміщений алкіл") або заміщеною ("заміщений алкіл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, алкільна група є незаміщеним C₁₋₅₀-алкілом. В певних варіантах втілення, алкільна група є заміщеним C₁₋₅₀-алкілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "гетероалкіл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, яка додатково містить принаймні один гетероатом (наприклад, 1-25, наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми), вибраний з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору, розташований усередині (тобто, вставлений між прилеглими атомами вуглецю) та/або в одному чи декількох термінальних положеннях вихідного ланцюга. В певних варіантах втілення, гетероалкільна група стосується насиченої групи, що має від 1 до 50 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₅₀-алкіл"). В певних варіантах втілення, гетероалкільна група стосується насиченої групи, що має від 1 до 40 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₄₀-алкіл"). В певних варіантах втілення, гетероалкільна група стосується насиченої групи, що має від 1 до 30 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₃₀-алкіл"). В певних варіантах втілення, гетероалкільна група стосується насиченої групи, що має від 1 до 20 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₂₀-алкіл"). В певних варіантах втілення, гетероалкільна група стосується насиченої групи, що має від 1 до 10 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₁₀-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-9 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₉-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-8 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₈-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-7 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₇-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-6 атомів вуглецю та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₆-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-5 атомів вуглецю та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₅-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-4 атомів вуглецю та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₄-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-3 атомів вуглецю та 1 гетероатом у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₃-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1-2 атомів вуглецю та 1 гетероатом у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₁₋₂-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 1 атом вуглецю та 1 гетероатом ("гетеро-C₁-алкіл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкільна група є насиченою групою, що має 2-6 атомів вуглецю та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₆-алкіл"). Якщо не зазначене інше, кожна гетероалкільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений гетероалкіл") або заміщеною ("заміщений гетероалкіл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, гетероалкільна група є незаміщеним гетеро-C₁₋₅₀-алкілом. В певних варіантах втілення, гетероалкільна група є заміщеним гетеро-C₁₋₅₀-алкілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "алкеніл" стосується радикала лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має від 2 до 50 атомів вуглецю та один чи декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (наприклад, 1, 2, 3 або 4 подвійних зв'язки) ("C₂₋₅₀-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 40 атомів вуглецю ("C₂₋₄₀-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 30 атомів вуглецю ("C₂₋₃₀-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 20 атомів вуглецю ("C₂₋₂₀-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 10 атомів вуглецю ("C₂₋₁₀-алкеніл").

алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 9 атомів вуглецю ("C₂₋₉-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю ("C₂₋₈-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 7 атомів вуглецю ("C₂₋₇-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 5 атомів вуглецю ("C₂₋₅-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 4 атомів вуглецю ("C₂₋₄-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має від 2 до 3 атомів вуглецю ("C₂₋₃-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, алкенільна група має 2 атоми вуглецю ("C₂ алкеніл"). Один чи декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків можуть бути внутрішніми (таким як у 2-бутенілі) або термінальними (таким як в 1-бутенілі). Приклади C₂₋₄-алкенільних груп включають етеніл (C₂), 1-пропеніл (C₃), 2-пропеніл (C₃), 1-бутеніл (C₄), 2-бутеніл (C₄), бутадієніл (C₄) тощо. Приклади C₂₋₆-алкенільних груп включають вищезгадані C₂₋₄-алкенільні групи, а також пентеніл (C₅), пентадієніл (C₅), гексеніл (C₆) тощо. Додаткові приклади алкенілу включають гептеніл (C₇), октеніл (C₈), октатрієніл (C₈) тощо. Якщо не зазначено інше, кожна алкенільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений алкеніл") або заміщеною ("заміщений алкеніл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, алкенільна група є незаміщеним C₂₋₅₀-алкенілом. В певних варіантах втілення, алкенільна група є заміщеним C₂₋₅₀-алкенілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "гетероалкеніл" стосується алкенільної групи, як визначено у даному документі, яка додатково містить принаймні один гетероатом (наприклад, 1-25, наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми), вибраний з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору, розташований усередині (тобто, вставлений між прилеглими атомами вуглецю), та/або в одному чи декількох термінальних положеннях вихідного ланцюга. В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група стосується групи, що має від 2 до 50 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₅₀-алкеніл"). В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група стосується групи, що має від 2 до 40 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₄₀-алкеніл"). В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група стосується групи, що має від 2 до 30 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₃₀-алкеніл"). В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група стосується групи, що має від 2 до 20 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₂₀-алкеніл"). В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група стосується групи, що має від 2 до 10 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₁₀-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 9 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₉-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₈-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 7 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₇-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₆-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 5 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₅-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 4 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₄-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 3 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 гетероатом у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₃-алкеніл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкенільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю, принаймні один подвійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₆-алкеніл"). Якщо не зазначено інше, кожна гетероалкенільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений гетероалкеніл") або заміщеною ("заміщений гетероалкеніл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група є незаміщеним гетеро-C₂₋₅₀-алкенілом. В певних варіантах втілення, гетероалкенільна група є заміщеним гетеро-C₂₋₅₀-алкенілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "алкініл" стосується радикала лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має від 2 до 50 атомів вуглецю і один чи декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків (наприклад, 1, 2, 3 або 4 потрійних зв'язки) та, необов'язково, один чи декілька подвійних зв'язків (наприклад, 1, 2, 3 або 4 подвійних зв'язки) ("C₂₋₅₀-алкініл"). Алкінільна група, що має один чи декілька потрійних зв'язків та один чи декілька подвійних зв'язків, також називається "ен-ієн". У деяких варіантах втілення, алкінільна група має

від 2 до 40 атомів вуглецю ("C₂₋₄₀-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 30 атомів вуглецю ("C₂₋₃₀-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 20 атомів вуглецю ("C₂₋₂₀-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 10 атомів вуглецю ("C₂₋₁₀-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 9 атомів вуглецю ("C₂₋₉-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю ("C₂₋₈-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 7 атомів вуглецю ("C₂₋₇-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю ("C₂₋₆-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 5 атомів вуглецю ("C₂₋₅-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 4 атомів вуглецю ("C₂₋₄-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має від 2 до 3 атомів вуглецю ("C₂₋₃-алкініл"). У деяких варіантах втілення, алкінільна група має 2 атоми вуглецю ("C₂ алкініл"). Один чи декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків можуть бути внутрішніми (такими як у 2-бутинілі) або термінальними (такими як в 1-бутинілі). Приклади C₂₋₄-алкінільних груп включають, без обмеження, етиніл (C₂), 1-пропініл (C₃), 2-пропініл (C₃), 1-бутиніл (C₄), 2-бутиніл (C₄) тощо. Приклади C₂₋₆-алкенільних груп включають вищезгадані C₂₋₄-алкінільні групи, а також пентиніл (C₅), гексиніл (C₆) тощо. Додаткові приклади алкінілу включають гептиніл (C₇), октиніл (C₈) тощо. Якщо не зазначене інше, кожна алкінільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений алкініл") або заміщеною ("заміщений алкініл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, алкінільна група є незаміщеним C₂₋₅₀-алкінілом. В певних варіантах втілення, алкінільна група є заміщеним C₂₋₅₀-алкінілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "гетероалкініл" стосується алкінільної групи, як визначено у даному документі, яка додатково містить принаймні один гетероатом (наприклад, 1-25, наприклад, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми), вибраний з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору усередині (тобто, вставлений між прилеглими атомами вуглецю) та/або розташований в одному чи декількох термінальних положеннях вихідного ланцюга. В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група стосується групи, що має від 2 до 50 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₅₀-алкініл"). В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група стосується групи, що має від 2 до 40 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₄₀-алкініл"). В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група стосується групи, що має від 2 до 30 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₃₀-алкініл"). В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група стосується групи, що має від 2 до 20 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₂₀-алкініл"). В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група стосується групи, що має від 2 до 10 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₁₀-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 9 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₉-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₈-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 7 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₇-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 чи більше гетероатомів у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₆-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 5 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₅-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 4 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₄-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 3 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 гетероатом у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₃-алкініл"). У деяких варіантах втілення, гетероалкінільна група має від 2 до 6 атомів вуглецю, принаймні один потрійний зв'язок та 1 або 2 гетероатоми у вихідному ланцюзі ("гетеро-C₂₋₆-алкініл"). Якщо не зазначене інше, кожна гетероалкінільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений гетероалкініл") або заміщеною ("заміщений гетероалкініл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група є незаміщеним гетеро-C₂₋₅₀-алкінілом. В певних варіантах втілення, гетероалкінільна група є заміщеним гетеро-C₂₋₅₀-алкінілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "карбоцикліл" або "карбоциклічний" стосується радикала неароматичної циклічної вуглеводневої групи, що має від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₁₀-карбоцикліл") та нуль гетероатомів у неароматичній кільцевій системі. У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 3-8 кільцевих атомів вуглецю

("C₃₋₈-карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 3-7 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₇-карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 3-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₆-карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 4-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₄₋₆-карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 5-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₅₋₆-карбоцикліл"). У деяких варіантах втілення, карбоциклічна група має 5-10 кільцевих атомів вуглецю ("C₅₋₁₀-карбоцикліл"). Типові приклади C₃₋₆ карбоциклічних груп включають, без обмеження, циклопропіл (C₃), циклопропеніл (C₃), циклобутил (C₄), циклобутеніл (C₄), циклопентил (C₅), циклопентеніл (C₅), циклогексил (C₆), циклогексеніл (C₆), циклогексادیєніл (C₆) тощо. Типові приклади C₃₋₈ карбоциклічних груп включають, без обмеження, вищезгадані C₃₋₆-карбоциклічні групи, а також циклогептил (C₇), циклогептеніл (C₇), циклогептадієніл (C₇), циклогептатриєніл (C₇), циклооктил (C₈), циклооктеніл (C₈), біцикло[2,2,1]гептаніл (C₇), біцикло[2,2,2]октаніл (C₈) тощо. Типові приклади C₃₋₁₀ карбоциклічних груп включають, без обмеження, вищезгадані C₃₋₈ карбоциклічні групи, а також циклононіл (C₉), циклононеніл (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценіл (C₁₀), октагідро-1H-інденіл (C₉), декагідронафталеніл (C₁₀), спіро[4,5]деканіл (C₁₀) тощо. Як ілюструють вищенаведені приклади, в певних варіантах втілення, карбоциклічна група є або моноциклічною ("моноциклічний карбоцикліл") або поліциклічною (наприклад, містить конденсовану, місточкову або спірокільцеву систему, таку як біциклічна система ("біциклічний карбоцикліл") або трициклічну систему ("трициклічний карбоцикліл")) і може бути насиченою або може містити один чи декілька вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків. "Карбоцикліл" також включає кільцеві системи, у яких карбоциклічне кільце, як визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома арильними або гетероарильними групами, причому точка приєднання розташована на карбоциклічному кільці та, у таких випадках, число атомів вуглецю продовжує позначати число атомів вуглецю у карбоциклічній кільцевій системі. Якщо не зазначене інше, кожна карбоциклічна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений карбоцикліл") або заміщеною ("заміщений карбоцикліл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, карбоциклічна група є незаміщеним C₃₋₁₀-карбоциклілом. В певних варіантах втілення, карбоциклічна група є заміщеним C₃₋₁₀-карбоциклілом.

У деяких варіантах втілення, "карбоцикліл" або "карбоциклічний" називається "циклоалкілом", тобто, моноциклічною насиченою карбоциклічною групою, що має від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₁₀-циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення, циклоалкільна група має 3-8 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₈-циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення, циклоалкільна група має 3-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₃₋₆-циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення, циклоалкільна група має 4-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₄₋₆-циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення, циклоалкільна група має 5-6 кільцевих атомів вуглецю ("C₅₋₆-циклоалкіл"). У деяких варіантах втілення, циклоалкільна група має 5-10 кільцевих атомів вуглецю ("C₅₋₁₀-циклоалкіл"). Приклади C₅₋₆ циклоалкільних груп включають циклопентил (C₅) та циклогексил (C₆). Приклади C₃₋₆ циклоалкільних груп включають вищезгадані C₅₋₆ циклоалкільні групи, а також циклопропіл (C₃) та циклобутил (C₄). Приклади C₃₋₈ циклоалкільних груп включають вищезгадані C₃₋₆ циклоалкільні групи, а також циклогептил (C₇) та циклооктил (C₈). Якщо не зазначене інше, кожна циклоалкільна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений циклоалкіл") або заміщеною ("заміщений циклоалкіл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, циклоалкільна група є незаміщеним C₃₋₁₀ циклоалкілом. В певних варіантах втілення, циклоалкільна група є заміщеним C₃₋₁₀ циклоалкілом.

У використовуваному в даному документі значенні, "гетероцикліл" або "гетероциклічний" стосується радикала 3-14-членної неароматичної кільцевої системи, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("3-14-членний гетероцикліл"). У гетероциклічних групах, що містять один чи декілька атомів азоту, точка приєднання може бути атомом вуглецю або азоту, якщо дозволяє валентність. Гетероциклічна група може бути або моноциклічною ("моноциклічний гетероцикліл") або поліциклічною (наприклад, конденсованою, місточковою або спірокільцевою системою, такою як біциклічна система ("біциклічний гетероцикліл") або трициклічна система ("трициклічний гетероцикліл")) і може бути насиченою або може містити один чи декілька вуглець-вуглецевих подвійних або потрійних зв'язків. Гетероциклічні поліциклічні кільцеві системи можуть включати один чи декілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероцикліл" також включає кільцеві системи, у яких гетероциклічне кільце, як визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома карбоциклічними групами, у яких точка приєднання розташована або на карбоциклічному, або на гетероциклічному кільці, або кільцеві системи, у яких гетероциклічне кільце, як визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома арильними або

гетероарильними групами, де точка приєднання розташована на гетероциклічному кільці та, у таких випадках, число членів кільця продовжує позначати число членів кільця у гетероциклічній кільцевій системі. Якщо не зазначене інше, кожен гетероцикліл незалежно є незаміщеним ("незаміщений гетероцикліл") або заміщеним ("заміщений гетероцикліл") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, гетероциклічна група є незаміщеним 3-14-членним гетероциклілом. В певних варіантах втілення, гетероциклічна група є заміщеним 3-14-членним гетероциклілом.

У деяких варіантах втілення, гетероциклічна група є 5-10-членною неароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-10-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах втілення, гетероциклічна група є 5-8 членною неароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-8-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах втілення, гетероциклічна група є 5-6-членною неароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-6-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероцикліл має 1 чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору. У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероцикліл має 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору. У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероцикліл має 1 кільцевий гетероатом, вибраний з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору.

Типові приклади 3-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азиридиніл (azirdinyl), оксираніл, тіореніл (thiorenul). Типові приклади 4-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азетидиніл, оксетаніл та тіетаніл. Типові приклади 5-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дигідротіофеніл, піролідиніл, дигідропіролід та піролід-2,5-діон. Типові приклади 5-членних гетероциклічних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, діоксоланіл, оксатіоланіл та дитіоланіл. Типові приклади 5-членних гетероциклічних груп, що містять 3 гетероатоми, включають, без обмеження, триазолініл, оксадіазолініл та тіадіазолініл. Типові приклади 6-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, піперидиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіридиніл та тіаніл. Типові приклади 6-членних гетероциклічних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, піперазиніл, морфолініл, дитіаніл, діоксаніл. Типові приклади 6-членних гетероциклічних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, триазинаніл. Типові приклади 7-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азепаніл, оксепаніл та тіпаніл. Типові приклади 8-членних гетероциклічних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азоканіл, оксеканіл та тіоканіл. Типові приклади біциклічних гетероциклічних груп включають, без обмеження, індолініл, ізоіндолініл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофураніл, тетрагідроіндоліл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, октагідрохроменіл, октагідроізохроменіл, декагідронафтиридиніл, декагідро-1,8-нафтиридиніл, октагідропіроло[3,2-b]пірол, індолініл, фталіміділ, нафталіміділ, хроманіл, хроменіл, 1H-бензо[e][1,4]діазепініл, 1,4,5,7-тетрагідропірано[3,4-b]піролід, 5,6-дигідро-4H-фуоро[3,2-b]піролід, 6,7-дигідро-5H-фуоро[3,2-b]піраніл, 5,7-дигідро-4H-тієно[2,3-c]піраніл, 2,3-дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідрофуоро[3,2-c]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-b]піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл тощо.

У використовуваному в даному документі значенні, "арил" стосується радикала моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної або трициклічної) $4n+2$ ароматичної кільцевої системи (яка має, наприклад, 6, 10 або 14 спільних π -електронів у циклічній структурі) з 6-14 кільцевими атомами вуглецю без жодного гетероатома в ароматичній кільцевій системі ("C₆₋₁₄-арил"). У деяких варіантах втілення, арильна група має 6 кільцевих атомів вуглецю ("C₆-арил"; наприклад, феніл). У деяких варіантах втілення, арильна група має 10 кільцевих атомів вуглецю ("C₁₀-арил"; наприклад, нафтил, такий як 1-нафтил та 2-нафтил). У деяких варіантах втілення, арильна група має 14 кільцевих атомів вуглецю ("C₁₄-арил"; наприклад, антрацил). "Арил" також включає кільцеві системи, у яких арильне кільце, яке визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома карбоциклічними або гетероциклічними групами, де

радикал або точка приєднання розташовані на арильному кільці, і у таких випадках, число атомів вуглецю продовжує позначати число атомів вуглецю в арильній кільцевій системі. Якщо не зазначене інше, кожна арильна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений арил") або заміщеною ("заміщений арил") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, арильна група є незаміщеним C_{6-14} -арилом. В певних варіантах втілення, арильна група є заміщеним C_{6-14} -арилом.

У використовуваному в даному документі значенні, "гетероарил" стосується радикала 5-14-членної моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної або трициклічної) $4n+2$ ароматичної кільцевої системи (яка має, наприклад, 6, 10 або 14 спільних π -електронів у циклічній структурі) з кільцевими атомами вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4 кільцевих гетероатомів) кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-14-членний гетероарил"). В гетероарильних групах, що містять один чи декілька атомів азоту, точка приєднання може бути атомом вуглецю або азоту, якщо це дозволяє валентність. Гетероарильні поліциклічні кільцеві системи можуть включати один чи декілька гетероатомів в одному або обох кільцях. "Гетероарил" включає кільцеві системи, у яких гетероарильне кільце, яке визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома карбоциклічними або гетероциклічними групами, де точка приєднання розташована на гетероарильному кільці і, у таких випадках, число членів кільця продовжує позначати число членів кільця у гетероарильній кільцевій системі. "Гетероарил" також включає кільцеві системи, у яких гетероарильне кільце, яке визначено вище, сконденсоване з однією чи декількома арильними групами, де точка приєднання розташована на арильному або на гетероарильному кільці і, у таких випадках, число членів кільця позначає число членів кільця у конденсованій поліциклічній (арил/гетероарил) кільцевій системі. В поліциклічних гетероарильних групах, у яких одне кільце не містить гетероатомів (наприклад, індоліл, хінолініл, карбазоліл тощо), точка приєднання може бути розташована на будь-якому з кілець, тобто, або на кільці, що несе гетероатом (наприклад, 2-індоліл), або на кільці, яке не містить гетероатома (наприклад, 5-індоліл).

У деяких варіантах втілення, гетероарильна група є 5-10-членною ароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-10-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення, гетероарильна група є 5-8 членною ароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів у ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-8-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення, гетероарильна група є 5-6-членною ароматичною кільцевою системою, яка має кільцеві атоми вуглецю та 1 чи більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих гетероатомів в ароматичній кільцевій системі, де кожен гетероатом є незалежно вибраним з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору ("5-6-членний гетероарил"). У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероарил має 1 чи більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору. У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероарил має 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибраних з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору. У деяких варіантах втілення, 5-6-членний гетероарил має 1 кільцевий гетероатом, вибраний з кисню, сірки, азоту, бору, кремнію або фосфору. Якщо не зазначене інше, кожна гетероарильна група незалежно є незаміщеною ("незаміщений гетероарил") або заміщеною ("заміщений гетероарил") одним чи декількома замісниками. В певних варіантах втілення, гетероарильна група є незаміщеним 5-14-членним гетероарилом. В певних варіантах втілення, гетероарильна група є заміщеним 5-14-членним гетероарилом.

Типові приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, піроліл, фураніл та тіофеніл. Типові приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл та ізотiazоліл. Типові приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять 3 гетероатоми, включають, без обмеження, триазоліл, оксадіазоліл та тіадіазоліл. Типові приклади 5-членних гетероарильних груп, що містять 4 гетероатоми, включають, без обмеження, тетразоліл. Типові приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, піридиніл. Типові приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять 2 гетероатоми, включають, без обмеження, піридазиніл, піримідиніл та піразиніл. Типові приклади 6-членних гетероарильних груп, що містять 3 або 4 гетероатоми, включають, без обмеження, триазиніл та тетразиніл, відповідно. Типові приклади 7-членних гетероарильних груп, що містять 1 гетероатом, включають, без обмеження, азеїніл, оксеїніл

та тієпініл. Типові приклади 5,6-біциклічних гетероарильних груп включають, без обмеження, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензотріазоліл, бензотіофеніл, ізобензотіофеніл, бензофураніл, бензоізофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, індолізиніл та пуриніл. Типові приклади 6,6-біциклічних гетероарильних груп включають, без обмеження, нафтиридиніл, птеридиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіноксалініл, фталазиніл та хіназолініл. Типові приклади трициклічних гетероарильних груп включають, без обмеження, фенантридиніл, дибензофураніл, карбазоліл, акридиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та феназиніл.

У використовуваному в даному документі значенні, термін "частково ненасичений" стосується кільцевого фрагмента, який включає принаймні один подвійний або потрійний зв'язок. Термін "частково ненасичений" має охоплювати кільця, що мають численні сайти ненасиченості, але не повинен включати ароматичні групи (наприклад, арильні або гетероарильні фрагменти), як визначено в даному документі.

У використовуваному в даному документі значенні, термін "насичений" стосується кільцевого фрагмента, який не містить подвійного або потрійного зв'язку, тобто, кільце містить лише прості зв'язки.

Приєднання суфікса "-ен" до групи вказує, що група є двовалентним фрагментом, наприклад, алкілен є двовалентним фрагментом алкілу, алкенілен є двовалентним фрагментом алкенілу, алкінілен є двовалентним фрагментом алкінілу, гетероалкілен є двовалентним фрагментом гетероалкілу, гетероалкенілен є двовалентним фрагментом гетероалкенілу, гетероалкінілен є двовалентним фрагментом гетероалкінілу, карбоциклілен є двовалентним фрагментом карбоциклілу, гетероциклілен є двовалентним фрагментом гетероциклілу, арилен є двовалентним фрагментом арилу і гетероарілен є двовалентним фрагментом гетероарилу.

Як зрозуміло з вищенаведеного, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарильні групи, як визначено у даному документі, в певних варіантах втілення, є необов'язково заміщеними. Необов'язково заміщений стосується групи, яка може бути заміщеною або незаміщеною (наприклад, "заміщений" чи "незаміщений" алкіл, "заміщений" чи "незаміщений" алкеніл, "заміщений" чи "незаміщений" алкініл, "заміщений" чи "незаміщений" гетероалкіл, "заміщений" чи "незаміщений" гетероалкеніл, "заміщений" чи "незаміщений" гетероалкініл, "заміщений" чи "незаміщений" карбоцикліл, "заміщений" чи "незаміщений" гетероцикліл, "заміщений" чи "незаміщений" арил, або "заміщена" чи "незаміщена" гетероарильна група). Загалом, термін "заміщений" означає, що принаймні один водень, присутній у групі, є заміщеним на придатний замісник, наприклад, замісник, який при заміщенні утворює стабільну сполуку, наприклад, сполуку, яка спонтанно не зазнає перетворення, такого як внаслідок перегрупування, циклізації, елімінування або інших реакцій. Якщо не вказано інше, "заміщена" група має замісник в одному чи декількох придатних для заміщення положеннях групи, і коли більш ніж одне положення в будь-якій конкретній структурі є заміщеним, замісники в кожному положенні є або однаковими, або різними. Передбачається, що термін "заміщений" включає заміщення органічних сполук усіма придатними замісниками, будь-яким з описаних в даному документі замісників, що приводить до утворення стабільної сполуки. Даний винахід передбачає будь-яку та усі такі комбінації для одержання стабільної сполуки. В цілях даного винаходу, гетероатоми, такі як азот, можуть мати водневі замісники та/або будь-який придатний замісник, як описано в даному документі, який відповідає валентностям гетероатомів та приводить до утворення стабільного фрагмента.

Типові приклади замісників атома вуглецю включають, без обмеження, галоген, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SeH, -SeR^{aa}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₅₀-алкіл, C₂₋₅₀-алкеніл, C₂₋₅₀-алкініл, C₃₋₁₄-карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C₆₋₁₄-арил та 5-14-членний гетероарил, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеним 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd},

або два гемінальних атоми водню на атомі вуглецю є заміщеними групою =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb} або =NOR^{cc},

кожен R^{aa} незалежно вибраний з C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} -арилу та 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{aa} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

кожен R^{bb} незалежно вибраний з водню, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} -арилу та 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{bb} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

кожен R^{cc} незалежно вибраний з водню, C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} -арилу та 5-14-членного гетероарилу, або дві групи R^{cc} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

кожен R^{dd} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арил, 5-10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} або два гемінальні замісники R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

кожен R^{ee} незалежно вибраний з C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, C_{6-10} -арилу, 3-10-членного гетероциклілу та 3-10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ;

кожен R^{ff} незалежно вибраний з водню, C_{1-50} -алкілу, C_{2-50} -алкенілу, C_{2-50} -алкінілу, C_{3-10} -карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} -арилу та 5-10-членного гетероарилу, або дві групи R^{ff} з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{gg} ; і

кожен R^{gg} незалежно позначає галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-ON(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-N(C_{1-50}\text{-алкіл})_3^+X^-$, $-NH(C_{1-50}\text{-алкіл})_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-50}\text{-алкіл})^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC(C_{1-50}\text{-алкіл}))(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-N(OH)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SS(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-C(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OC(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OCO_2(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-NHC(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-N(C_{1-50}\text{-алкіл})-C(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-NHC(=O)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OC(=NH)(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OC(=NH)OC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-C(=NH)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SO_2N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-SO_2NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SO_2OC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-OSO_2C(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SOC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-Si(C_{1-50}\text{-алкіл})_3$, $-OSi(C_{1-50}\text{-алкіл})_3$, $-C(=S)N(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $C(=S)NH(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-C(=S)SC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-SC(=S)SC(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-P(=O)_2(C_{1-50}\text{-алкіл})$, $-P(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-OP(=O)(C_{1-50}\text{-алкіл})_2$, $-OP(=O)(OC(C_{1-50}\text{-алкіл}))_2$, C_{1-50} -алкіл, C_{2-50} -алкеніл, C_{2-50} -алкініл, C_{3-10} -карбоцикліл, C_{6-10} -арил, 3-10-членний гетероцикліл, 5-10-членний гетероарил; або два гемінальні замісники R^{gg} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

де X^- позначає протіон.

У використовуваному в даному документі значенні, термін "галоїд" або "галоген" стосується фтору (фторо, $-F$), хлору (хлоро, $-Cl$), бромю (бромо, $-Br$) або йоду (йодо, $-I$).

У використовуваному в даному документі значенні, "протион" є негативно зарядженою групою, асоційованою з позитивно зарядженим четвертинним аміном для підтримання електронейтральності. Типові приклади протионів включають іони галогенідів (наприклад, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , сульфонатні іони (наприклад, метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат,

нафталін-2-сульфонат, нафталін-1-сульфонова кислота-5-сульфонат, етан-1-сульфонова кислота-2-сульфонат тощо) та карбоксилатні іони (наприклад, ацетат, етаноат, пропаноат, бензоат, гліцерат, лактат, тарtrat, гліколят тощо).

Атоми азоту можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо дозволяє валентність, та включають первинні, вторинні, третинні та четвертинні атоми азоту. Типові приклади замісників атома азоту включають, без обмеження, водень, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-50} -алкіл, C_{2-50} -алкеніл, C_{2-50} -алкініл, C_{3-10} -карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} -арил та 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc} , приєднані до атома N, з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеним 0, 1, 2, 3, 4 або групами 5 R^{dd} , і де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} та R^{dd} є такими, як визначено вище.

Атоми азоту можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо дозволяє валентність, та включають первинні, вторинні, третинні та четвертинні атоми азоту. Типові приклади замісників атома азоту включають, без обмеження, водень, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} -алкіл, C_{1-10} -пергалоїдалкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, C_{3-10} -карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} -арил та 5-14-членний гетероарил, або дві групи R^{cc} , приєднані до атома азоту, з'єднані з утворенням 3-14-членного гетероциклічного або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил та гетероарил є незалежно заміщеним 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} , і де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} та R^{dd} є такими, як визначено вище.

В певних варіантах втілення, замісник, присутній на атомі азоту, є захисною групою азоту (яка також називається амінозахисною групою). Захисні групи азоту включають, без обмеження, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} -алкіл (наприклад, агалкіл, гетероаралкіл), C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, C_{3-10} -карбоцикліл, 3-14-членний гетероцикліл, C_{6-14} -арил та 5-14-членні гетероарильні групи, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, аралкіл, арил та гетероарил є незалежно заміщеним 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} , і де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} та R^{dd} є такими, як визначено в даному документі. Захисні групи азоту добре відомі фахівцям і включають описані детальніше у Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, яка включена до даного документу як посилання.

Наприклад, захисні групи азоту, такі як амідні групи (наприклад, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$) включають, без обмеження, формамід, ацетамід, хлорацетамід, трихлорацетамід, трифторацетамід, фенілацетамід, 3-фенілпропанамід, піколінамід, 3-піридилкарбоксамід, N-бензоїлфенілаланільне похідне, бензамід, п-фенілбензамід, о-нітрофенілацетамід, о-нітрофеноксиацетамід, ацетоацетамід, (N'-дитіобензилоксіациламіно)ацетамід, 3-(п-гідроксифеніл)пропанамід, 3-(о-нітрофеніл)пропанамід, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)пропанамід, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанамід, 4-хлорбутанамід, 3-метил-3-нітробутанамід, о-нітроцинамід, N-ацетилметіонінове похідне, о-нітробензамід та о-(бензоїлоксиметил)бензамід.

Захисні групи азоту, такі як карбаматні групи (наприклад, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$) включають, без обмеження, метилкарбамат, етилкарбамат, 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренілметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренілметилкарбамат, 2,7-ди-т-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метилкарбамат (DBD-Fmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлоретилкарбамат (Troc), 2-триметилсилілетилкарбамат (Teoc), 2-фенілетилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилетилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галоїдетилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-диброметилкарбамат (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-біфеніл)етилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-т-бутилфеніл)-1-метилетилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- та 4'-піридил)етилкарбамат (Pyoc), 2-(N, N-дициклогексилкарбоксамідо)етилкарбамат, т-бутилкарбамат (BOC), 1-адамантилкарбамат (Adoc), вінілкарбамат (Voc), алілкарбамат (Alloc), 1-ізопропілалілкарбамат (Ipaoc), цинамілкарбамат (Coc), 4-нітроцинамілкарбамат (Noc), 8-хінолілкарбамат, N-гідроксипіридинілкарбамат, алкілдитіокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нітробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфінілбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенілметилкарбамат, 2-метилтіоетилкарбамат, 2-

- метилсульфонілетилкарбамат, 2-(п-толуолсульфоніл)етилкарбамат, [2-(1,3-дитіаніл)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтіофенілкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтіофенілкарбамат (Bmpc), 2-фосфоніоетилкарбамат (Pcoc), 2-трифенілфосфоніоізопропілкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-ціаноетилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксібенилкарбамат, п-(дигідроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензізоксазолілметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонілметилкарбамат (Tscoc), м-нітрофенілкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нітробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нітробензилкарбамат, феніл-(о-нітрофеніл)метилкарбамат, т-амілкарбамат, S-бензилтіокарбамат, п-ціанобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропілметилкарбамат, п-децилоксобензилкарбамат, 2,2-диметоксіацилвінілкарбамат, о-(N, N-диметилкарбоксамідо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N, N-диметилкарбоксамідо)пропілкарбамат, 1,1-диметилпропінілкарбамат, ди-(2-піридил)метилкарбамат, 2-фуранілметилкарбамат, 2-йодетилкарбамат, ізоборнілкарбамат (isobornyl), ізобутилкарбамат, ізонікотинілкарбамат, п-(п'-метоксифенілазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропілметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-фенілетилкарбамат, 1-метил-1-(4-піридил)етилкарбамат, фенілкарбамат, п-(фенілазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-т-бутилфенілкарбамат, 4-(триметиламоній)бензилкарбамат та 2,4,6-триметилбензилкарбамат.
- Захисні групи азоту, такі як сульфонамідні групи (наприклад, $-S(=O)_2R^{aa}$) включають, без обмеження, п-толуолсульфонамід (Ts), бензолсульфонамід, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамід (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамід (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mte), 4-метоксибензолсульфонамід (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамід (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамід (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамід (Pmc), метансульфонамід (Ms), β -триметилсилілетансульфонамід (SES), 9-антраценсульфонамід, 4-(4'',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамід (DNMBS), бензилсульфонамід, трифторметилсульфонамід та фенацилсульфонамід.
- Інші захисні групи азоту включають, без обмеження, фенотіазиніл-(10)-ацильне похідне, N'-п-толуолсульфоніламіноацильне похідне, N'-феніламінотіоацильне похідне, N-бензоілфенілаланільне похідне, N-ацетилметіонінове похідне, 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он, N-фталімід, N-дитіасукцинімід (Dts), N-2,3-дифенілмалеїмід, N-2,5-диметилпірол, N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазациклопентановий аддукт (STABASE), 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-дифеніл-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридон, N-метиламін, N-аліламін, N-[2-(триметилсиліл)етокси]метиламін (SEM), N-3-ацетоксипропіламін, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін, четвертинні амонієві солі, N-бензиламін, N-ди-(4-метоксифеніл)метиламін, N-5-добензосубериламін, N-трифенілметиламін (Tr), N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін (MMTr), N-9-фенілфлуореніламін (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренілметиленамін, N-фероценілметиламіно (Fcm), N-2-піколіламіно-N'-оксид, N-1,1-диметилтіометиленамін, N-бензиліденамін, N-п-метоксибензиліденамін, N-дифенілметиленамін, N-[(2-піридил)мезитил]метиленамін, N-(N'',N'-диметиламінометиленамін), N, N'-ізопропілідендіамін, N-п-нітробензиліденамін, N-саліциліденамін, N-5-хлорсаліциліденамін, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметиленамін, N-циклогексиліденамін, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін, N-боранове похідне, похідне N-дифенілборинової кислоти, N-[феніл(пентаацилхром- або -вольфрам)ацил]амін, хелат N-міді, хелат N-цинку, N-нітроамін, N-нітрозоамін, амін-N-оксид, дифенілфосфінамід (Dpp), диметилтіофосфінамід (Mpt), дифенілтіофосфінамід (Ppt), діалкілфосфорамідати, дибензилфосфорамідат, дифенілфосфорамідат, бензолсульфенамід, о-нітробензолсульфенамід (Nps), 2,4-динітробензолсульфенамід, пентахлорбензолсульфенамід, 2-нітро-4-метоксибензолсульфенамід, трифенілметилсульфенамід та 3-нітропіридинсульфенамід (Npys).

В певних варіантах втілення, замісник, присутній на атомі кисню, є захисною групою кисню (яка також називається гідроксилзахисною групою). Захисні групи кисню включають, без обмеження, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ та $-P(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} та R^{cc} є такими, як визначено в даному документі. Захисні групи кисню добре відомі фахівцям і включають описані детальніше у Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, яка включена до даного документу як посилання.

Типові приклади захисних груп кисню включають, без обмеження, метил, метоксиметил (MOM), метилтіометил (MTM), т-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (п-АОМ), гваяколметил (GUM), т-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил (POM), силлоксиметил, 2-метоксіетоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEMOR), тетрагідропіраніл (THP), 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл (MTHP), 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл S, S-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксіпіперидин-4-іл (CTMP), 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл, 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксіетил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, т-бутил, аліл, п-хлорфеніл, п-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-галоїдбензил, 2,6-дихлорбензил, п-ціанобензил, п-фенілбензил, 2-піколіл, 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл-N-оксид, дифенілметил, п, п'-динітробензгідрил, 5-добензосуберил, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, п-метоксифенілдифенілметил, ди-(п-метоксифеніл)фенілметил, три-(п-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифеніл)дифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноїлоксифеніл)метил, 4,4',4"-трис(бензоїлоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-іл)-біс(4',4"-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрил, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрил, 1,3-бензодисульфуран-2-іл, бензіотіазоліл-S, S-діоксид, триметилсиліл (TMS), триетилсиліл (TES), триізопропілсиліл (TIPS), диметилізопропілсиліл (IPDMS), діетилізопропілсиліл (DEIPS), диметилгексилсиліл, т-бутилдиметилсиліл (TBDMS), т-бутилдифенілсиліл (TBDPS), трибензилсиліл, три-п-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл (DPMS), т-бутилметоксифенілсиліл (TBMPS), форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіацетат, трифенілметоксіацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат (левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат (левуліноїлдитіоацеталь), півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), алкілметилкарбонат, 9-флуоренілметилкарбонат (Fmoc), алкілетилкарбонат, алкіл-2,2,2-трихлоретилкарбонат (Troc), 2-(триметилсиліл)етилкарбонат (TMSEC), 2-(фенілсульфоніл)етилкарбонат (Psec), 2-(трифенілфосфоніо)етилкарбонат (Peoc), алкілізобутилкарбонат, алкілвінілкарбонат алкілалілкарбонат, алкіл-п-нітрофенілкарбонат, алкілбензилкарбонат, алкіл-п-метоксибензилкарбонат, алкіл-3,4-диметоксибензилкарбонат, алкіл-о-нітробензилкарбонат, алкіл-п-нітробензилкарбонат, алкіл-S-бензилтіокарбонат, 4-етокси-1-нафтилкарбонат, метилдитіокарбонат, 2-йодбензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензолсульфонат, 2-(метилтіометоксі)етил, 4-(метилтіометоксі)бутират, 2-(метилтіометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксиацетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (E)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксіацил)бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл-N, N,N,N'-тетраметилфосфородіамідат, алкіл-N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфінотіоїл, алкіл-2,4-динітрофенілсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат та тозилат (Ts).

В певних варіантах втілення, замісник, присутній на атомі сірки, є захисною групою сірки (яка також називається тіолзахисною групою). Захисні групи сірки включають, без обмеження, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂ та -P(=O)(NR^{bb})₂, де R^{aa}, R^{bb} та R^{cc} є такими, як визначено в даному документі. Захисні групи сірки добре відомі фахівцям і включають описані детальніше у Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, яка включена до даного документу як посилання.

У використовуваному в даному документі значенні, "відхідна група" є зрозумілим для фахівців терміном, що стосується молекулярного фрагмента, який відходить з електронною парою при гетеролітичному розщепленні зв'язку, де молекулярний фрагмент є аніоном або нейтральною молекулою. Див., наприклад, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502). Типові приклади відхідних груп включають, без обмеження, галоїди (наприклад, хлор, бром, йод) та сульфонілзаміщені гідроксильні групи (наприклад, тозил, мезил, безил).

Ці та інші типові приклади замісників описані більш детально в детальному описі, прикладах, фігурах та формулі винаходу. Винахід не повинен обмежуватися у будь-який спосіб вищенаведеним типовим переліком замісників.

Інші визначення

5 У використовуваному в даному документі значенні, використання фрази "принаймні один випадок" стосується одного випадку, але також охоплює декілька випадків, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 випадків та до 100 випадків.

10 "Амінокислота" стосується природних та неприродних D/L альфа-амінокислот, а також природних та неприродних бета- та гамма-амінокислот. "Пептид" стосується двох амінокислот, з'єднаних пептидним зв'язком. "Поліпептид" стосується трьох чи більше амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками. "Бічний ланцюг амінокислоти" стосується групи (груп), приєднаних до альфа-атома вуглецю (у випадку альфа-амінокислоти), альфа- та бета-атомів вуглецю (у випадку бета-амінокислоти) або альфа-, бета- та гамма-атомів вуглецю (у випадку гамма-амінокислоти). Типові приклади бічних ланцюгів амінокислот представлені в даному документі;

15 Див., наприклад, Таблицю 1 прикладів.

У використовуваному в даному документі значенні, "полімер" стосується сполуки, яка складається з принаймні 3 (наприклад, принаймні 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 і т.д.) повторюваних ковалентно зв'язаних структурних ланок.

20 "Кон'югований" та "приєднаний" стосуються ковалентного приєднання групи і використовуються взаємозамінно в даному документі.

У використовуваному в даному документі значенні, "ліпофільний" стосується здатності групи розчинятися у жирах, маслах, ліпідах та ліпофільних неполярних розчинниках, таких як гексан або толуол. Загалом, ліпофільна група стосується незаміщеної н-алкільної або незаміщеної н-алкенільної групи, що має 6-50 атомів вуглецю, наприклад, 6-40, 6-30, 6-20, 8-20, 8-19, 8-18, 8-17, 8-16 або 8-15 атомів вуглецю.

25

Передбачається, що використання термінів "структурний ізомер", "органічна молекула" та "неорганічна молекула" охоплює звичайні значення кожного терміна, відомі фахівцям.

У використовуваному в даному документі значенні, "мала органічна молекула" або "мала молекула" стосується органічної молекули з молекулярною вагою 800 г/моль чи менше (наприклад, менш ніж 700 г/моль, менш ніж 600 г/моль, менш ніж 500 г/моль, менш ніж 400 г/моль, менш ніж 300 г/моль, менш ніж 200 г/моль, менш ніж 100 г/моль, від 50 до 800 г/моль, включно, від 100 до 800 г/моль, включно, або від 100 до 500 г/моль, включно). В певних варіантах втілення, мала органічна молекула є терапевтично активним агентом, таким як лікарський засіб (наприклад, мала органічна молекула, схвалена Адміністрацією з контролю за харчовими продуктами та ліками США (U.S. Food and Drug Administration), як визначено у Зводі федеральних нормативних актів (Code of Federal Regulations (CFR)). Мала органічна молекула може також утворювати комплекс з металом. В цьому випадку, мала органічна молекула також називається "малою металорганічною молекулою".

30

35

У використовуваному в даному документі значенні, "велика органічна молекула" або "велика молекула" стосується органічної сполуки з молекулярною вагою більше ніж 800 г/моль (наприклад, більш ніж 800 г/моль, більш ніж 900 г/моль, більш ніж 1000 г/моль, більш ніж 2000 г/моль, від 801 до 2000 г/моль, включно, від 900 до 2000 г/моль, включно, від 1000 до 2000 г/моль, включно, або від 801 до 1000 г/моль, включно). В певних варіантах втілення, велика органічна молекула є терапевтично активним агентом, таким як лікарський засіб (наприклад, велика органічна молекула, схвалена Адміністрацією з контролю за харчовими продуктами та ліками США, як визначено у Зводі федеральних нормативних актів. Велика органічна молекула може також утворювати комплекс з металом. В цьому випадку, велика органічна молекула також називається "великою металорганічною сполукою".

40

45

У використовуваному в даному документі значенні, "мала неорганічна молекула" стосується неорганічної сполуки з молекулярною вагою 800 г/моль чи менше (наприклад, менш ніж 700 г/моль, менш ніж 600 г/моль, менш ніж 500 г/моль, менш ніж 400 г/моль, менш ніж 300 г/моль, менш ніж 200 г/моль, менш ніж 100 г/моль, від 50 до 800 г/моль, включно, від 100 до 800 г/моль, включно, або від 100 до 500 г/моль, включно). В певних варіантах втілення, мала неорганічна молекула є терапевтично активним агентом, таким як лікарський засіб (наприклад, мала неорганічна молекула, схвалена Адміністрацією з контролю за харчовими продуктами та ліками США, як визначено у Зводі федеральних нормативних актів).

50

55

У використовуваному в даному документі значенні, "велика неорганічна молекула" стосується неорганічної сполуки з молекулярною вагою більше ніж 800 г/моль (наприклад, більш ніж 800 г/моль, більш ніж 900 г/моль, більш ніж 1000 г/моль, більш ніж 2000 г/моль, від 801 до 2000 г/моль, включно, від 900 до 2000 г/моль, включно, від 1000 до 2000 г/моль, включно або

60

від 801 до 1000 г/моль, включно). В певних варіантах втілення, велика неорганічна молекула є терапевтично активним агентом, таким як лікарський засіб (наприклад, велика неорганічна молекула, схвалена Адміністрацією з контролю за харчовими продуктами та ліками США, як визначено у Зводі федеральних нормативних актів).

У використовуваному в даному документі значенні, термін "сіль" або "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які, в межах обгрунтованої медичної думки, є придатними для застосування в контакт з тканинами людей та нижчих тварин без неналежної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, та мають прийнятне співвідношення корисний ефект/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі фахівцям. Наприклад, S.M. Berge et al., описує фармацевтично прийнятні солі детальніше у J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають похідні від придатних неорганічних та органічних кислот та основ. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних солей приєднання кислоти є солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або шляхом використання інших способів, застосовуваних фахівцями, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідройодидні, 2-гідроксіетансульфонатні, лактобіонатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, пікратні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканоатні, валератні солі тощо. Солі, одержані з придатних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію та $N^+(C_{1-4}\text{-алкіл})_4$. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. Додатково, фармацевтично прийнятні солі включають, у придатних випадках, нетоксичні амонієві, четвертинні амонієві та амінові катіони, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, сульфонат та арилсульфонат. Додатково, фармацевтично прийнятні солі включають солі, утворені в результаті кватернізації аміну, з використанням придатної електрофільної речовини, наприклад, алкілгалогенід, з утворенням солі кватернізованого алкілованого аміну.

Стислий опис креслень

Фігура 1 зображує структурне конструювання та оптимізацію шляхом *in vivo* оцінки на мишах. Ліпідні похідні на основі окремих амінокислот тестували в дозі 1 мг/кг на мишах, в результаті чого було визначено, що лізин є сприятливою амінокислотою. Потім досліджували пептид- та поліпептид-ліпідні похідні на основі лізину у такій самій дозі. Результативність пошуку поліпшувалася з 1,7 % до 23 % (включаючи сполуки, що не піддавалися скринінгу внаслідок нестабільності частинок або відсутності захоплення міРНК). Найбільш ефективні речовини та їх аналоги вивчали в більш низькій дозі, рівній 0,1 мг/кг, що привело до вибору сКК-E12 як найбільш перспективної сполуки. К-E12; К: скорочене позначення лізину, Е: епоксид, А: альдегід, О: акрилат, 12: довжина вуглецевого ланцюга. сКК-E12; с: циклічний; контроль - фосфатно-сольовий буфер.

Фігура 2 зображує біорозподіл композицій вільної Су5,5-міченої (labeled) міРНК та Су5,5-міченого міРНК-сКК-E12 у мишей через 1 год. та 24 год.

Фігура 3 зображує ефекти "вимкнення" сКК-E12 аполіпопротеїнами у клітинах HeLa. Аполіпопротеїни включають АроА-I (рекомбінантний людський білок АроА-I), АроА-II (нативний людський білок АроА-II), АроВ (нативний людський білок АроВ), АроС-I (нативний людський білок АроС-I), АроС-II (нативний людський білок АроС-II), АроС-III (нативний людський білок АроС-III), АроЕ (нативний людський білок АроЕ), АроЕ2 (рекомбінантний людський АроЕ2), АроЕ3 (рекомбінантний людський АроЕ3), АроЕ4 (рекомбінантний людський АроЕ4), АроН (нативний людський білок АроН).

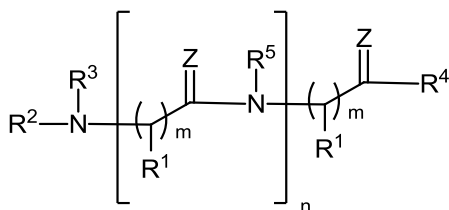
Фігура 4 показує вплив АроЕ на "вимикання" гена та поглинання клітинами. А). Ефекти "вимикання" сКК-E12, сКК-A12 та сКК-O12 за допомогою АроЕ *in vitro* (міРНК: 50 нг/лунку). При додаванні АроЕ, ефекти "вимикання" зменшувалися у порядку сКК-E12 > сКК-A12 > сКК-O12, що добре корелює з активністю *in vivo*. В). Клітинна інтерналізація сКК-E12 з міРНК, міченою Alex-647, після 3 год. інкубації, була продемонстрована за допомогою високопродуктивної (НТ)

автоматичної конфокальної мікроскопії. АроЕ посилює поглинання клітинами та ендосомальне виділення сКК-Е12; Масштабна лінійка: 20 мкм.

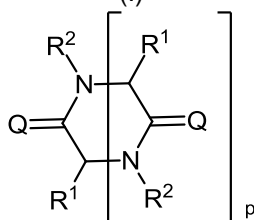
Детальний опис певних варіантів втілення винаходу

В даному документі описані сполуки та композиції за винаходом, певні варіанти втілення яких передбачають кон'югацію різних груп, таких як ліпофільні групи, з аміно або амідною групою амінокислоти, лінійним або циклічним пептидом, лінійним або циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, з утворенням сполук за даним винаходом, колективно називаних в даному документі "APPL". Такі APPL вважаються придатними для різноманітних застосувань, таких як, наприклад, поліпшена доставка нуклеотидів.

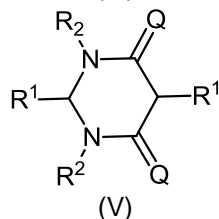
Типові приклади APPL включають, без обмеження, сполуки формул (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), та їх солі, як описано тут:



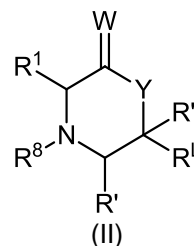
(I)



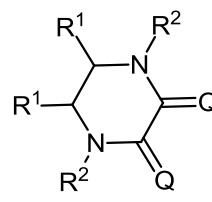
(III)



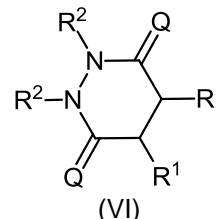
(V)



(II)



(IV)

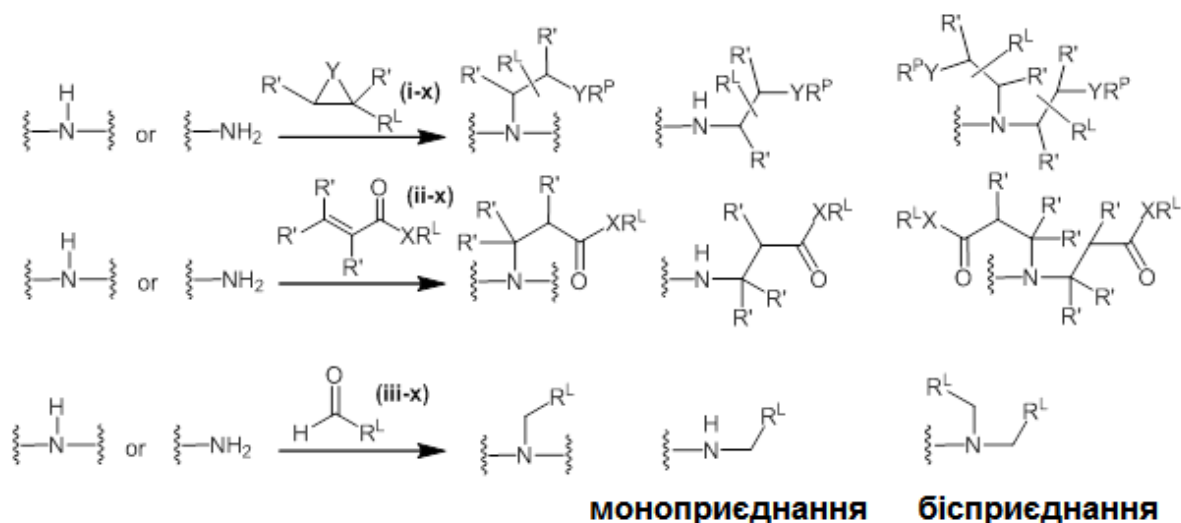


(VI)

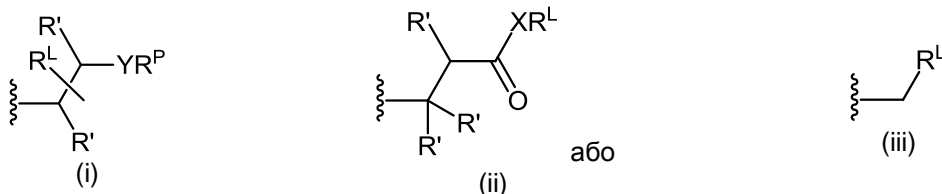
де m, n, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, Z, W, Y та Z є такими, як визначено в даному документі.

Різні R^L групи, наприклад, ліпофільні групи, можуть бути приєднані до APPL шляхом кон'югації первинної або вторинної аміногрупи або амиду амінокислоти, пептиду або поліпептидного прекурсора або їх структурного ізомеру, з епоксидом, тїраном або азиридином формули (i-x), приєднання за Міхаелем до α,β-ненасиченого складного ефіру, складного тіоефіру або амиду формули (ii-x), або відновного амінування з альдегідом формули (iii-x) (Схема 1).

Схема 1

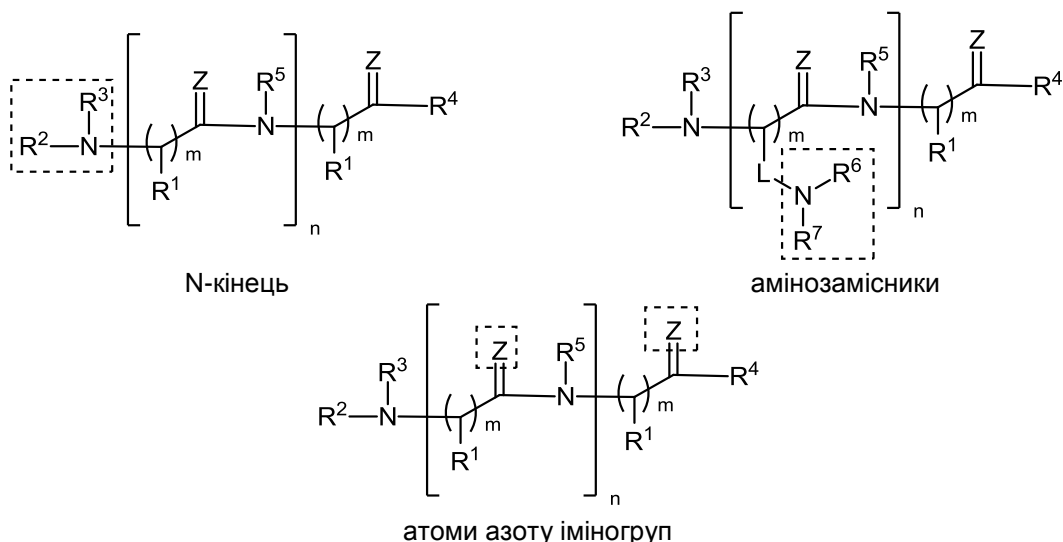


- Таким чином, у найширшому аспекті, даний винахід передбачає APPL і, в певних варіантах втілення, сполуки формули (I), (II), (III), (IV), (V) та (VI), що містять принаймні одну групу, приєднану до них, формули:

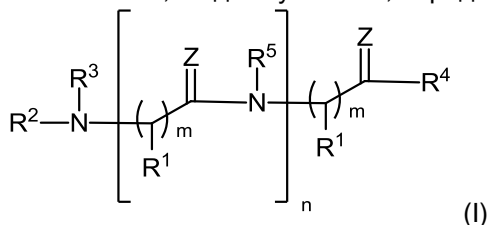


у яких:

- кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;
 X позначає O, S, NR^X, де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;
 Y позначає O, S, NR^Y, де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;
 R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і
 R^L позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкініл, необов'язково заміщений C₁₋₅₀-гетероалкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀ гетероалкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀ гетероалкініл або полімер.
- Різні варіанти втілення формул (i), (ii) та (iii) та змінні R^L, R^P, X та Y описані більш детально в даному документі.
- Сполуки формули (I)
- Сполуки формули (I) охоплюють амінокислоти, лінійні пептиди та лінійні поліпептиди, які містять один чи декілька сайтів кон'югації, наприклад, з термінальною аміногрупою, з амінозамісником, та/або з азотом іміногрупи, груп формул (i), (ii) або (iii).



Таким чином, в одному аспекті, передбачається сполука формули (I):



або її сіль;

5 де:

n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 100000, включно;

кожен m незалежно позначає 1, 2 або 3;

кожен Z незалежно позначає O, S або NR^Z, де R^Z позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii);

кожен R¹ незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, -OR^{A1}, -N(R^{A1})₂ або -SR^{A1}; де кожен окремий R^{A1} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A1} з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;

R² є групою формули (i), (ii) або (iii);

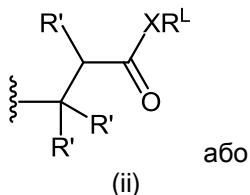
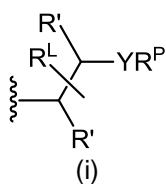
R³ позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii);

або R³ та група R¹ з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця;

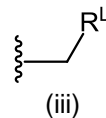
R⁴ позначає -OR^{A4}, -N(R^{A4})₂ або -SR^{A4}; де кожен окремий R^{A4} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A4} з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;

R^5 позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту; і

формули (i), (ii) та (iii) є такими:



або



у яких:

кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

X позначає O, S, NR^X , де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

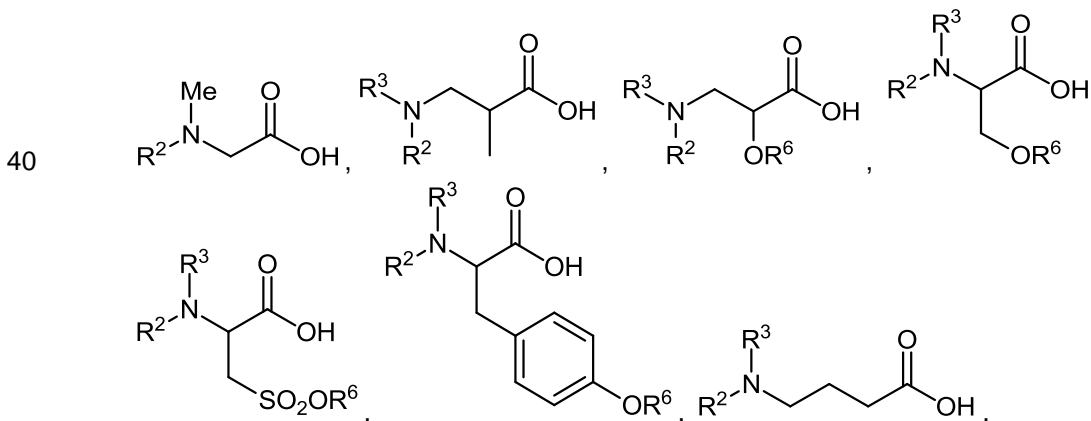
Y позначає O, S, NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

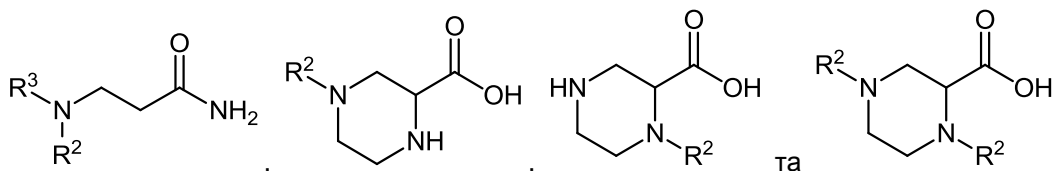
R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

R^L позначає необов'язково заміщений C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкініл, необов'язково заміщений гетеро- C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкініл або полімер.

В певних варіантах втілення, якщо n більше 10, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 9, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 8, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 7, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 6, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 5, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 4, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 3, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 2, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, якщо n більше 1, то ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, ні R^2 , ні R^3 не є групою формули (iii).

В певних варіантах втілення, якщо n дорівнює 0 і Z позначає O, одна чи декілька з таких сполук є виключеними:



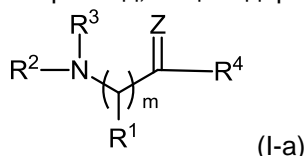


та їх солі; де R^2 позначає групу формули (i), R^3 та R^6 незалежно позначають водень або групу формули (i), і Y позначає O.

5 Як загалом визначено вище, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 100000, включно. Отже, передбачається, що Формула (I) охоплює амінокислоти, кон'юговані з ліпідною групою, а також лінійні пептиди та лінійні поліпептиди, кон'юговані з ліпідними групами.

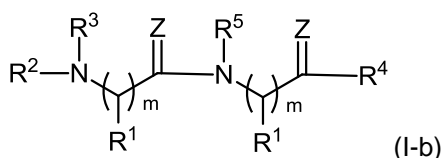
В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 90000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 80000, включно. В певних
10 варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 70000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 50000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 40000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 30000, включно. В певних
15 варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 20000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 10000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 9000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 8000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 7000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 6000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 5000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 4000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 3000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 2000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 1000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 900,
25 включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 800, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 700, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 600, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 500, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 100 до 80000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 200 до 80000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 300 до 80000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 400 до 80000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 500 до 80000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 500 до 40000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 500 до 30000, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 400, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 300, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 200, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 100, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 75, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 50, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 25, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 15, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0 або є цілим числом від 1 до 10, включно. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

45 Наприклад, якщо n дорівнює 0, сполука формули (I) є сполукою формули (I-a):



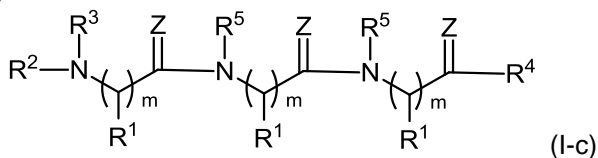
або її сіллю.

В певних варіантах втілення, якщо n дорівнює 1, сполука формули (I) є сполукою формули (I-b):



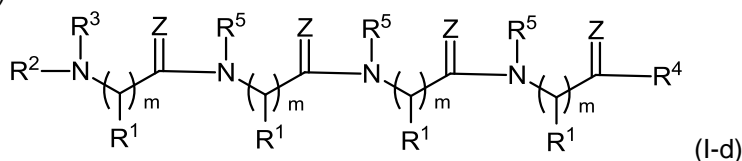
або її сіллю.

В певних варіантах втілення, якщо n дорівнює 2, сполука формули (I) є сполукою формули (I-c):



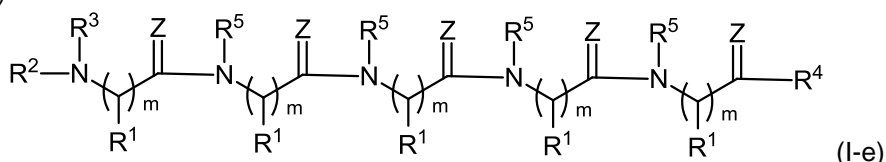
або її сіллю.

В певних варіантах втілення, якщо n дорівнює 3, сполука формули (I) є сполукою формули (I-d):



або її сіллю.

В певних варіантах втілення, якщо n дорівнює 4, сполука формули (I) є сполукою формули (I-e):



або її сіллю.

Як загалом визначено вище, кожен m незалежно дорівнює 1, 2 або 3. В певних варіантах втілення, принаймні один з m дорівнює 1. В певних варіантах втілення, кожен m дорівнює 1. В певних варіантах втілення, принаймні один з m дорівнює 2. В певних варіантах втілення, принаймні один з m дорівнює 3.

Як загалом визначено вище, кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають водень. В певних варіантах втілення, кожен R' позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, один окремий R' позначає необов'язково заміщений алкіл і решта позначають водень.

Як загалом визначено вище, кожен Z незалежно позначає O, S або NR^Z , де R^Z позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один з Z позначає O. В певних варіантах втілення, кожен Z позначає O. В певних варіантах втілення, принаймні один з Z позначає S. В певних варіантах втілення, кожен Z позначає S. В певних варіантах втілення, принаймні один з Z позначає NR^Z . В певних варіантах втілення, кожен Z позначає NR^Z . В певних варіантах втілення, кожен R^Z незалежно позначає водень або групу формули (i), (ii) чи (iii).

Як загалом визначено вище, кожен R^1 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$ або $-SR^{A1}$.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкіл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкіл.

5 В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкеніл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкеніл.

10 В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкініл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкініл.

15 В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-10} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-8} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-6} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_5 -карбоцикліл або необов'язково заміщений C_6 -карбоцикліл.

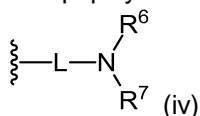
20 В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

25 В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

30 В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, R^1 , який є алкілом, алкенілом, алкінілом, карбоциклілом, гетероциклілом, арилом або гетероарильною групою, може бути заміщений, наприклад, необов'язково заміщеною аміногрупою (наприклад, $-NR^6R^7$), необов'язково заміщеною гідроксильною групою (наприклад, $-OR^6$), необов'язково заміщеною тільною групою (наприклад, $-SR^6$) або групою формули (i), (ii) чи (iii), де кожен R^6 та R^7 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, захисну групу кисню, якщо приєднаний до атома кисню, та захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, або групу формули (i), (ii) чи (iii).

40 Наприклад, в певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарильну групу, заміщену аміногрупою формули $-N(R^6)(R^7)$. В цьому випадку, в певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули:



де:

45 L позначає необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, необов'язково заміщений гетероалкілен, необов'язково заміщений гетероалкенілен, необов'язково заміщений гетероалкінілен, необов'язково заміщений карбоциклілен, необов'язково заміщений гетероциклілен, необов'язково заміщений арилен або необов'язково заміщений гетероарилен або їх комбінацію, і

50 R^6 та R^7 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу та захисної групи азоту;

за умови, що принаймні один з R^6 та R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii):

55

алкінілен, необов'язково заміщений гетеро-С₄₋₆-алкінілен, необов'язково заміщений гетеро-С₄₋₅-алкінілен або необов'язково заміщений гетеро-С₃₋₄-алкінілен.

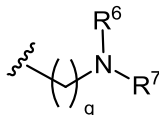
В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений карбоциклілен, наприклад, необов'язково заміщений С₃₋₁₀-карбоциклілен, необов'язково заміщений С₅₋₈-карбоциклілен, необов'язково заміщений С₅₋₆-карбоциклілен, необов'язково заміщений С₅-карбоциклілен або необов'язково заміщений С₆-карбоциклілен.

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений гетероциклілен, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероциклілен, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероциклілен, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероциклілен, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероциклілен, необов'язково заміщений 5-членний гетероциклілен або необов'язково заміщений 6-членний гетероциклілен.

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений арилен, наприклад, необов'язково заміщений фенілен.

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений гетероарилен, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-членний гетероарилен або необов'язково заміщений 6-членний гетероарилен.

Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких L позначає необов'язково заміщену алкіленову групу, група формули (iv) є групою формули:



де q є цілим числом від 1 до 50, включно.

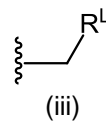
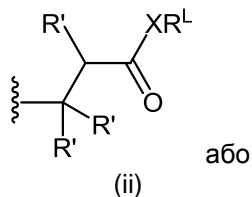
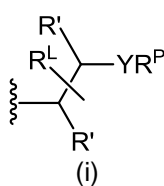
В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 40, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 30, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 4 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 6 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q дорівнює 1. В певних варіантах втілення, q дорівнює 2. В певних варіантах втілення, q дорівнює 3. В певних варіантах втілення, q дорівнює 4. В певних варіантах втілення, q дорівнює 5. В певних варіантах втілення, q дорівнює 6. В певних варіантах втілення, q дорівнює 7. В певних варіантах втілення, q дорівнює 8. В певних варіантах втілення, q дорівнює 9. В певних варіантах втілення, q дорівнює 10.

В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва позначають водень. В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ та R⁷ обидва позначають одну й ту саму групу, вибрану з груп формули (i), (ii) або (iii).

Передбачається, що R¹ охоплює бічні ланцюги амінокислот, такі як наведені у Таблиці 1 прикладів. В певних варіантах втілення, R¹ позначає групу, вибрану з будь-якої з наведених в ній груп бічних ланцюгів амінокислот.

В певних варіантах втілення, усі R¹ є однаковими. В певних варіантах втілення, принаймні одна група R¹ відрізняється. В певних варіантах втілення, усі групи R¹ є різними.

Як загалом визначено вище, R² позначає групу формули (i), (ii) або (iii):



де R', X, Y, R^L та R^P є такими, як визначено в даному документі.

В певних варіантах втілення, R^2 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 позначає групу формули (iii).

5 Як загалом визначено вище, R^3 позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii); де, необов'язково, R^3 та група R^1 з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця;

10 В певних варіантах втілення, R^3 позначає водень. В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкіл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкіл.

15 В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкеніл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкеніл.

20 В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкініл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкініл.

В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-10} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-8} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-6} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_5 -карбоцикліл або необов'язково заміщений C_6 -карбоцикліл.

25 В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

30 В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

В певних варіантах втілення, R^3 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

35 В певних варіантах втілення, R^3 є захисною групою азоту.

В певних варіантах втілення, R^3 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^3 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 позначає групу формули (iii).

40 В певних варіантах втілення, R^3 та прилегла група R^1 з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, 5-членного гетероциклічного кільця, наприклад, необов'язково заміщеного піролідинільного кільця.

В певних варіантах втілення, R^3 позначає водень і R^2 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^3 позначає водень і R^2 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 позначає водень і R^2 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 позначає водень і R^2 позначає групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^2 та R^3 обидва незалежно позначають групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^2 та R^3 обидва незалежно позначають групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 та R^3 обидва незалежно позначають групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 та R^3 обидва незалежно позначають групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^2 та R^3 обидва позначають одну й ту саму групу, вибрану з груп формули (i), (ii) або (iii).

55 Як загалом визначено вище, R^4 позначає $-OR^{A4}$, $-N(R^{A4})_2$ або $-SR^{A4}$; де кожен окремий R^{A4} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A4} групи з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця.

В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$, де R^{A4} позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу кисню. В певних варіантах втілення, R^{A4} позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, R^{A4} позначає водень.

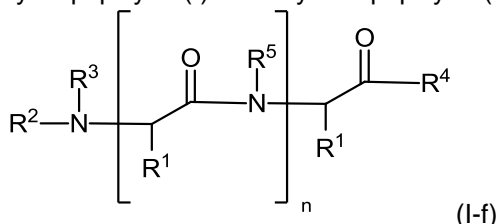
В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-N(R^{A4})_2$, де кожен окремий R^{A4} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A4} з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^{A4} позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^{A4} позначає водень.

В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-SR^{A4}$, де R^{A4} позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу сірки. В певних варіантах втілення, R^{A4} позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, R^{A4} позначає водень.

Як загалом визначено вище, R^5 позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, усі R^5 є воднем.

Даний документ передбачає різні комбінації вищеописаних варіантів втілення формули (I).

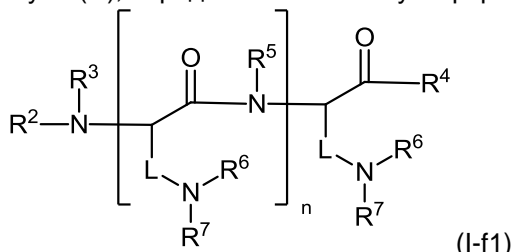
Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких кожен m дорівнює 1 і кожен Z позначає O , сполука формули (I) є сполукою формули (I-f):



(I-f)

або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$. В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

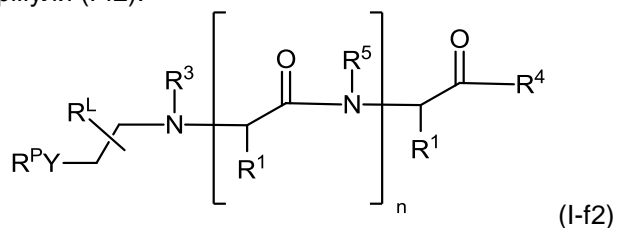
Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f), у яких кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f1):



(I-f1)

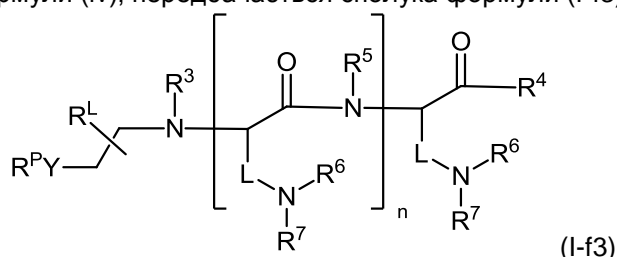
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii).

В певних варіантах втілення формули (I-f), де R^2 є групою формули (i), сполука є сполукою формули (I-f2):



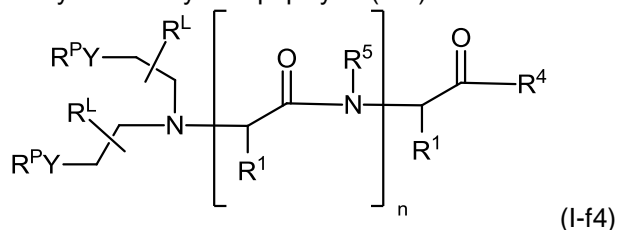
- 5 або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$. В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

- 10 Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f2), у яких кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f3):



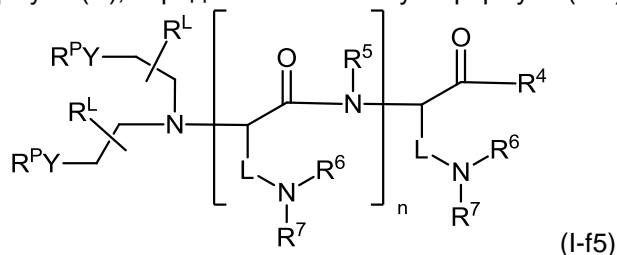
- 15 або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii).

- 20 В певних варіантах втілення формули (I-f), де R^2 та R^3 кожен незалежно є групою формули (i), сполука є сполукою формули (I-f4):



- 25 або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$. В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

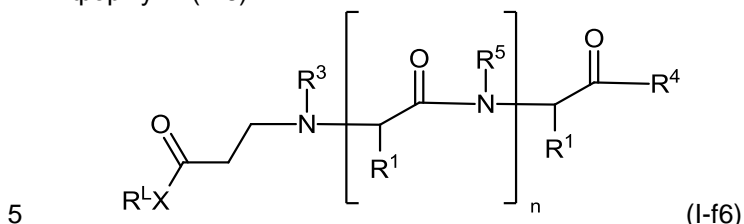
Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f4), у яких кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f5):



- 30 або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах

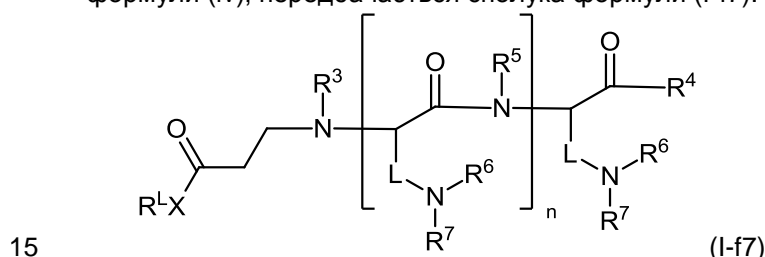
втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii).

В певних варіантах втілення формули (I-f), де R^2 є групою формули (ii), сполука є сполукою формули (I-f6):



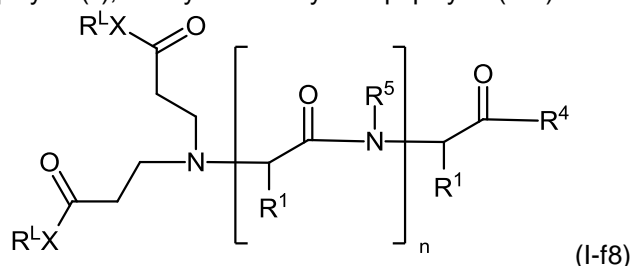
або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$. В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f6), у яких кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f7):



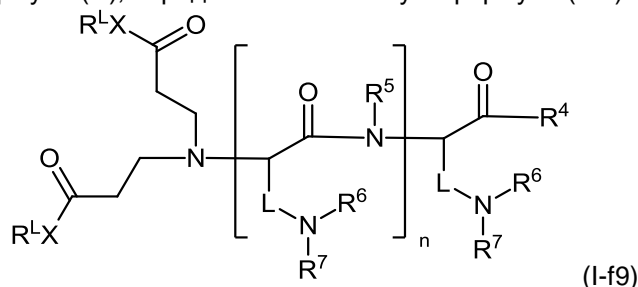
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii).

В певних варіантах втілення формули (I-f), де R^2 та R^3 незалежно позначають групу формули (ii), сполука є сполукою формули (I-f8):



або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^4 позначає $-OR^{A4}$. В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

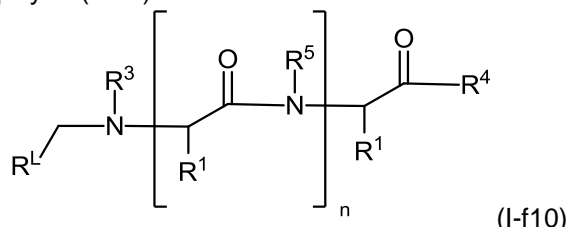
Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f8), у яких кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f9):



або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii).

5

В певних варіантах втілення формули (I-f), де R² є групою формули (iii), сполука є сполукою формули (I-f10):

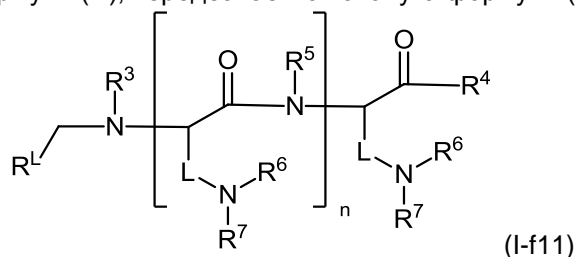


10

або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R³ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R³ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R³ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁴ позначає -OR^{A4}. В певних варіантах втілення, R⁵ позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

15

Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f10), у яких кожен R¹ позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f11):

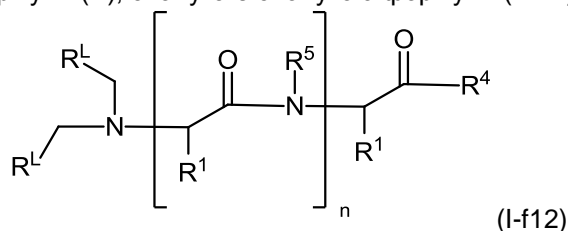


20

або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii).

25

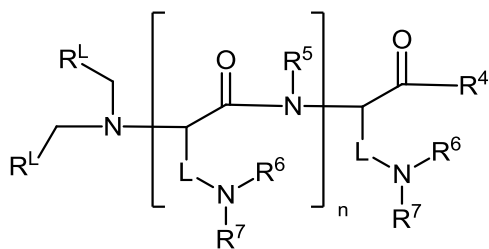
В певних варіантах втілення формули (I-f), де R² та R³ незалежно позначають групу формули (iii), сполука є сполукою формули (I-f12):



30

або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R⁴ позначає -OR^{A4}. В певних варіантах втілення, R⁵ позначає водень. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5.

Наприклад, в певних варіантах втілення формули (I-f12), у яких кожен R¹ позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (I-f13):



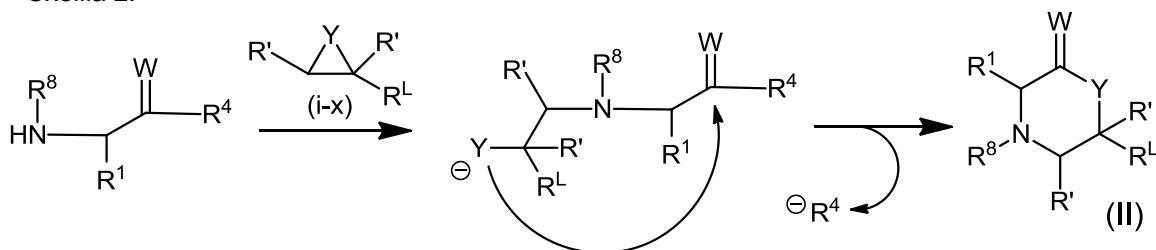
(I-f13)

- або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii).

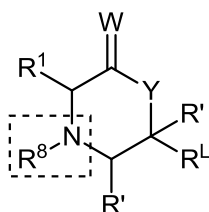
Сполуки формули (II)

- Сполуки формули (II) можуть бути одержані шляхом внутрішньої циклізації продукту приєднання первинного або вторинного аміну або амідів амінокислоти, пептиду або поліпептиду та епоксиду, тірану або азиридины формули (i-x) (Схема 2).

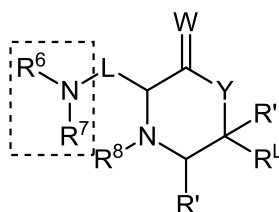
Схема 2.



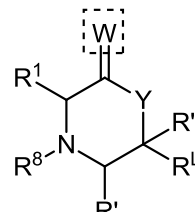
- Сполуки формули (II) можуть охоплювати додаткові сайти кон'югації, наприклад, вторинної аміногрупи, приєднаної до групи, приєднаної до вторинної аміногрупи, амінозамісника та/або азоту іміногрупи, з групою формули (i), (ii) або (iii):



вторинна аміногрупа

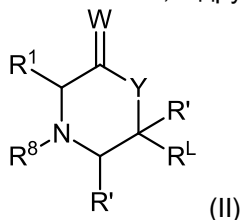


амінозамісники



атоми азоту іміногруп

- Таким чином, в другому аспекті, передбачається сполука формули (II):

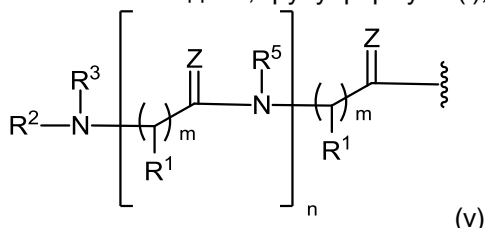


або її сіль;
де:

- кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;
кожен R¹ незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, -OR^{A1}, -N(R^{A1})₂ або -SR^{A1}; де кожен окремий R^{A1} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил,

захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A1} з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;

5 R^8 позначає водень, групу формули (i), (ii) чи (iii), або групу формули (v):



де Z, R^2 , R^3 , R^5 , m та n є такими, як визначено для Формули (I);

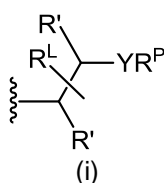
або R^8 та група R^1 з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця;

10 кожен W незалежно позначає O, S або NR^W , де R^W позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii); i

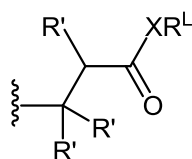
15 кожен Y незалежно позначає O, S або NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

формули (i), (ii) та (iii) є такими:

20

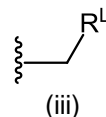


(i)



(ii)

або



(iii)

де:

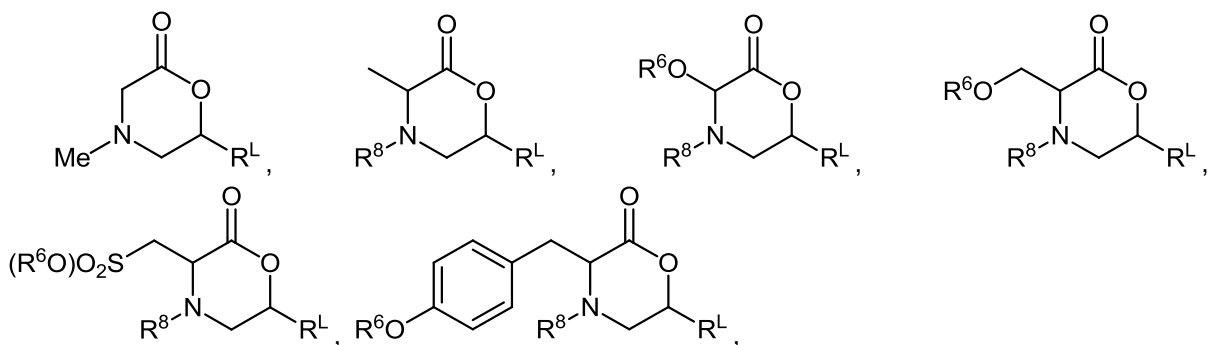
25 X позначає O, S, NR^X , де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

30 Y позначає O, S, NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

35 R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; i

R^L позначає необов'язково заміщений C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкініл, необов'язково заміщений гетеро- C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкініл або полімер.

40 В певних варіантах втілення, у яких Y позначає O і W позначає O, конкретно виключеними є такі сполуки:



де R^8 та R^6 незалежно позначають водень або групу формули (i), та їх солі.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^W , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 або R^8 позначає групу формули (i), (ii) або (iii).

Як загалом визначено вище, кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають водень. В певних варіантах втілення, усі R' позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, один окремий R' позначає необов'язково заміщений алкіл і решта позначають водень.

Як загалом визначено вище, кожен R^1 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$ або $-SR^{A1}$.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкіл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкіл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкеніл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкеніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкініл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкініл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-10} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-8} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-6} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_5 -карбоцикліл або необов'язково заміщений C_6 -карбоцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, R^1 , який є алкілом, алкенілом, алкінілом, карбоциклілом, гетероциклілом, арилом або гетероарильною групою, може бути заміщений,

5

10



де:

15

20

за умови, що принаймні один з R^6 та R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii):



де R' , X , Y , R^L та R^P є такими, як визначено в даному документі.

30

В певних варіантах втілення, R¹ в альфа-положенні до групи -C(=W)-Y- є групою формули (iv).

35

45

50

В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 40, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 30, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 4 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 6 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 8 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q дорівнює 1. В певних варіантах втілення, q дорівнює 2. В певних варіантах втілення, q дорівнює 3. В певних варіантах втілення, q дорівнює 4. В певних варіантах втілення, q дорівнює 5. В певних варіантах втілення, q дорівнює 6. В певних варіантах втілення, q дорівнює 7. В певних варіантах втілення, q дорівнює 8. В певних варіантах втілення, q дорівнює 9. В певних варіантах втілення, q дорівнює 10.

В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва позначають водень. В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва незалежно позначають групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва незалежно позначають групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва незалежно позначають групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва незалежно позначають групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 та R^7 обидва позначають одну й ту саму групу, вибрану з груп формули (i), (ii) або (iii).

Передбачається, що R^1 охоплює бічні ланцюги амінокислот, такі як наведені у Таблиці 1 прикладів. В певних варіантах втілення, R^1 позначає групу, вибрану з будь-якої з наведених в ній груп бічних ланцюгів амінокислот.

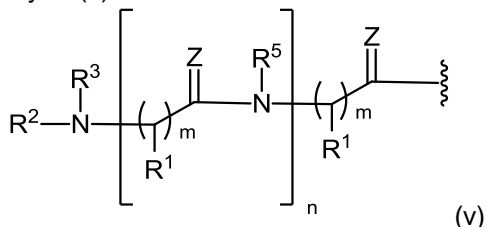
В певних варіантах втілення, усі R^1 є однаковими. В певних варіантах втілення, принаймні одна група R^1 відрізняється. В певних варіантах втілення, усі групи R^1 є різними.

Як загалом визначено вище, кожен W незалежно позначає O, S або NR^W , де R^W позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii). В певних варіантах втілення, W позначає O. В певних варіантах втілення, W позначає S. В певних варіантах втілення, W позначає NR^W . В певних варіантах втілення, R^W позначає водень або групу формули (i), (ii) чи (iii).

Як загалом визначено вище, кожен Y незалежно позначає O , S або NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення, Y позначає O . В певних варіантах втілення, кожен Y позначає S . В певних варіантах втілення, Y позначає NR^Y . В певних варіантах втілення, R^Y позначає водень або захисну групу азоту.

В певних варіантах втілення, W позначає O і Y позначає O. В певних варіантах втілення, W позначає O і Y позначає S. В певних варіантах втілення, W позначає O і Y позначає NR^Y . В певних варіантах втілення, W позначає S і Y позначає O. В певних варіантах втілення, W позначає S і Y позначає S. В певних варіантах втілення, W позначає S і Y позначає NR^Y . В певних варіантах втілення, W позначає NR^W і Y позначає O. В певних варіантах втілення, W позначає NR^W і Y позначає S. В певних варіантах втілення, W позначає NR^W і Y позначає NR^Y .

Як загалом визначено вище, R^8 позначає водень, групу формули (i), (ii) чи (iii), або групу формули (v):



де R^2, R^3, R^5, Z, m та n є такими, як визначено у Формулі (I), за умови, що принаймні один з $R^w, R^2, R^3, R^8, R^6, R^7$ або R^8 позначає групу формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення, R^8 позначає водень.

В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (iii).

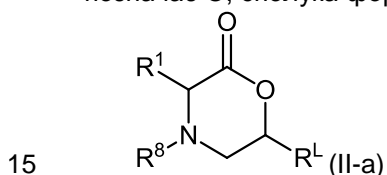
В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (v). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (v) і R^2 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (v) і R^3 позначає групу формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv) і R^6 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv) і R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv) і обидва R^6 та R^7 незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

Альтернативно, в певних варіантах втілення, R^8 та прилегла група R^1 з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, 5-членного гетероциклічного кільця, наприклад, необов'язково заміщеного піролідинільного кільця.

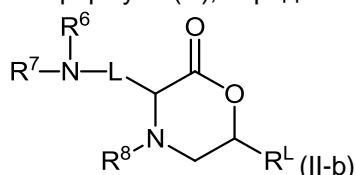
В даному документі передбачаються різні комбінації вищеописаних варіантів втілення формули (II).

Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких кожен R' позначає водень, W позначає O і Y позначає O, сполука формули (II) є сполукою формули (II-a):



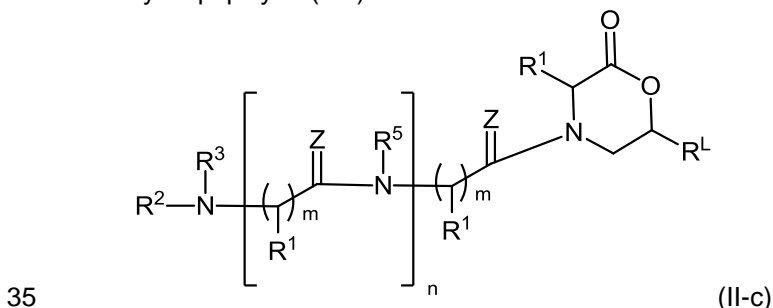
або її сіллю. В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (v) і R^2 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^8 позначає групу формули (v) і R^3 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^1 є групою формули (iv) і R^6 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^1 є групою формули (iv) і R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-a), де R^1 в альфа-положенні до групи $-C(=O)-O-$ є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-b):



або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

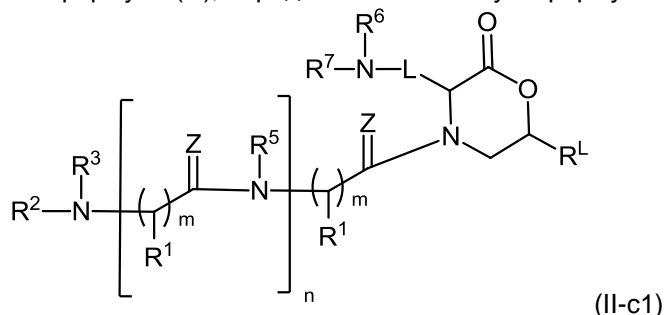
В певних варіантах втілення формули (II-a), де R^8 є групою формули (v), передбачається сполука формули (II-c):



або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^3 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^5 позначає водень. В певних варіантах втілення, Z позначає O. В певних варіантах втілення, n дорівнює 0. В певних варіантах втілення, n дорівнює 1. В певних варіантах втілення, n дорівнює 2. В певних варіантах

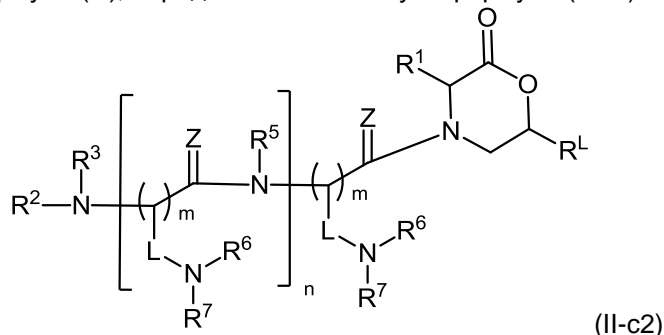
втілення, n дорівнює 3. В певних варіантах втілення, n дорівнює 4. В певних варіантах втілення, n дорівнює 5. В певних варіантах втілення, m дорівнює 1.

В певних варіантах втілення формули (II-c), де R¹ в альфа-положенні до групи -C(=O)-O- є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-c1):



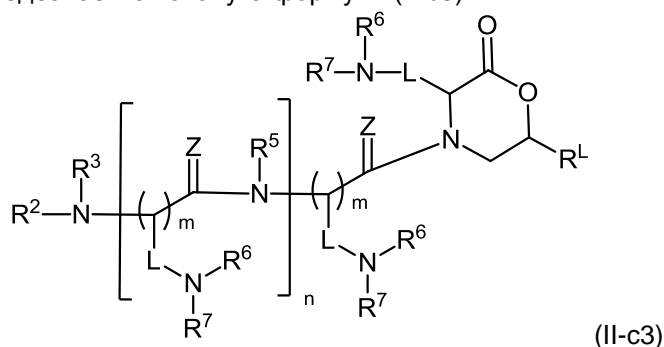
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-c), де кожен R¹, присутній у групі R⁸, є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-c2):



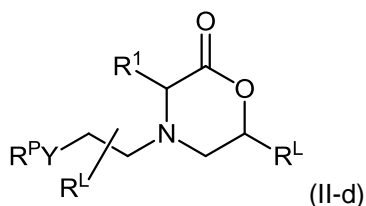
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-c), де кожен R¹ є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-c3):



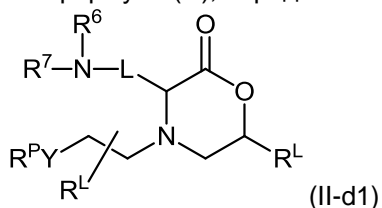
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-a), де R⁸ є групою формули (i), передбачається сполука формули (II-d):



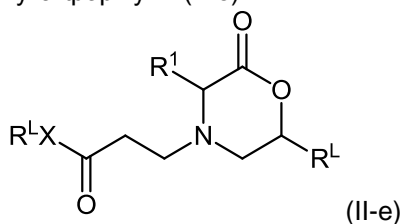
5 або її сіль. В певних варіантах втілення, R¹ позначає водень. В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv) і R⁶ позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv) і R⁶ та R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-d), де R¹ в альфа-положенні до групи -C(=O)-O- є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-d1):



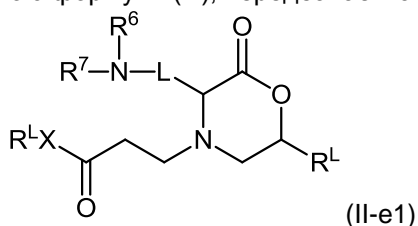
10 або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

15 В певних варіантах втілення формули (II-a), де R⁸ є групою формули (ii), передбачається сполука формули (II-e):



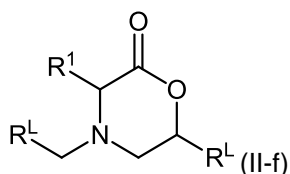
20 або її сіль. В певних варіантах втілення, R¹ позначає водень. В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv) і R⁶ позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R¹ є групою формули (iv) та R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-e), де R¹ в альфа-положенні до групи -C(=O)-O- є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-e1):



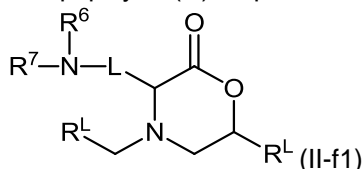
25 або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

30 В певних варіантах втілення формули (II-a), де R⁸ є групою формули (iii), передбачається сполука формули (II-f):



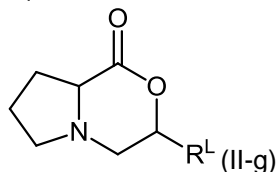
- або її сіль. В певних варіантах втілення, R^1 позначає водень. В певних варіантах втілення, R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, R^1 є групою формули (iv) і R^6 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^1 є групою формули (iv) і R^6 та R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (II-f), де R^1 в альфа-положенні до групи $-C(=O)-O-$ є групою формули (iv), передбачається сполука формули (II-f1):



- або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, обидва R^6 і R^7 незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

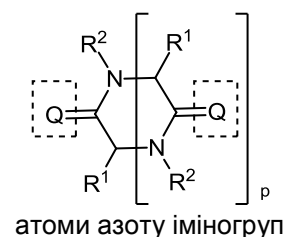
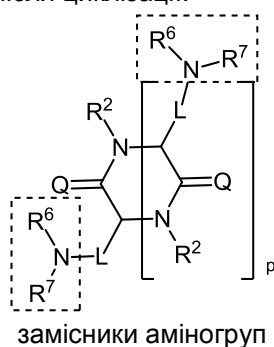
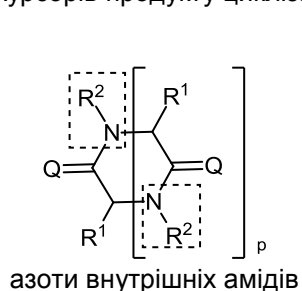
- В певних варіантах втілення формули (II-a), де R^1 і R^8 з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, передбачається сполука формули (II-g):



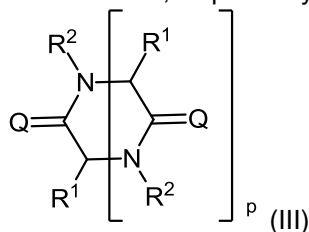
або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен.

Сполуки формули (III)

- Сполуки формули (III) є продуктом циклоконденсації одних й тих самих або різних двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти амінокислот, який додатково включає один чи декілька сайтів кон'югації, приєднаних до нього, наприклад, з азотом внутрішнього амідів, із замісником аміногрупи та/або з азотом іміногрупи, групи формули (i), (iii) або (iii). Такі групи можуть бути кон'юговані до циклізації, тобто, з утворенням амінокислотних прекурсорів продукту циклізації, або після циклізації.



Таким чином, в третьому аспекті, передбачається сполука формули (III):



де:

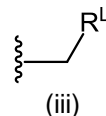
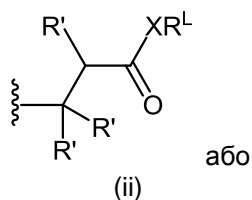
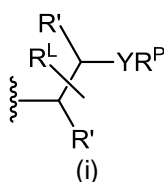
r є цілим числом від 1 до 9, включно;

кожен Q незалежно позначає O , S або NR^Q , де R^Q позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii), (iii);

кожен окремий R^1 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$ або $-SR^{A1}$; де кожен окремий R^{A1} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A1} групи з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця; і

кожен R^2 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii); і

формули (i), (ii) та (iii) є такими:



у яких:

кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

X позначає O , S , NR^X , де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

Y позначає O , S , NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

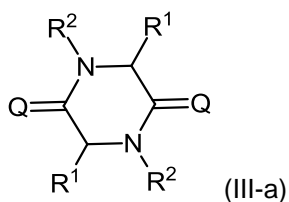
R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

R^L позначає необов'язково заміщений C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{2-50} -алкініл, необов'язково заміщений гетеро- C_{1-50} -алкіл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкеніл, необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкініл або полімер;

за умови, що принаймні один з R^Q , R^2 , R^6 або R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii).

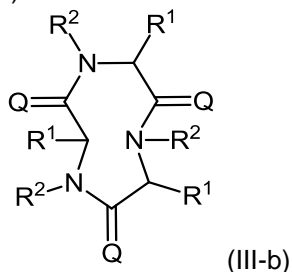
Як загалом визначено вище, r є цілим числом від 1 до 9, включно. В певних варіантах втілення, r дорівнює 1. В певних варіантах втілення, r дорівнює 2. В певних варіантах втілення, r дорівнює 3. В певних варіантах втілення, r дорівнює 4. В певних варіантах втілення, r дорівнює 5. В певних варіантах втілення, r дорівнює 6. В певних варіантах втілення, r дорівнює 7. В певних варіантах втілення, r дорівнює 8. В певних варіантах втілення, r дорівнює 9.

Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 1, сполука формули (III) є сполукою формули (III-a):



або її сіллю.

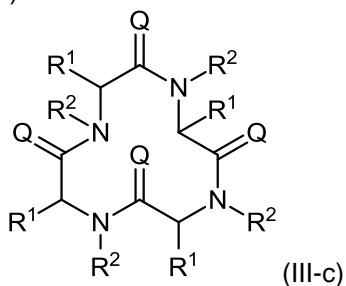
В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 2, сполука формули (III) є сполукою формули (III-b):



5

або її сіллю.

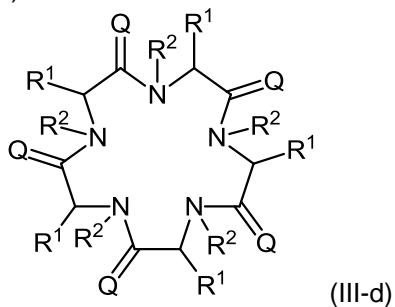
В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 3, сполука формули (III) є сполукою формули (III-c):



10

або її сіллю.

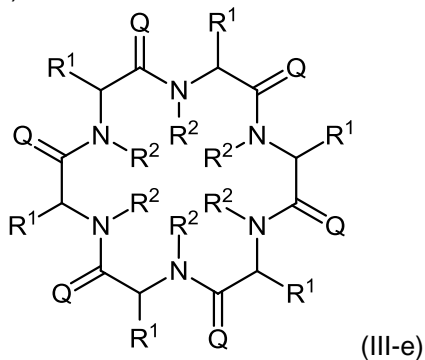
В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 4, сполука формули (III) є сполукою формули (III-d):



або її сіллю.

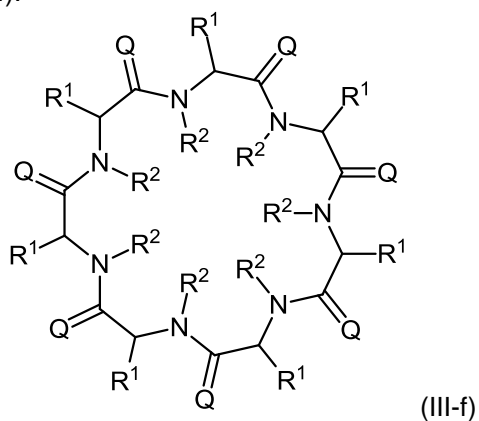
15

В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 5, сполука формули (III) є сполукою формули (III-e):



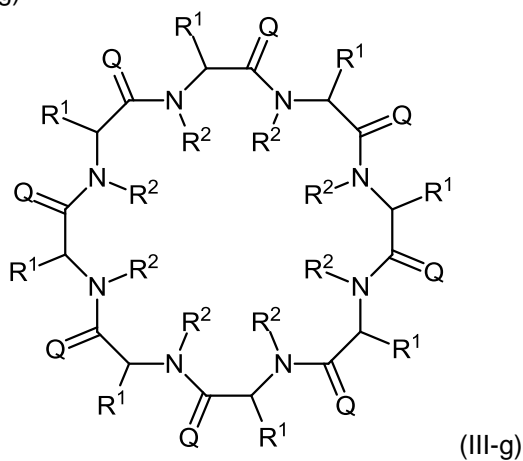
або її сіллю.

В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 6, сполука формули (III) є сполукою формули (III-f):



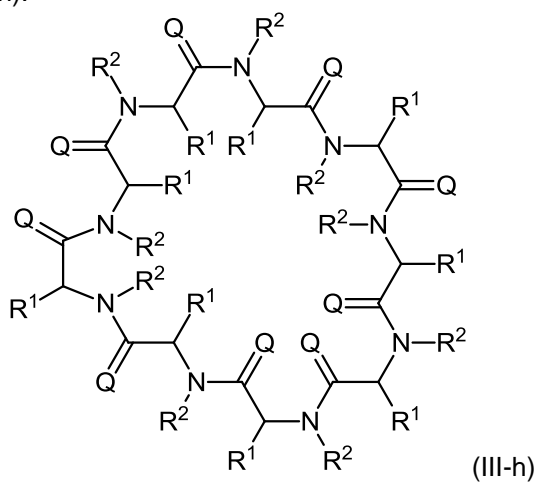
або її сіллю.

5 В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 7, сполука формули (III) є сполукою формули (III-g):



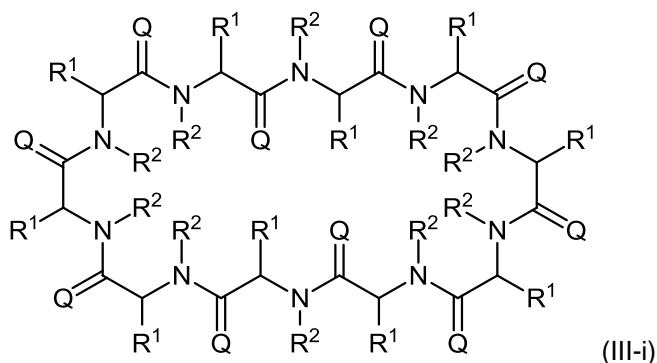
або її сіллю.

10 В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 8, сполука формули (III) є сполукою формули (III-h):



або її сіллю.

В певних варіантах втілення, у яких r дорівнює 9, сполука формули (III) є сполукою формули (III-i):



або її сіллю.

Як загалом визначено вище, кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають водень. В певних варіантах втілення, усі R' позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, один окремий R' позначає необов'язково заміщений алкіл і решта позначають водень.

Як загалом визначено вище, кожен Q незалежно позначає O, S або NR^Q, де R^Q позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає O. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає O. В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає S. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає S. В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає NR^Z. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає NR^Z. В певних варіантах втілення, усі R^Q незалежно позначають водень або групу формули (i), (ii) чи (iii).

Як загалом визначено вище, кожен R¹ незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, -OR^{A1}, -N(R^{A1})₂ або -SR^{A1}.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкіл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкіл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкеніл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкеніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкініл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкініл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C₃₋₁₀-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅₋₈-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅₋₆-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅-карбоцикліл або необов'язково заміщений C₆-карбоцикліл.

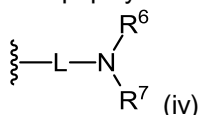
В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, R^1 , який є алкільною, алкенільною, алкінільною, карбоциклільною, гетероциклільною, арильною або гетероарильною групою, може бути заміщений, наприклад, необов'язково заміщеною аміногрупою (наприклад, $-NR^6R^7$), необов'язково заміщеною гідроксильною групою (наприклад, $-OR^6$), необов'язково заміщеною тиольною групою (наприклад, $-SR^6$) або групою формули (i), (ii) чи (iii), де кожен R^6 і R^7 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, захисну групу кисню, якщо приєднаний до атома кисню, та захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, або групу формули (i), (ii) чи (iii).

Наприклад, в певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарильну групу, заміщену аміногрупою формули $-N(R^6)(R^7)$. В цьому випадку, в певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули:

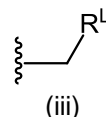
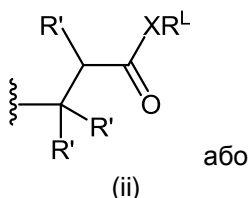
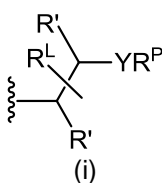


де:

L позначає необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, необов'язково заміщений гетероалкілен, необов'язково заміщений гетероалкенілен, необов'язково заміщений гетероалкінілен, необов'язково заміщений карбоциклілен, необов'язково заміщений гетероциклілен, необов'язково заміщений арилен або необов'язково заміщений гетероарилен, або їх комбінацію, і

R^6 і R^7 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу та захисної групи азоту;

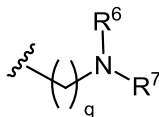
за умови, що принаймні один з R^6 і R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii):



де R' , X, Y, R^L і R^P є такими, як визначено в даному документі.

В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні три окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні чотири окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні п'ять окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні шість окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні сім окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні вісім окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні дев'ять окремих R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv).

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен; наприклад, необов'язково заміщений C_{1-50} -алкілен, необов'язково заміщений C_{1-40} -алкілен, необов'язково заміщений C_{1-30} -алкілен, необов'язково заміщений C_{1-20} -алкілен, необов'язково заміщений C_{4-20} -алкілен, необов'язково заміщений C_{6-20} -алкілен, необов'язково заміщений C_{8-20} -алкілен, необов'язково заміщений C_{10-20} -алкілен, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкілен, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкілен, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкілен, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкілен, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкілен або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкілен.



де q є цілим числом від 1 до 50, включно.

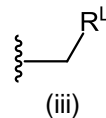
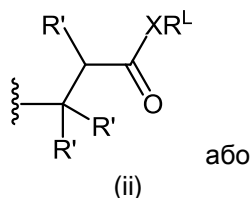
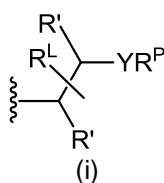
В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 40, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 30, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 4 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 6 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 8 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q дорівнює 1. В певних варіантах втілення, q дорівнює 2. В певних варіантах втілення, q дорівнює 3. В певних варіантах втілення, q дорівнює 4. В певних варіантах втілення, q дорівнює 5. В певних варіантах втілення, q дорівнює 6. В певних варіантах втілення, q дорівнює 7. В певних варіантах втілення, q дорівнює 8. В певних варіантах втілення, q дорівнює 9. В певних варіантах втілення, q дорівнює 10.

В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва позначають водень. В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 позначає водень і R^7 позначає групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групу формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва позначають одну й ту саму групу, вибрану з груп формули (i), (ii) або (iii).

Передбачається, що R^1 охоплює бічні ланцюги амінокислот, такі як наведені у Таблиці 1 прикладів. В певних варіантах втілення, R^1 позначає групу, вибрану з будь-якої з наведених в ній груп бічних ланцюгів амінокислот.

В певних варіантах втілення, усі R^1 є однаковими. В певних варіантах втілення, принаймні одна група R^1 відрізняється. В певних варіантах втілення, усі групи R^1 є різними.

Як загалом визначено вище, кожен R^2 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii):



де R' , X , Y , R^L і R^P є такими, як визначено в даному документі.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкіл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкіл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкіл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкеніл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкеніл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкеніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкініл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкініл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-10} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-8} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-6} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_5 -карбоцикліл або необов'язково заміщений C_6 -карбоцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероциклі, необов'язково заміщений 5-членний гетероциклі або необов'язково заміщений 6-членний гетероциклі.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

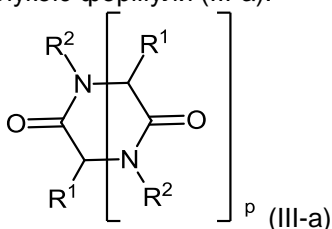
В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є захисною групою азоту.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (iii).

В певних варіантах втілення, усі R^2 є групами, відмінними від формул (i), (ii) або (iii); отже, у цьому випадку, принаймні один R^Q позначає групу формули (i), (ii) або (iii) або принаймні один R^1 є групою формули (iv) і принаймні один з R^6 або R^7 , охоплених R^1 , є групою формули (i), (ii) або (iii). наприклад, в певних варіантах втілення, обидва окремих R^2 позначають водень і, таким чином, принаймні один R^Q позначає групу формули (i), (ii) або (iii) або принаймні один R^1 є групою формули (iv) і принаймні один з R^6 або R^7 , охоплених R^1 , є групою формули (i), (ii) або (iii).

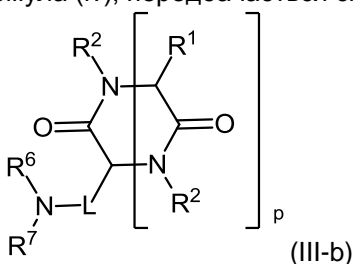
Даний документі передбачає різні комбінації вищеописаних варіантів втілення формули (III).

Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких кожен Q позначає O, сполука формули (III) є сполукою формули (III-a):



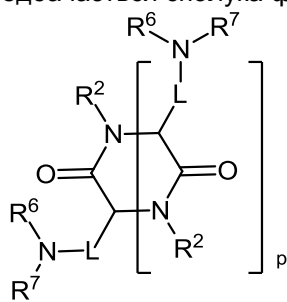
або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^2 позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, р дорівнює 1. В певних варіантах втілення, р дорівнює 2. В певних варіантах втілення, р дорівнює 3.

В певних варіантах втілення формули (III-a), у яких принаймні один R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (III-b):



або її сіль. В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, R^2 позначає водень. В певних варіантах втілення, усі R^2 позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, р дорівнює 1. В певних варіантах втілення, р дорівнює 2. В певних варіантах втілення, р дорівнює 3. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

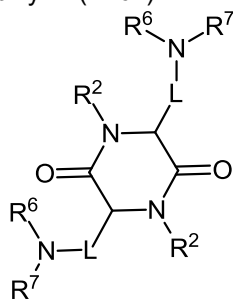
В певних варіантах втілення формули (III-a), де кожен R^1 позначає групу формули (iv), передбачається сполука формули (III-c):



(III-c)

- або її сіль. В певних варіантах втілення, усі R^2 позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, p дорівнює 1. В певних варіантах втілення, p дорівнює 2. В певних варіантах втілення, p дорівнює 3. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

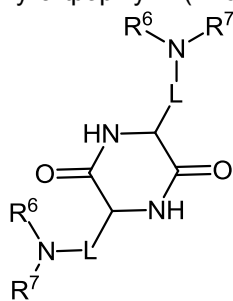
- В певних варіантах втілення формули (III-c), у якій p дорівнює 1, передбачається сполука формули (III-c1):



(III-c1)

- або її сіль. В певних варіантах втілення, усі R^2 позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

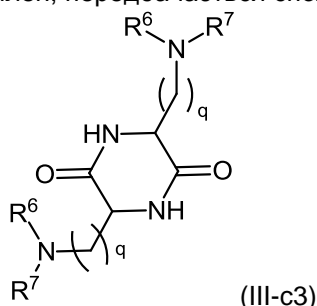
В певних варіантах втілення формули (III-c1), де кожен R^2 позначає водень, передбачається сполука формули (III-c2):



(III-c2)

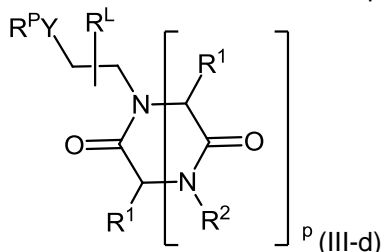
- або її сіль. В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва є групами формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (III-c1), у яких L позначає необов'язково заміщений алкілен, передбачається сполука формули (III-c3):



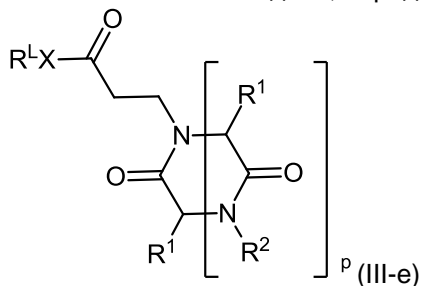
або її сіль, де q є цілим числом від 1 до 10, включно. В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁷ є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

В певних варіантах втілення формули (III-a), у яких принаймні один з R² є групою формули (i) і кожен R' позначає водень, передбачається сполука формули (III-d):



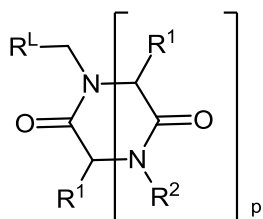
або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R¹ є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R² позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R² є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, p дорівнює 1. В певних варіантах втілення, p дорівнює 2. В певних варіантах втілення, p дорівнює 3.

В певних варіантах втілення формули (III-a), у яких принаймні один з R² є групою формули (ii) і кожен R' позначає водень, передбачається сполука формули (III-e):



або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R¹ є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R² позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R² є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, p дорівнює 1. В певних варіантах втілення, p дорівнює 2. В певних варіантах втілення, p дорівнює 3.

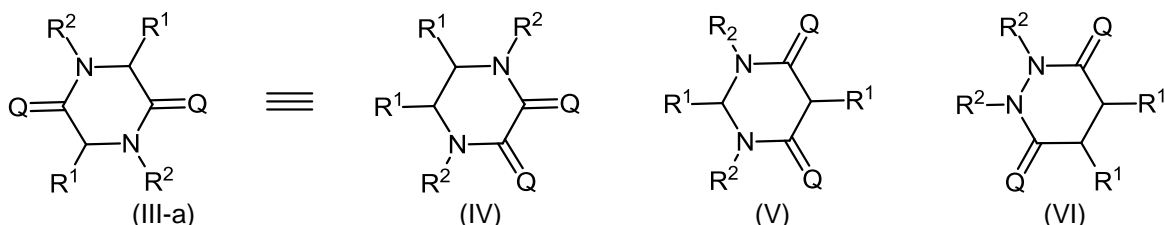
В певних варіантах втілення формули (III-a), у яких принаймні один з R² є групою формули (iii), передбачається сполука формули (III-f):



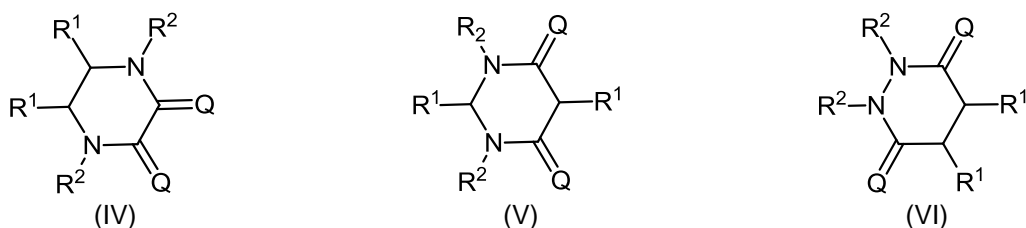
або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^2 позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, p дорівнює 1. В певних варіантах втілення, p дорівнює 2. В певних варіантах втілення, p дорівнює 3.

Сполуки формул (IV), (V) та (VI)

Сполуки формул (IV), (V) та (VI), не одержувані з амінокислотних вихідних матеріалів, мають одну й ту саму молекулярну формулу та циклічний мотив і, таким чином, є структурними ізомерами сполук формули (III-a). Даний винахід охоплює усі як типові приклади структурних ізомерів APPL за даним винаходом.



Таким чином, у ще іншому аспекті, передбачається сполука формули (IV), (V) або (VI):



або її сіль;

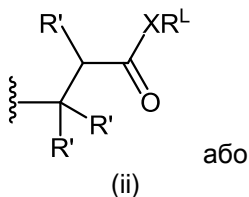
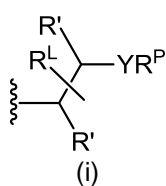
де:

кожен Q незалежно позначає O, S або NR^{Q} , де R^{Q} позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii), (iii);

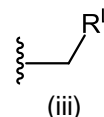
кожен R^1 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ або $-\text{SR}^{\text{A1}}$; де кожен окремий R^{A1} незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, або дві групи R^{A1} з'єднані з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного або необов'язково заміщеного гетероарильного кільця;

кожен R^2 незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii); і

формули (i), (ii) та (iii) є такими:



або



у яких:

кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

5 X позначає O, S, NR^X, де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

10 Y позначає O, S, NR^Y, де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

15 R^P позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

20 R^L позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкініл, необов'язково заміщений гетеро-C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкініл або полімер;

за умови, що принаймні один з R^Q, R², R⁶ або R⁷ є групою формули (i), (ii) або (iii).

25 Як загалом визначено вище, кожен Q незалежно позначає O, S або NR^Q, де R^Q позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii). В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає O. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає O. В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає S. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає S. В певних варіантах втілення, принаймні один з Q позначає NR^Z. В певних варіантах втілення, кожен Q позначає NR^Z. В певних варіантах втілення, усі R^Q незалежно позначають водень або групу формули (i), (ii) чи (iii).

30 Як загалом визначено вище, кожен R' незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає водень. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають водень. В певних варіантах втілення, усі R' позначають водень. В певних варіантах втілення, принаймні один з R' позначає необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, принаймні два окремих R' позначають необов'язково заміщений алкіл, наприклад, метил. В певних варіантах втілення, один окремий R' позначає необов'язково заміщений алкіл і решта позначають водень.

40 Як загалом визначено вище, кожен R¹ незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, -OR^{A1}, -N(R^{A1})₂ або -SR^{A1}.

45 В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

50 В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкіл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкіл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₃₋₆-

алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкеніл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкеніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкініл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкініл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкініл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C₃₋₁₀-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅₋₈-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅₋₆-карбоцикліл, необов'язково заміщений C₅-карбоцикліл або необов'язково заміщений C₆-карбоцикліл.

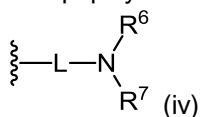
В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, R¹, який є алкільною, алкенільною, алкінільною, карбоциклільною, гетероциклільною, арильною або гетероарильною групою, може бути заміщеним, наприклад, необов'язково заміщеною аміногрупою (наприклад, -NR⁶R⁷), необов'язково заміщеною гідроксильною групою (наприклад, -OR⁶), необов'язково заміщеною тіольною групою (наприклад, -SR⁶) або групою формули (i), (ii) чи (iii), де кожен R⁶ і R⁷ незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту, якщо приєднаний до атома азоту, захисну групу кисню, якщо приєднаний до атома кисню, та захисну групу сірки, якщо приєднаний до атома сірки, або групу формули (i), (ii) чи (iii).

Наприклад, в певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, арил або гетероарильну групу, заміщену аміногрупою формули -N(R⁶)(R⁷). В цьому випадку, в певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ є групою формули:

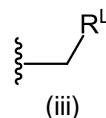
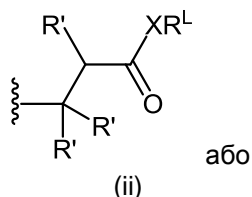
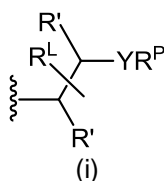


де:

L позначає необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, необов'язково заміщений гетероалкілен, необов'язково заміщений гетероалкенілен, необов'язково заміщений гетероалкінілен, необов'язково заміщений карбоциклілен, необов'язково заміщений гетероциклілен, необов'язково заміщений арилен чи необов'язково заміщений гетероарилен або їх комбінацію, і

R⁶ і R⁷ незалежно вибирають з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу та захисної групи азоту;

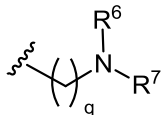
за умови, що принаймні один з R⁶ і R⁷ позначає групу формули (i), (ii) або (iii):



В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений арилен, наприклад, необов'язково заміщений фенілен.

В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений гетероарилен, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарилен, необов'язково заміщений 5-членний гетероарилен або необов'язково заміщений 6-членний гетероарилен.

Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких L позначає необов'язково заміщену алкіленову групу, група формули (iv) є групою формули:



де q є цілим числом від 1 до 50, включно.

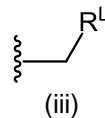
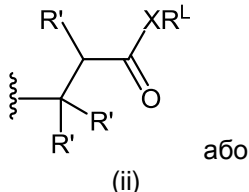
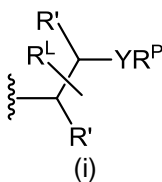
В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 40, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 1 до 30, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 4 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 6 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q є цілим числом від 8 до 20, включно. В певних варіантах втілення, q дорівнює 1. В певних варіантах втілення, q дорівнює 2. В певних варіантах втілення, q дорівнює 3. В певних варіантах втілення, q дорівнює 4. В певних варіантах втілення, q дорівнює 5. В певних варіантах втілення, q дорівнює 6. В певних варіантах втілення, q дорівнює 7. В певних варіантах втілення, q дорівнює 8. В певних варіантах втілення, q дорівнює 9. В певних варіантах втілення, q дорівнює 10.

В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва позначають водень. В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ позначає водень і R⁷ позначає групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (i). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (ii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва незалежно позначають групу формули (iii). В певних варіантах втілення, R⁶ і R⁷ обидва позначають одну й ту саму групу, вибрану з груп формули (i), (ii) або (iii).

Передбачається, що R¹ охоплює бічні ланцюги амінокислот, такі як наведені у Таблиці 1 прикладів. В певних варіантах втілення, R¹ позначає групу, вибрану з будь-якої з наведених в ній груп бічних ланцюгів амінокислот.

В певних варіантах втілення, усі R¹ є однаковими. В певних варіантах втілення, принаймні одна група R¹ відрізняється. В певних варіантах втілення, усі групи R¹ є різними.

Як загалом визначено вище, кожен R² незалежно позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу азоту або групу формули (i), (ii) чи (iii):



де R', X, Y, R^L і R^P є такими, як визначено в даному документі.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R² позначає необов'язково заміщений алкіл; наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкіл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкіл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкіл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R² позначає необов'язково заміщений алкеніл, наприклад, необов'язково заміщений C₂₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₃₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₆-алкеніл, необов'язково заміщений C₄₋₅-алкеніл або необов'язково заміщений C₃₋₄-алкеніл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкініл, наприклад, необов'язково заміщений C_{2-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{3-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-6} -алкініл, необов'язково заміщений C_{4-5} -алкініл або необов'язково заміщений C_{3-4} -алкініл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений карбоцикліл, наприклад, необов'язково заміщений C_{3-10} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-8} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_{5-6} -карбоцикліл, необов'язково заміщений C_5 -карбоцикліл або необов'язково заміщений C_6 -карбоцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений 3-14-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-8-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-членний гетероцикліл або необов'язково заміщений 6-членний гетероцикліл.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

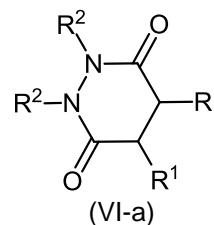
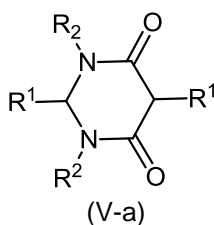
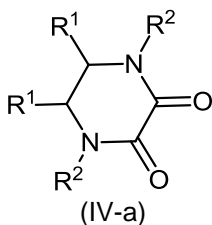
В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5-членний гетероарил або необов'язково заміщений 6-членний гетероарил.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є захисною групою азоту.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає групу формули (iii).

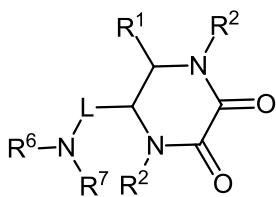
В певних варіантах втілення, усі R^2 є групами, відмінними від груп формул (i), (ii) або (iii); отже, у цьому випадку, принаймні один R^Q позначає групу формули (i), (ii) або (iii), або принаймні один R^1 є групою формули (iv) і принаймні один з R^6 або R^7 , охоплених R^1 , є групою формули (i), (ii) або (iii). наприклад, в певних варіантах втілення, обидва окремі R^2 позначають водень і, таким чином, принаймні один R^Q є групою формули (i), (ii) чи (iii), або принаймні один R^1 є групою формули (iv) і принаймні один з R^6 або R^7 , охоплених R^1 , є групою формули (i), (ii) або (iii).

Даний документ передбачає різні комбінації вищеописаних варіантів втілення формули (IV), (V) та (VI). Наприклад, в певних варіантах втілення, у яких кожен Q позначає O, сполука формули (IV), (V) або (VI) є сполукою формули (IV-a), (V-a) або (VI-a):

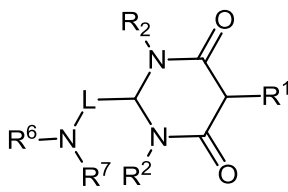


або її сіллю. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii).

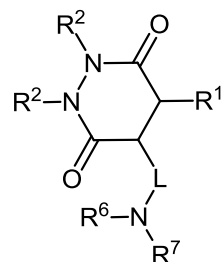
В певних варіантах втілення формули (IV-a), (V-a) або (VI-a), у яких принаймні один R^1 є групою формули (iv), передбачається сполука формули (IV-b), (V-b) або (VI-b):



(IV-b)



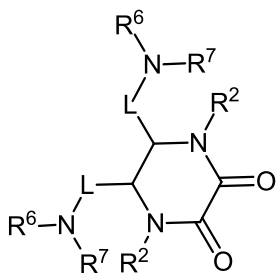
(V-b)



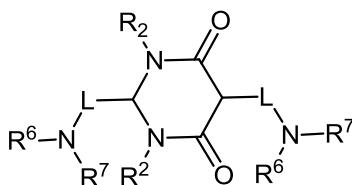
(VI-b)

або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

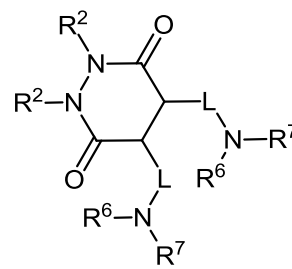
В певних варіантах втілення формул (IV-b), (V-b) або (VI-b), у яких обидві групи R^1 є групами формули (iv), передбачається сполука формули (IV-c), (V-c) або (VI-c):



(IV-c)



(V-c)



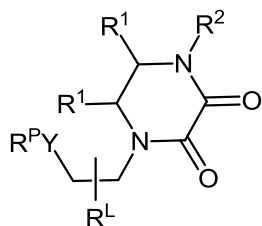
(VI-c)

15

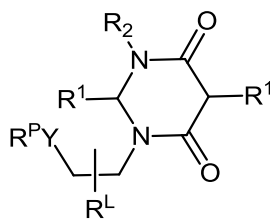
або її сіль. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, принаймні один з R^2 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, L позначає необов'язково заміщений алкілен. В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^6 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^7 є групою формули (iii). В певних варіантах втілення, R^6 і R^7 обидва незалежно позначають групи формули (i), (ii) або (iii).

20

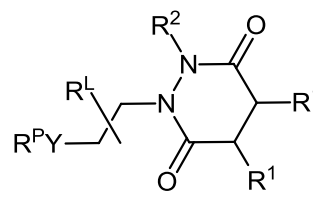
В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких принаймні один з R^2 є групою формули (i) і кожен R^1 позначає водень, передбачаються сполуки формул (IV-d), (V-d) та (VI-d):



(IV-d)



(V-d)



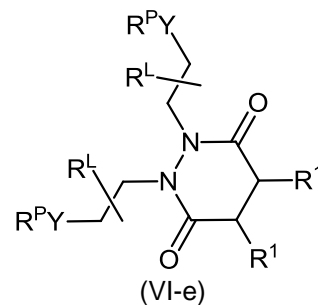
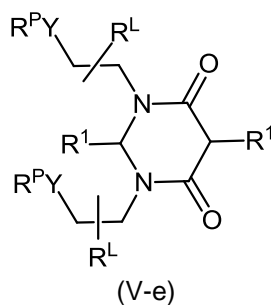
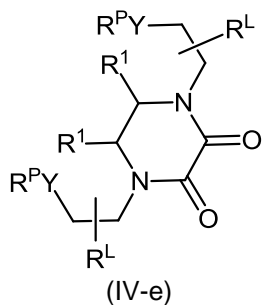
(VI-d)

30

або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, R^2

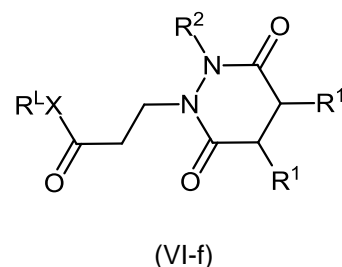
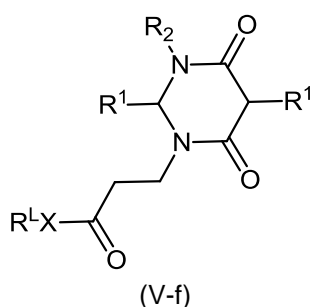
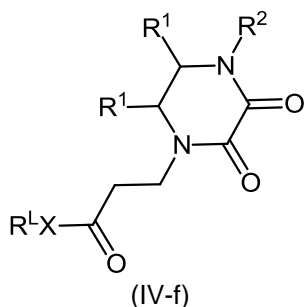
позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (iii).

- 5 В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких обидва окремі R^2 є групами формули (i) і кожен R' позначає водень, передбачаються сполуки формул (IV-e), (V-e) та (VI-e):



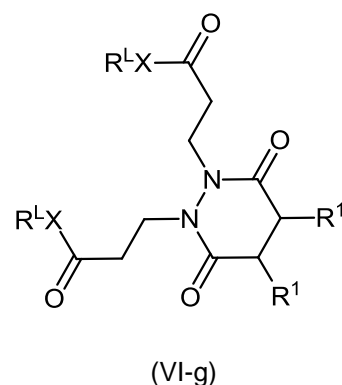
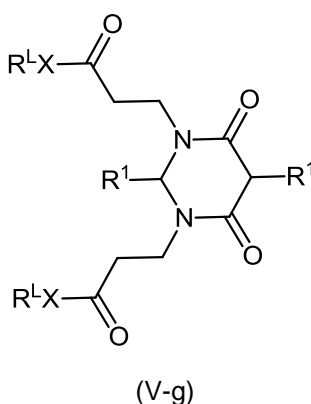
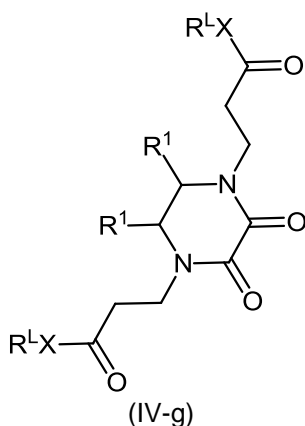
або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv).

- 10 В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких принаймні один з R^2 є групою формули (ii) і кожен R' позначає водень, передбачаються сполуки формул (IV-f), (V-f) та (VI-f):



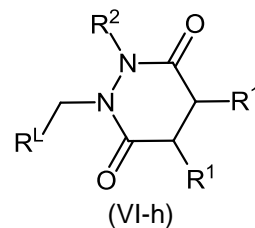
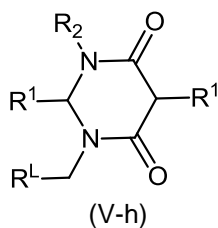
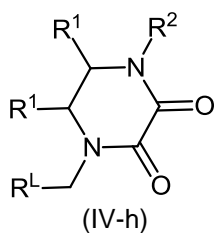
- 15 або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, R^2 позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R^2 є групою формули (iii).

- 20 В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких обидва окремі R^2 є групами формули (ii) і кожен R' позначає водень, передбачаються сполуки формул (IV-g), (V-g) та (VI-g):



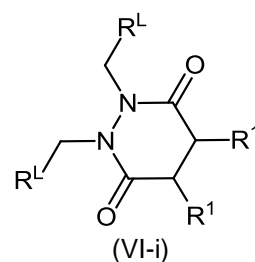
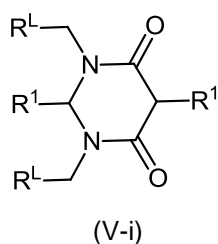
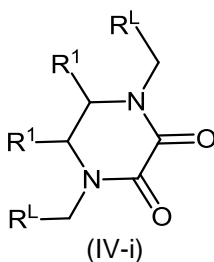
- 25 або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R^1 є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R^1 є групами формули (iv).

В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких принаймні один з R^2 є групою формули (iii), передбачаються сполуки формул (IV-h), (V-h) та (VI-h):



або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R¹ є групами формули (iv). В певних варіантах втілення, R² позначає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл. В певних варіантах втілення, R² є групою формули (i). В певних варіантах втілення, R² є групою формули (ii). В певних варіантах втілення, R² є групою формули (iii).

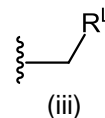
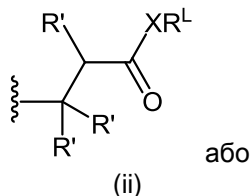
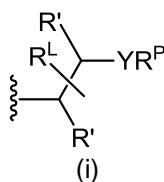
В певних варіантах втілення формул (IV-a), (V-a) та (VI-a), у яких обидва окремі R² є групами формули (iii), передбачаються сполуки формул (IV-e), (V-e) та (VI-e):



або їх солі. В певних варіантах втілення, принаймні один з R¹ є групою формули (iv). В певних варіантах втілення, усі R¹ є групами формули (iv).

Групи формул (i), (ii) та (iii)

Як зрозуміло з вищенаведеного обговорення, APPL та, зокрема, APPL-сполуки формул (I), (III), (IV), (V) та (VI), усі включають принаймні одну групу формул (i), (ii) або (iii):



у яких:

кожен R¹ незалежно позначає водень або необов'язково заміщений алкіл;

X позначає O, S, NR^X, де R^X позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

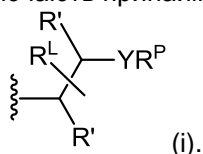
Y позначає O, S, NR^Y, де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту;

R^p позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, захисну групу кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисну групу сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисну групу азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; і

R¹ позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкініл, необов'язково заміщений гетеро-C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений гетеро-C₂₋₅₀-алкініл або полімер.

У випадку формули (II), принаймні одна група формули (i) є включеною як частина скелета, наприклад, шляхом моноприєднання сполуки (i-x), з подальшою внутрішньою циклізацією. Див., наприклад, Схему 2.

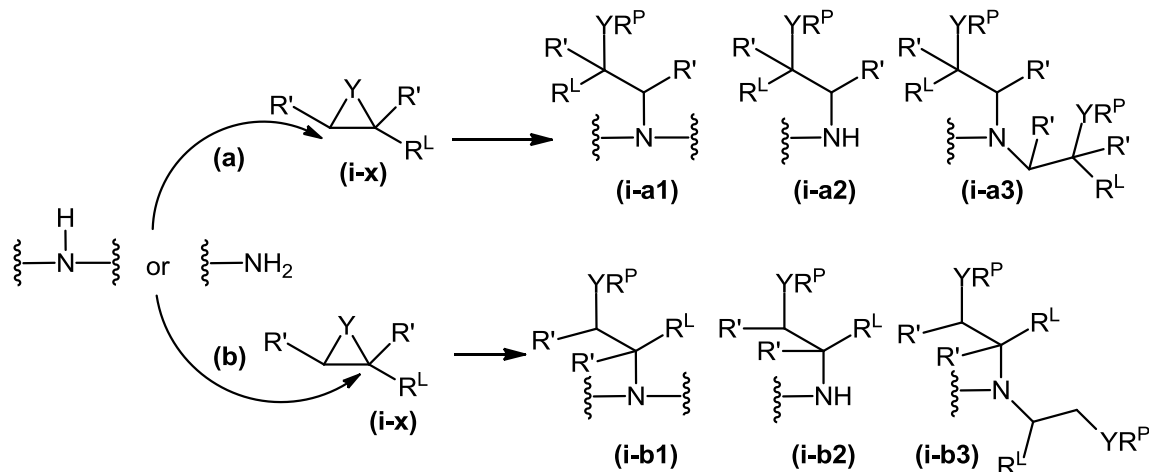
В певних варіантах втілення, APPL і, зокрема, сполуки формул (I), (II), (III), (IV), (V) або (VI), включають принаймні одну групу формули (i), приєднану до них:



В певних варіантах втілення формули (i), Y позначає O. В певних варіантах втілення формули (i), Y позначає S. В певних варіантах втілення формули (i), Y позначає NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення формули (i), Y позначає NR^Y , де R^Y позначає водень, необов'язково заміщений алкіл або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення формули (i), кожен R^P позначає водень.

У використовуваному в даному документі значенні, якщо зображена група R^L , яка перерізає навіпіл вуглець-вуглецевий зв'язок, наприклад, групи формули (i), то передбачається, що R^L може бути заміщеною на будь-якому з атомів вуглецю. Нуклеофільна атака аміно або амідної групи по найменш стерично ускладненому атому вуглецю епоксиду, тірану або азиридину формули (i-x) дає групу формули (i-a1), (i-a2) або (i-a3) (шлях a), у той час як нуклеофільна атака по найбільш стерично ускладненому атому вуглецю епоксиду, тірану або азиридину формули (i-x) дає групу формули (i-b1), (i-b2) або (i-b3) (шлях b), де R^P позначає водень (Схема 6). Передбачається, що сполуки за даним винаходом можуть включати суміш продуктів, приєднаних до них, які утворюються на шляху (a) і шляху (b), в залежності від преференцій або їх відсутності, способу приєднання. Група R^L , що перерізає зв'язок, зображена у формулах, має охоплювати усі передбачувані способи приєднання.

Схема 6.

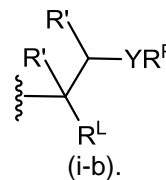
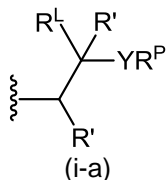


Утворювана гідроксильна, тіольна або аміногрупа -YR^P , де R^P позначає водень, може бути необов'язково перетворена на заміщену групу, де R^P позначає групу, що відрізняється від водню, тобто, де R^P є незалежно вибраним з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, захисної групи кисню, якщо він приєднаний до атома кисню, захисної групи сірки, якщо він приєднаний до атома сірки, або захисної групи азоту, якщо він приєднаний до атома азоту; з використанням звичайних способів. Алкілювання, ацилювання та/або захист гідроксильних, тіольних або аміногруп є способами, добре відомими фахівцям; Див., наприклад, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999; *Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; *Larock, Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; та *Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis*,

3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. Наприклад, в певних необмежуваних варіантах втілення, гідроксильний, тіольний або амінофрагмент $-YR^P$, де R^P позначає водень, може бути введений в реакцію з електрофільною сполукою формули R^P-X^2 , де R^P позначає групу, яка відрізняється від водню, і X^2 є відхідною групою, з утворенням заміщеної гідроксильної, тіольної та аміногрупи у формулі (i).

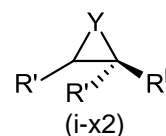
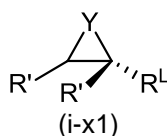
В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає водень. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений алкеніл. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений карбоцикліл. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений гетероцикліл. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений арил. В певних варіантах втілення формули (i), R^P позначає необов'язково заміщений гетероарил. В певних варіантах втілення формули (i), R^P є захисною групою кисню, якщо він приєднаний до атома кисню. В певних варіантах втілення формули (i), R^P є захисною групою сірки, якщо приєднаний до атома сірки. В певних варіантах втілення формули (i), R^P є захисною групою азоту, якщо приєднаний до атома азоту.

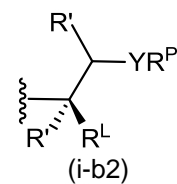
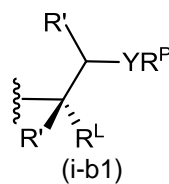
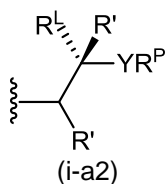
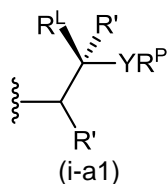
З даного розкриття має бути зрозуміло, що група формули (i) є групою формули (i-a) або групою формули (i-b):



В певних варіантах втілення, реакційна суміш дає суміш APPL, що містить більше APPL, кон'югованих з групою формули (i-a), ніж з групою формули (i-b), наприклад, реакційна суміш містить більш ніж 50 %, більш ніж 60 %, більш ніж 70 %, більш ніж 80 %, більш ніж 90 %, більш ніж 95 %, більш ніж 99 %, від приблизно 60 % до приблизно 100 %, від приблизно 70 % до приблизно 100 %, від приблизно 80 % до приблизно 100 %, від приблизно 90 % до приблизно 100 %, від приблизно 95 % до приблизно 100 %, або від приблизно 99 % до приблизно 100 %, APPL, приєднаних до групи формули (i-a).

В певних варіантах втілення, епоксид, тїран або азиридин формули (i-x) є хіральним, тобто, має (R)- або (S)-стереохімію. Хіральні епоксиди, тїрани та азиридици можуть бути одержані з різноманітних джерел, відомих кваліфікованим фахівцям в галузі органічного синтезу. У деяких варіантах втілення, хіральний епоксид, тїран або азиридин є одержаним з комерційних джерел. У деяких варіантах втілення, хіральний епоксид, тїран або азиридин синтезований згідно зі способами, відовими кваліфікованим фахівцям, такими як, без обмеження, епоксидування за Шарплесом (Sharpless) первинних та вторинних алільних спиртів до 2,3-епоксиспиртів (див., наприклад, Katsuki et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974; Hill et al., Org. Syn., Coll. Vol. 7, p, 461 (1990); Vol. 63, p, 66 (1985); Katsuki et al., Org. React. 1996, 48, 1-300). У деяких варіантах втілення, хіральний епоксид, тїран або азиридин є одержаним в результаті розділення суміші (наприклад, рацемічної суміші) епоксидів, тїранів або азиридинів. У деяких варіантах втілення, хіральний епоксид, тїран або азиридин є одержаним шляхом виділення енантіомерів або діастереоізомерів за допомогою хіральної хроматографії. Хіральність може бути охарактеризована різноманітними способами, наприклад, визначення кристалічної структури сполуки, що містить приєднаний до неї важкий атом, визначення оптичного обертання сполуки та/або ЯМР-аналіз після хімічної модифікації оптично активної сполуки хіральним дериватизуючим агентом є деякими з методів, придатних для оцінки хіральності.

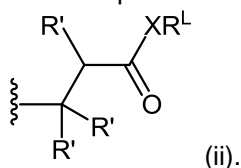




В певних варіантах втілення, у яких епоксид, тїран або азиридин формули (i-x1) є хіральним, реакція кон'югації є регіоселективною і реакція дає хіральну суміш APPL, що містить більше APPL, кон'югованих з групою формули (i-a1), ніж з групою формули (i-b1), наприклад, реакційна суміш містить більш ніж 50 %, більш ніж 60 %, більш ніж 70 %, більш ніж 80 %, більш ніж 90 %, більш ніж 95 %, більш ніж 99 %, від приблизно 60 % до приблизно 100 %, від приблизно 70 % до приблизно 100 %, від приблизно 80 % до приблизно 100 %, від приблизно 90 % до приблизно 100 %, від приблизно 95 % до приблизно 100 % або від приблизно 99 % до приблизно 100 %, APPL, приєднаних до групи формули (i-a1).

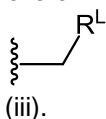
В інших варіантах втілення, у яких епоксид, тїран або азиридин формули (i-x2) є хіральним, реакція кон'югації є регіоселективною і реакція дає хіральну суміш APPL, що містить більше APPL, кон'югованих з групою формули (i-a2), ніж з групою формули (i-b2), наприклад, реакційна суміш містить більш ніж 50 %, більш ніж 60 %, більш ніж 70 %, більш ніж 80 %, більш ніж 90 %, більш ніж 95 %, більш ніж 99 %, від приблизно 60 % до приблизно 100 %, від приблизно 70 % до приблизно 100 %, від приблизно 80 % до приблизно 100 %, від приблизно 90 % до приблизно 100 %, від приблизно 95 % до приблизно 100 % або від приблизно 99 % до приблизно 100 %, APPL, приєднаних до групи формули (i-a2).

В певних варіантах втілення, APPL і, зокрема, сполуки формул (I), (II), (III), (IV), (V) або (VI), включають принаймні одну групу формули (ii), приєднану до них:



В певних варіантах втілення формули (ii), X позначає O. В певних варіантах втілення формули (ii), X позначає S. В певних варіантах втілення формули (ii), X позначає NR^x, де R^x позначає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення формули (ii), X позначає NR^x, де R^x позначає водень, необов'язково заміщений алкіл або захисну групу азоту. В певних варіантах втілення формули (i), кожен R' позначає водень.

В певних варіантах втілення, APPL та, зокрема, сполуки формул (I), (II), (III), (IV), (V) або (VI), включають принаймні одну групу формули (ii), приєднану до них:



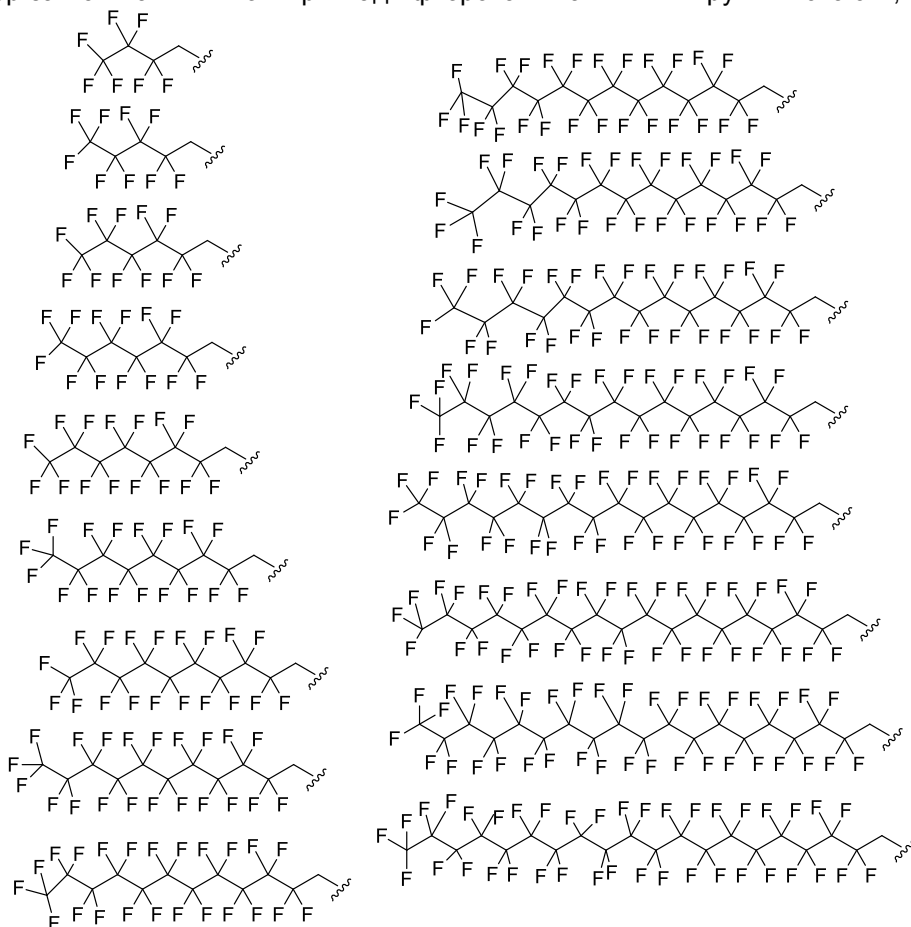
Як загалом визначено вище, R^L позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀-алкініл, необов'язково заміщений C₁₋₅₀-гетероалкіл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀ гетероалкеніл, необов'язково заміщений C₂₋₅₀ гетероалкініл або полімер. Передбачається, що група R^L охоплює ліпофільні, гідрофобні та/або неполярні групи, але ці терміни не повинні обмежувати обсяг R^L.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^L позначає необов'язково заміщений C₁₋₅₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₆₋₅₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₆₋₄₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₆₋₃₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₆₋₂₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₈₋₂₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₈-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₉-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₁₀-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₁₁-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C₁₂-алкіл. В певних варіантах втілення, R^L

позначає необов'язково заміщений C_{13} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{14} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{15} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{16} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{17} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{18} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{19} -алкіл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{20} -алкіл. В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, група R^L є незаміщеною алкільною групою.

В певних варіантах втілення, принаймні один з R^L позначає незаміщений алкіл. Типові приклади незаміщених алкільних груп включають, без обмеження, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$, $-C_{16}H_{33}$, $-C_{17}H_{35}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{19}H_{39}$, $-C_{20}H_{41}$, $-C_{21}H_{43}$, $-C_{22}H_{45}$, $-C_{23}H_{47}$, $-C_{24}H_{49}$ та $-C_{25}H_{51}$.

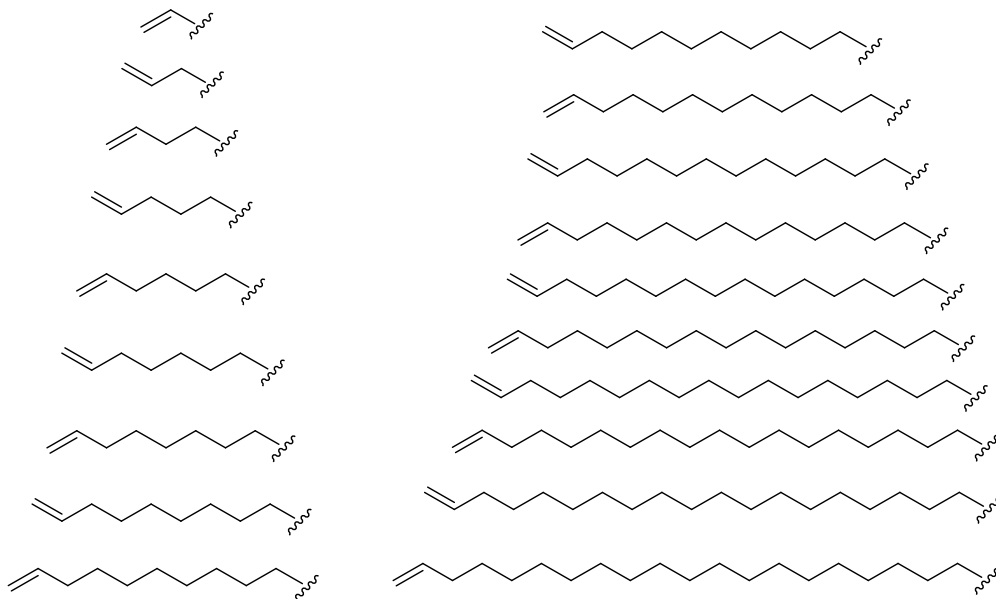
В певних варіантах втілення, принаймні один з R^L позначає заміщений алкіл. Наприклад, в певних варіантах втілення, принаймні один з R^L є алкілом, заміщеним одним чи декількома фтор-замісниками. Типові приклади фторованих алкільних груп включають, без обмеження:



В певних варіантах втілення, принаймні один з R^L позначає необов'язково заміщений C_{2-50} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-50} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-40} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-30} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-20} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{8-20} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_8 -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_9 -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{10} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{11} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{12} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{13} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{14} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{15} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{16} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{16} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{16} -алкеніл.

заміщений C_{17} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{18} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{19} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{20} -алкеніл. В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, група R^L є незаміщеною алкенільною групою.

5 Типові приклади незаміщених алкенільних груп включають, без обмеження:



Міристолеїнова	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Пальмітолеїнова	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Сапієнова	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Олеїнова	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Лінолева	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α -Ліноленова	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Арахідононова	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
Ейкозапентаєнова	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Ерукова	$-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, та
Докозагексаєнова	$-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

10 У варіантах втілення, де R^L визначений як C_{6-50} -алкільні або C_{6-50} -алкенільні групи, вважається, що такі групи охоплюють ліпофільні групи (які також називаються "ліпідний хвіст"). Ліпофільні групи є групою молекул, що включає жири, воски, масла, жирні кислоти тощо. Ліпідні хвости, присутні у цих ліпідних групах, можуть бути насиченими та ненасиченими, в залежності від того, включає ліпідний хвіст подвійні зв'язки чи ні. Ліпідні хвости може також мати різну

15 довжину, і часто визначаються як середні (тобто, хвости з 7-12 атомами вуглецю, наприклад, C_{7-12} -алкіл або C_{7-12} -алкеніл), довгі (тобто, хвости з від 12 атомів вуглецю і до 22 атомів вуглецю, наприклад, C_{13-22} -алкіл або C_{13-22} -алкеніл) або дуже довгі (тобто, хвости з більш ніж 22 атомами вуглецю, наприклад, C_{23-30} -алкіл або C_{23-30} -алкеніл).

20 В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{2-50} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-50} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-40} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-30} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{6-20} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{8-20} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_8 -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_9 -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{10} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{11} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{12} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{13} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{14} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{15} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений C_{16} -алкініл. В певних

30

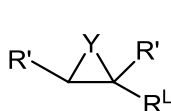
варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{18} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{19} -алкеніл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{20} -алкеніл. В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, група R^L є незаміщеною гетероалкенільною групою.

В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{2-50} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{6-50} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{6-40} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{6-30} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{6-20} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{8-20} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_8 -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_9 -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{10} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{11} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{12} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{13} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{14} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{15} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{16} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{17} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{18} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{19} -алкініл. В певних варіантах втілення, R^L позначає необов'язково заміщений гетеро- C_{20} -алкініл. В будь-якому з вищевказаних варіантів втілення, група R^L є незаміщеною гетероалкінільною групою.

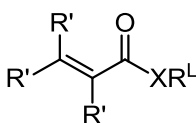
В певних варіантах втілення, принаймні один з R^L є полімером. У використовуваному в даному документі значенні, "полімер" стосується сполуки, що складається з принаймні 3 (наприклад, принаймні 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 і т.д.) повторюваних ковалентно зв'язаних структурних ланок. Полімер у певних варіантах втілення є біорозкладаним (тобто, нетоксичним). Типові приклади полімерів включають, без обмеження, целюлозні полімери (наприклад, гідроксietилцелюлозу, етилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC)), декстранові полімери, полімери полімалеїнової кислоти, полімери полі(акрилової кислоти), полімери полі(вінілового спирту), полівінілпіролідонів (PVP) полімери і поліетиленглікольні (PEG) полімери та їх комбінації.

Додаткові способи одержання

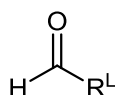
Як описано тут, для одержання сполук за даним винаходом, прекурсор APPL обробляють одним чи декількома реагентами для кон'югації, наприклад, вибраними з епоксиду, тірану або азиридину формули (i-x), α,β -ненасиченого складного ефіру, складного тіоефіру або амідів формули (ii-x) або альдегіду формули (iii-x), з утворенням APPL.



(i-x)



(ii-x)



(iii-x)

Наприклад, в одному аспекті, передбачається спосіб одержання APPL, функціоналізованого групою формули (i), який включає нагрівання прекурсора в органічному розчиннику (наприклад, EtOH) з одним чи декількома кон'югаційними реагентами формули (i-x) з утворенням бажаного APPL. В певних варіантах втілення, суміш нагрівають до температури від приблизно 100 до приблизно 200 °C, включно, наприклад, приблизно 150 °C.

В іншому аспекті, передбачається спосіб одержання APPL, функціоналізованого групою формули (ii), який включає нагрівання прекурсора в органічному розчиннику (наприклад, EtOH) з одним чи декількома кон'югаційними реагентами формули (ii-x) з утворенням бажаного APPL. В певних варіантах втілення, суміш нагрівають до температури від приблизно 50 до приблизно 100 °C, включно, наприклад, приблизно 90 °C.

В іншому аспекті, передбачається спосіб одержання APPL, функціоналізованого групою формули (iii), який включає змішування прекурсора в органічному розчиннику (наприклад, THF) з одним чи декількома кон'югаційними реагентами формули (iii-x) та відновним агентом (наприклад, $NaBH(OAc)_3$) з утворенням бажаного APPL. В певних варіантах втілення, температура реакційної суміші є кімнатною температурою суміші.

В певних варіантах втілення, у яких використовується лише один кон'югаційний реагент, усі R^L в APPL є однаковими. Наприклад, в певних варіантах втілення, усі R^L є однаковими, причому R^L позначає необов'язково заміщений алкіл. В певних варіантах втілення, усі R^L є однаковими, причому R^L позначає незаміщений алкіл. В певних варіантах втілення, усі R^L є однаковими, причому R^L вибирають з групи, що складається з $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$, $-C_{16}H_{33}$, $-C_{17}H_{35}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{19}H_{39}$ та $-C_{20}H_{41}$. В певних варіантах втілення, усі R^L є однаковими, причому R^L є n-алкільною групою, вибраною з $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$ та $-C_{16}H_{33}$.

Альтернативно, в певних варіантах втілення, у яких в реакції кон'югації використовується декілька кон'югаційних реагентів (наприклад, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять або десять різних кон'югаційних реагентів), APPL може містити два чи більше (наприклад, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять або десять) різних груп формул (i), (ii) та/або (iii), приєднаних до них.

Наприклад, в певних варіантах втілення, в реакції кон'югації використовуються два різних епоксиди. В цьому випадку, в певних варіантах втілення, APPL містить дві різні групи R^L . Наприклад, в певних варіантах втілення, APPL включає суміш двох різних груп R^L , причому перша група R^L є необов'язково заміщеним алкілом і друга група R^L є полімером.

Як буде зрозуміло кваліфікованому фахівцю в цій галузі техніки, ступінь кон'югації можна контролювати за допомогою умов реакції (наприклад, температура, вихідні матеріали, концентрація, розчинник і т.д.), використовуваних у синтезі. Синтезований APPL може бути очищений будь-яким методом, відомим фахівцям, включаючи, без обмеження, осадження, кристалізація, хроматографія, перегонка і т.д.

В певних варіантах втілення, APPL виділяють у вигляді солі. Наприклад, в певних варіантах втілення, APPL вводять в реакцію з кислотою (наприклад, органічною кислотою або неорганічною кислотою) з утворенням відповідної солі. В інших варіантах втілення, третинні аміни алкілюють з утворенням четвертинної амонієвої солі APPL. Третинні аміни можуть бути алкіловані будь-яким алкілувальним агентом, наприклад, для одержання четвертинної аміногрупи можуть бути використані алкілгалогеніди, такі як метилйодид. Аніон, асоційований з четвертинним аміном, може бути будь-яким органічним або неорганічним аніоном. В певних варіантах втілення, аніон є фармацевтично прийнятним аніоном.

Винахід також передбачає бібліотеки APPL, одержані способами за винаходом. Наприклад, в певних варіантах втілення, передбачається спосіб скринінгу бібліотеки сполук, де спосіб включає забезпечення множини різних APPL або їх солей; та проведення принаймні одного аналізу з бібліотекою сполук для визначення присутності або відсутності бажаної властивості. Такі APPL можуть бути одержані та/або піддані скринінгу з використанням високопродуктивних методів, у яких застосовуються дозатори рідини, роботи, мікротитрувальні планшети, комп'ютери і т.д. В певних варіантах втілення, APPL піддають скринінгу на їх здатність трансфekuвати полінуклеотиди або інші агенти (наприклад, білки, пептиди, малі молекули) у клітину. Наприклад, в одному варіанті втілення, передбачається спосіб скринінгу бібліотеки сполук, який включає забезпечення множини з двох чи більше різних APPL та скринінг бібліотеки сполук на бажану властивість.

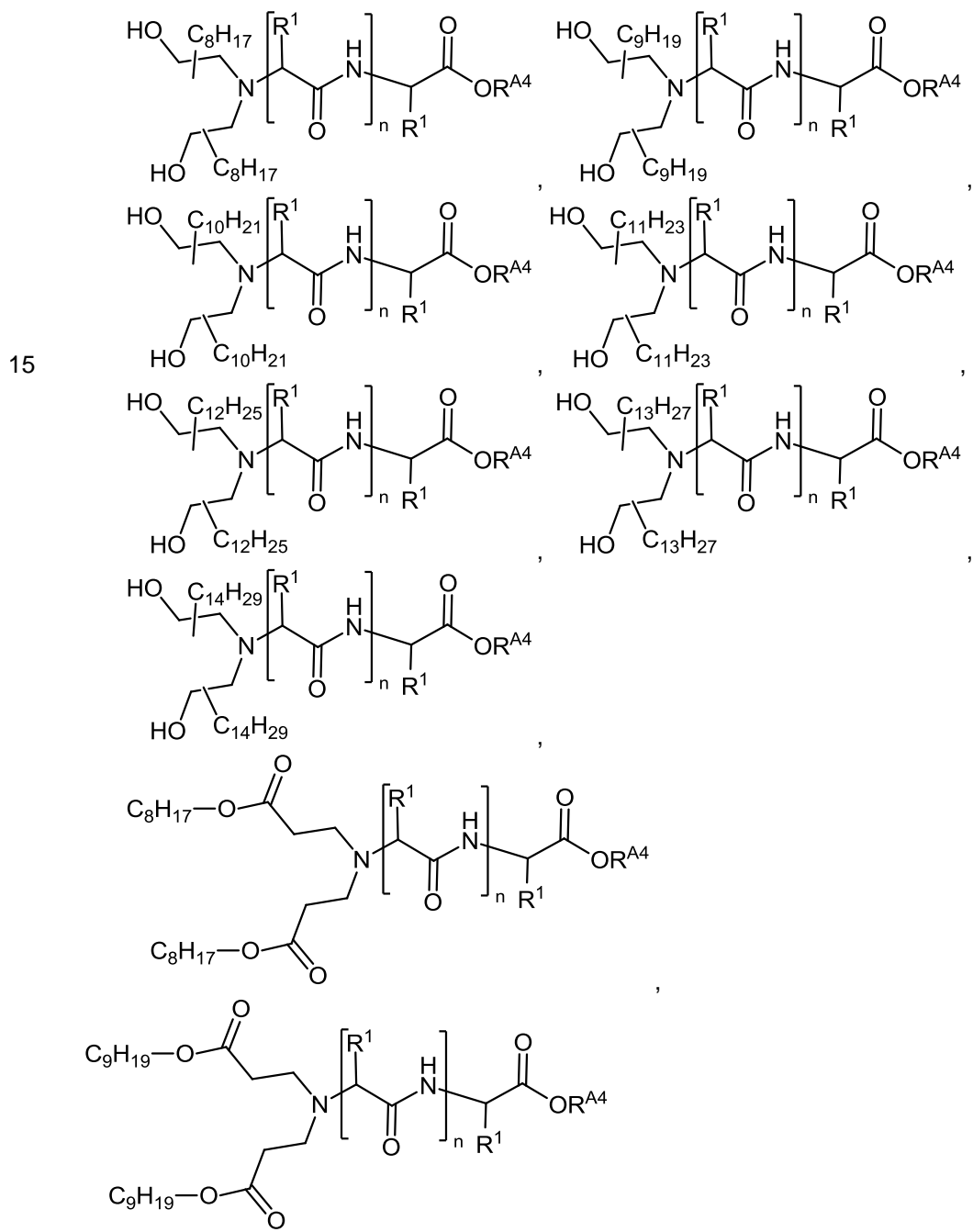
В одному варіанті втілення, різні APPL для бібліотеки одержують паралельно. Різні прекурсори та/або кон'югаційні реагенти додають до кожного флакона з набору флаконів або до кожної лунки багатолункового планшета, використовуваного для одержання бібліотеки. Матрицю з реакційними сумішами інкубують при температурі та протягом часу, достатніх для забезпечення утворення APPL. APPL потім можуть бути виділені та очищені з використанням методик, відомих фахівцям. APPL потім можуть бути піддані скринінгу з використанням високопродуктивних методик для ідентифікації APPL з бажаною властивістю, наприклад, якщо бажаною властивістю є розчинність у воді, розчинність при різних pH, здатність зв'язувати полінуклеотиди, здатність зв'язувати гепарин, здатність зв'язувати малі молекули, здатність зв'язувати білок, здатність утворювати мікрочастинки, здатність підвищувати ефективність трансфекції, здатність підтримувати клітинний ріст, здатність підтримувати прикріплення клітин, здатність підтримувати ріст тканин, та/або внутрішньоклітинна доставка APPL та/або агента, що утворює комплекс або є приєднаним до нього, для сприяння біопроектингу, наприклад, з метою виробництва білків. В певних варіантах втілення, APPL можуть бути піддані скринінгу за властивостями або характеристиками, що дозволяють застосовувати їх як покриття, домішки, матеріали та ексципієнти у біотехнологічних та біомедичних застосуваннях, таких як покриття медичних приладів або імплантатів плівками або багатошаровими плівками, як агенти для боротьби з біобросанням, агенти для використання у мікролітографії (micropatterning) та агенти для інкапсуляції клітин. В певних варіантах втілення, APPL можуть бути піддані скринінгу

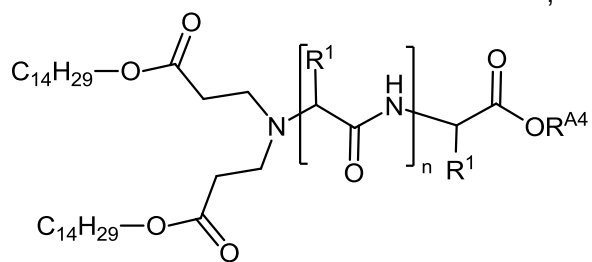
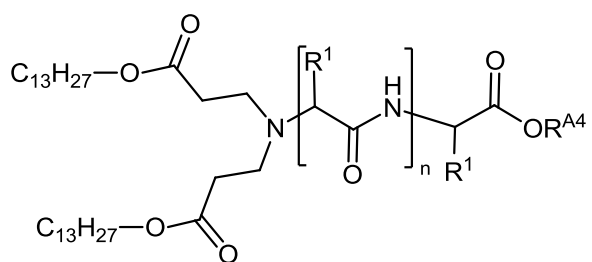
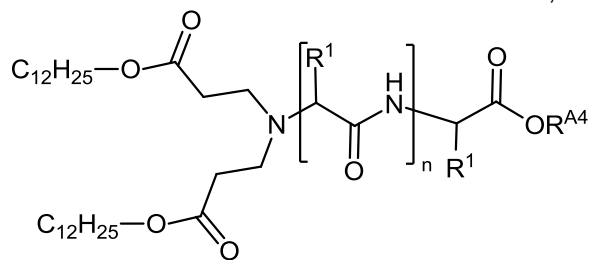
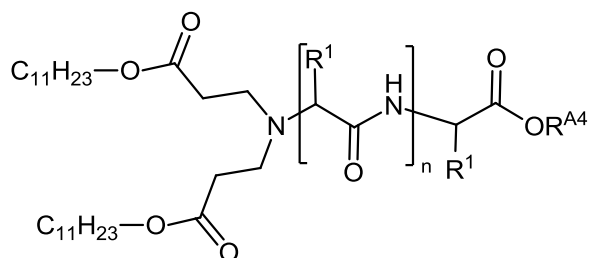
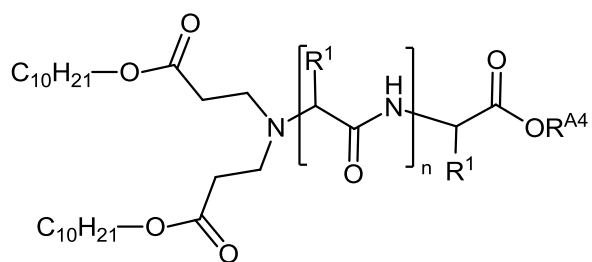
на властивості або характеристики, корисні при використанні у генній терапії (наприклад, здатність зв'язувати полінуклеотиди та/або підвищення ефективності трансфекції), біопроцесингу (наприклад, сприяння внутрішньоклітинному продукуванню білків) або при введенні та/або доставці терапевтичного агента (наприклад, полінуклеотиду, малої молекули, антигену, лікарського засобу, білка, пептиду і т.д.) суб'єкту, тканині, органу або клітині.

Типові приклади сполук за даним винаходом

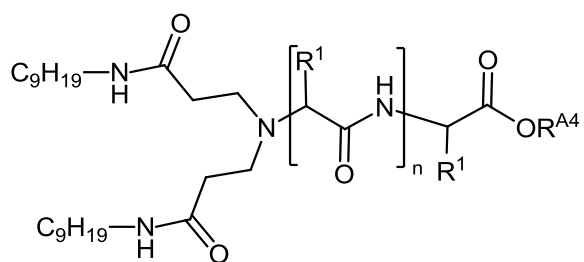
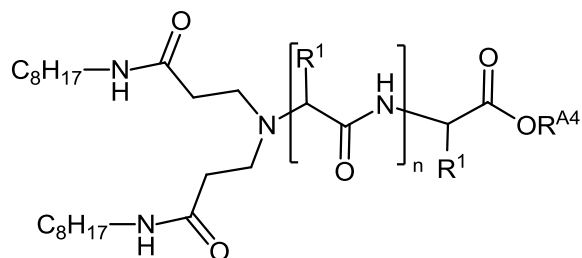
Певні сполуки за даним винаходом конкретно передбачаються в даному документі. Наприклад, сполуки, що містять незаміщені н-алкільні R^L -групи, які містять 8, 9, 10, 11, 12, 13 та 14 атомів вуглецю, є конкретно передбачуваними. В певних варіантах втілення, R^1 таких сполук є бічним ланцюгом амінокислоти, як визначено у Таблиці 1 прикладів.

Типові приклади амінокислотних, пептидних та поліпептидних сполук формули (I) включають, без обмеження:



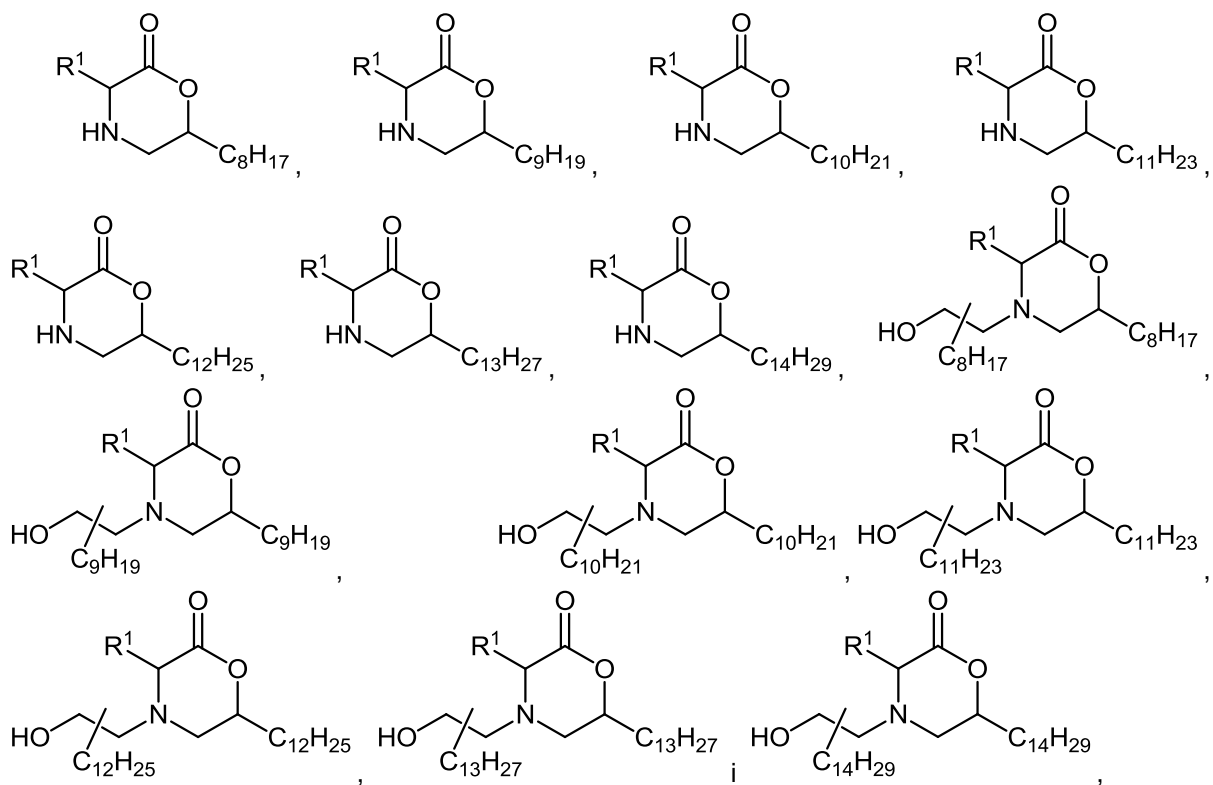


5



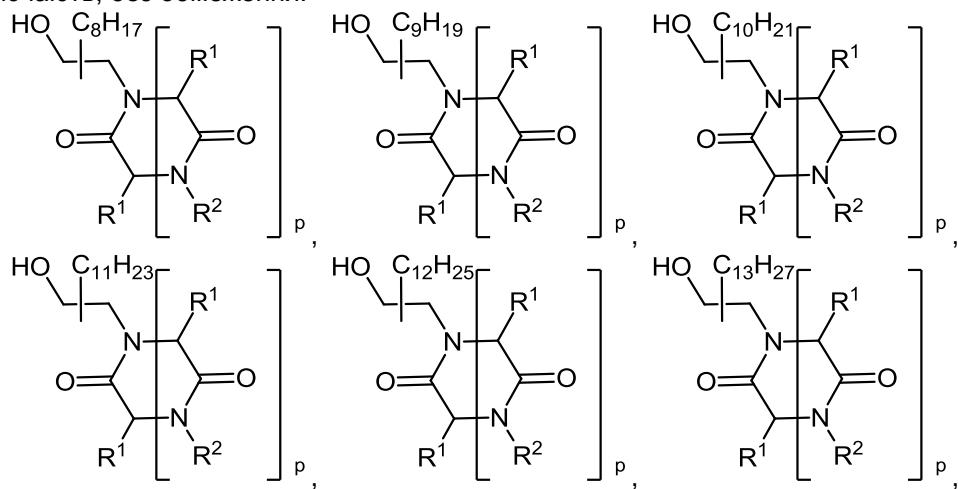


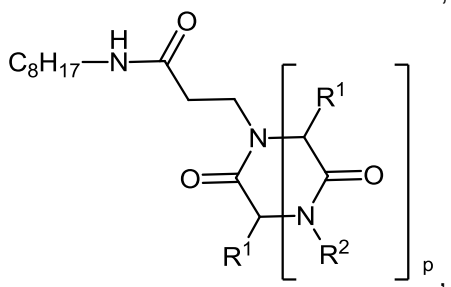
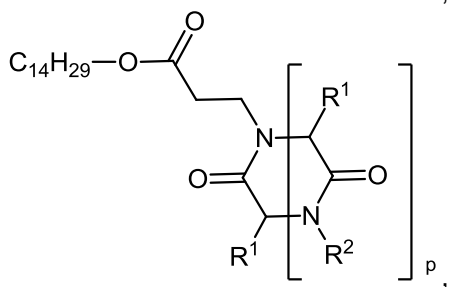
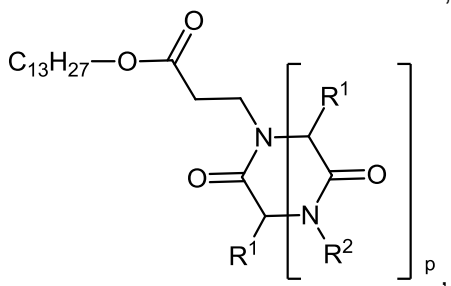
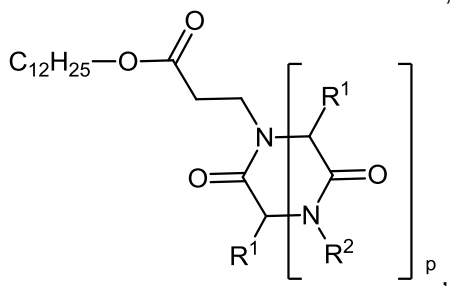
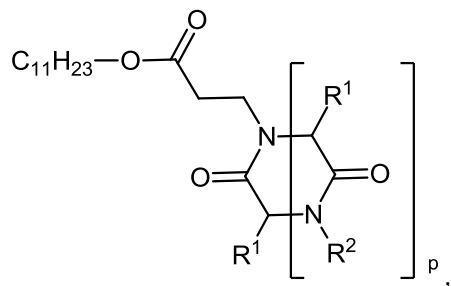
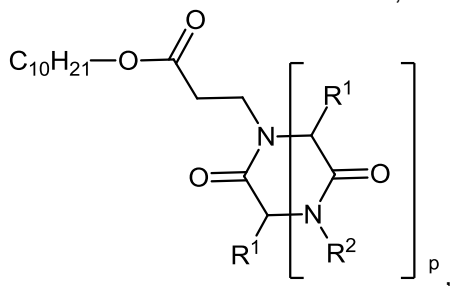
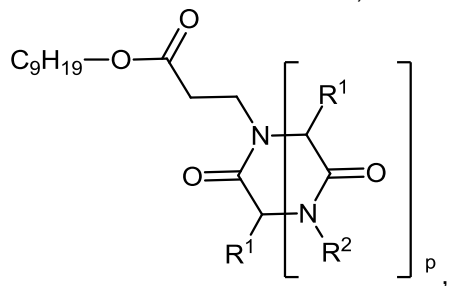
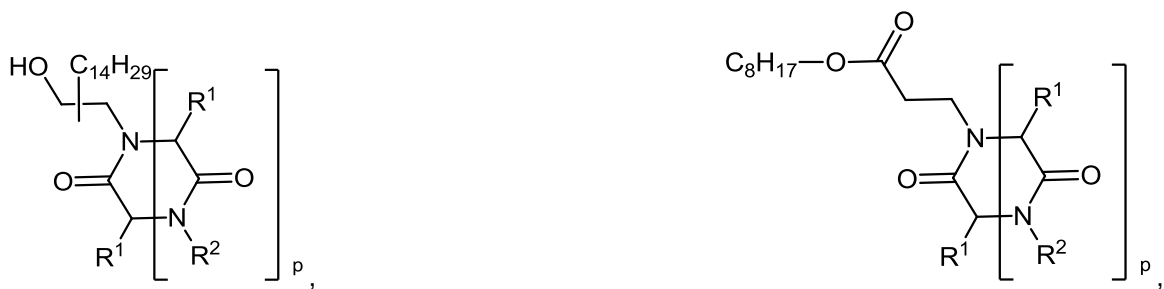
Типові приклади циклізованих сполук формули (II), включають, без обмеження:



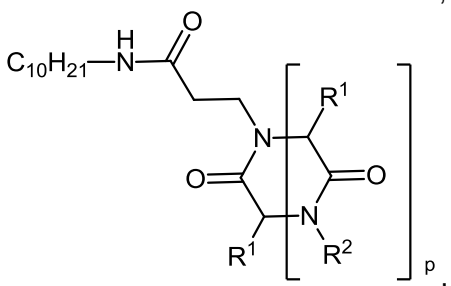
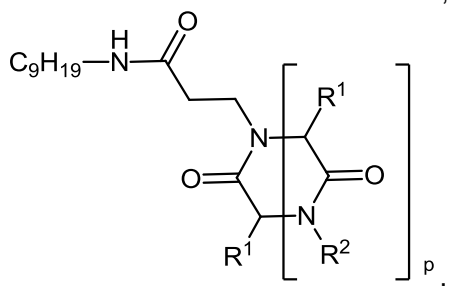
5 та їх солі.

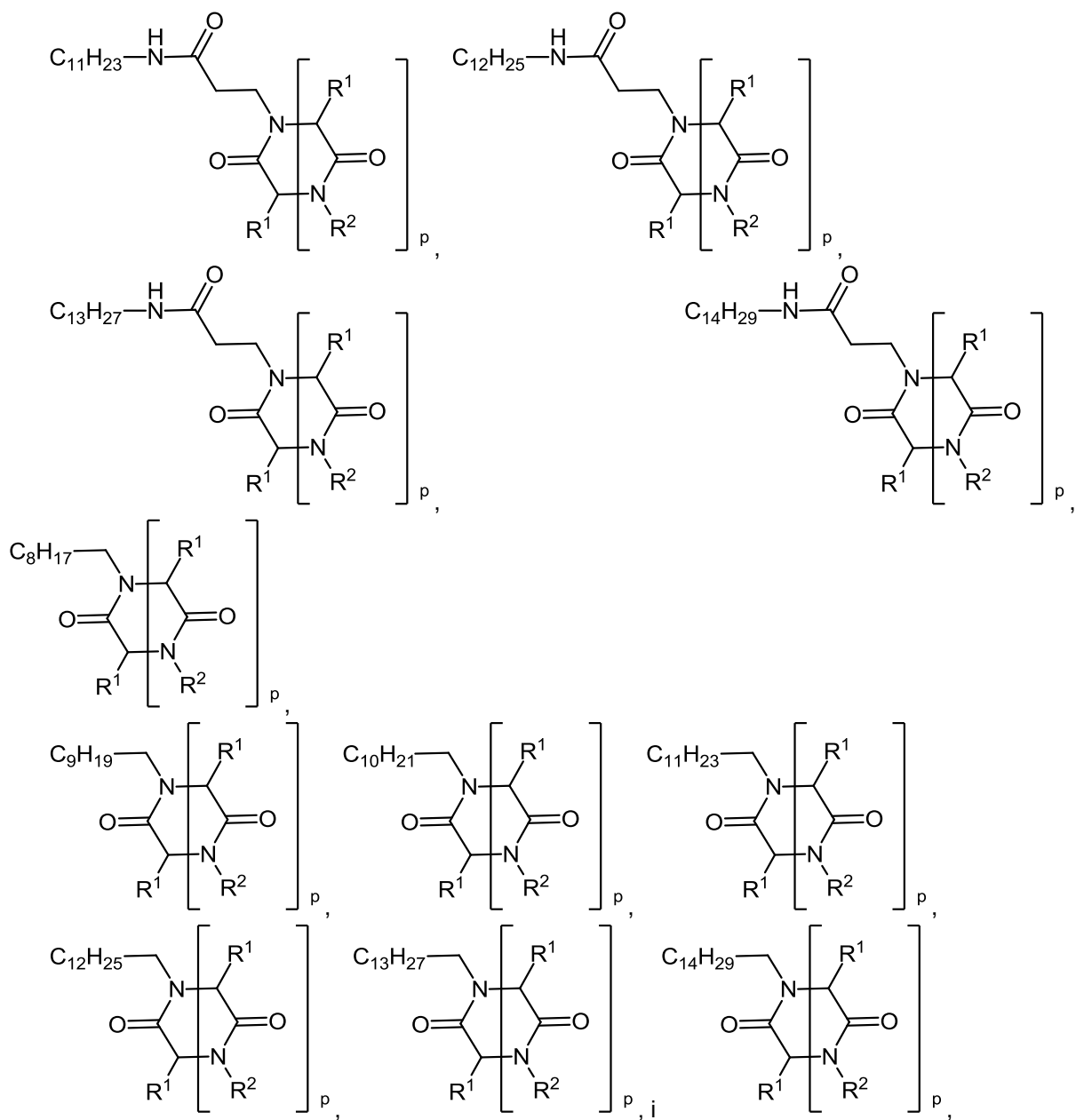
Типові приклади циклічних дипептидних та циклічних поліпептидних сполук формули (III) включають, без обмеження:





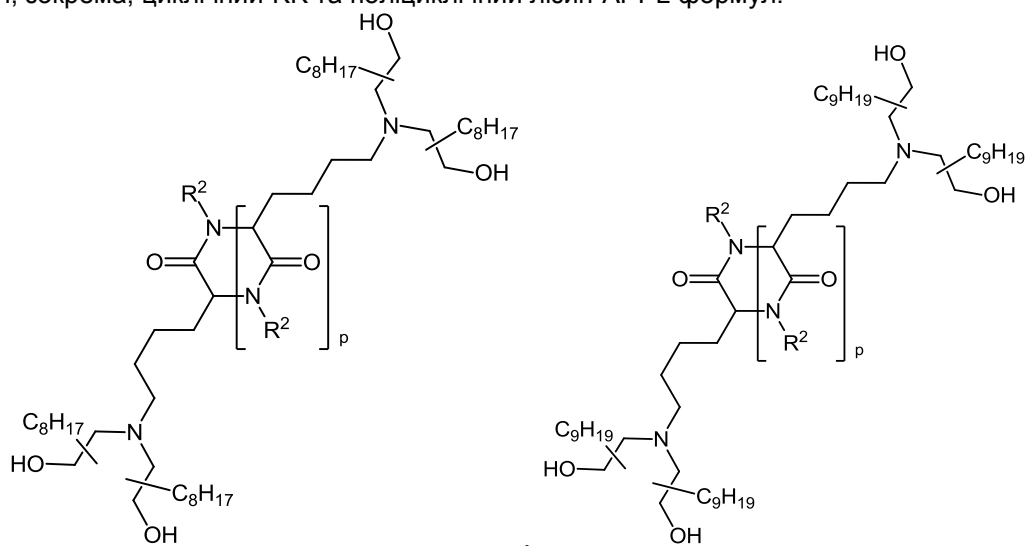
5

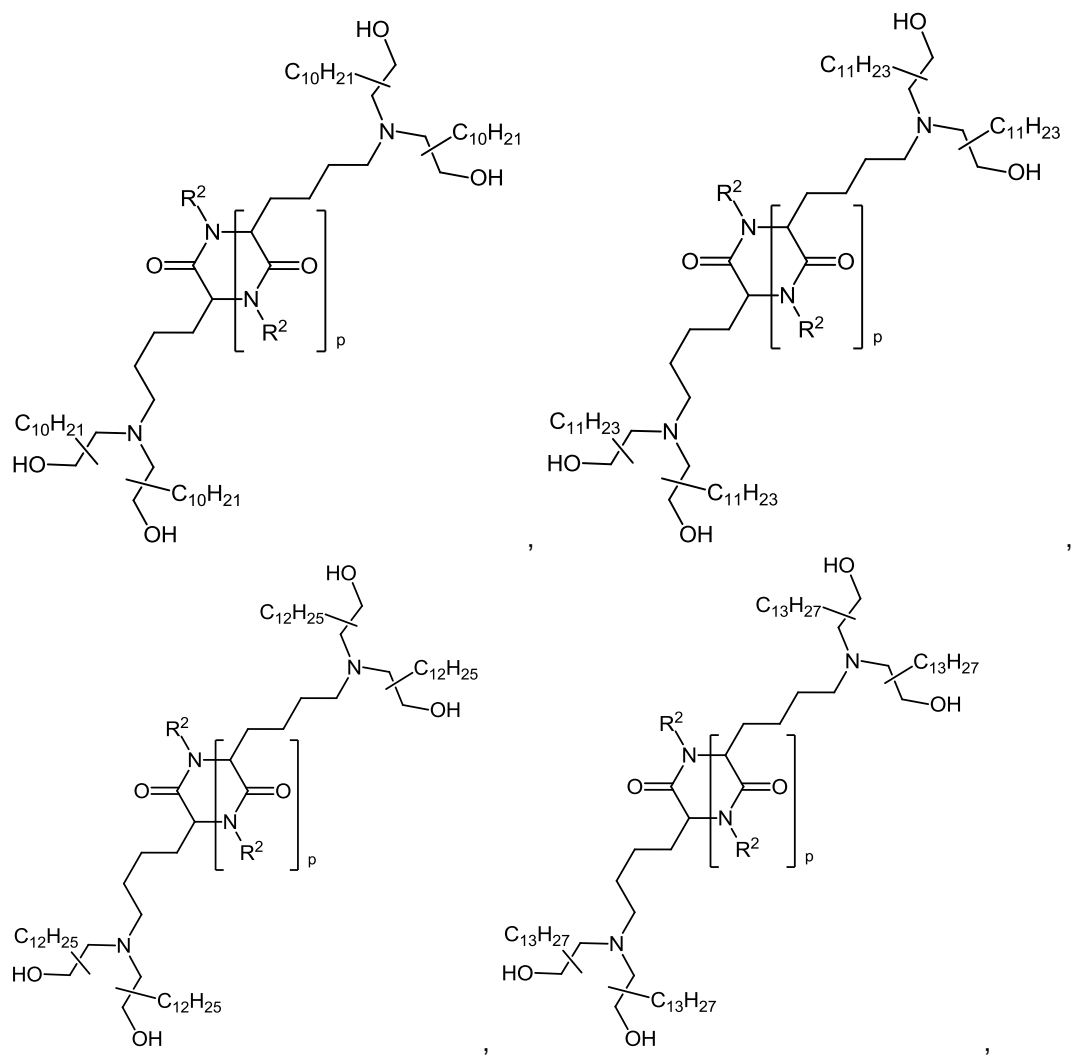


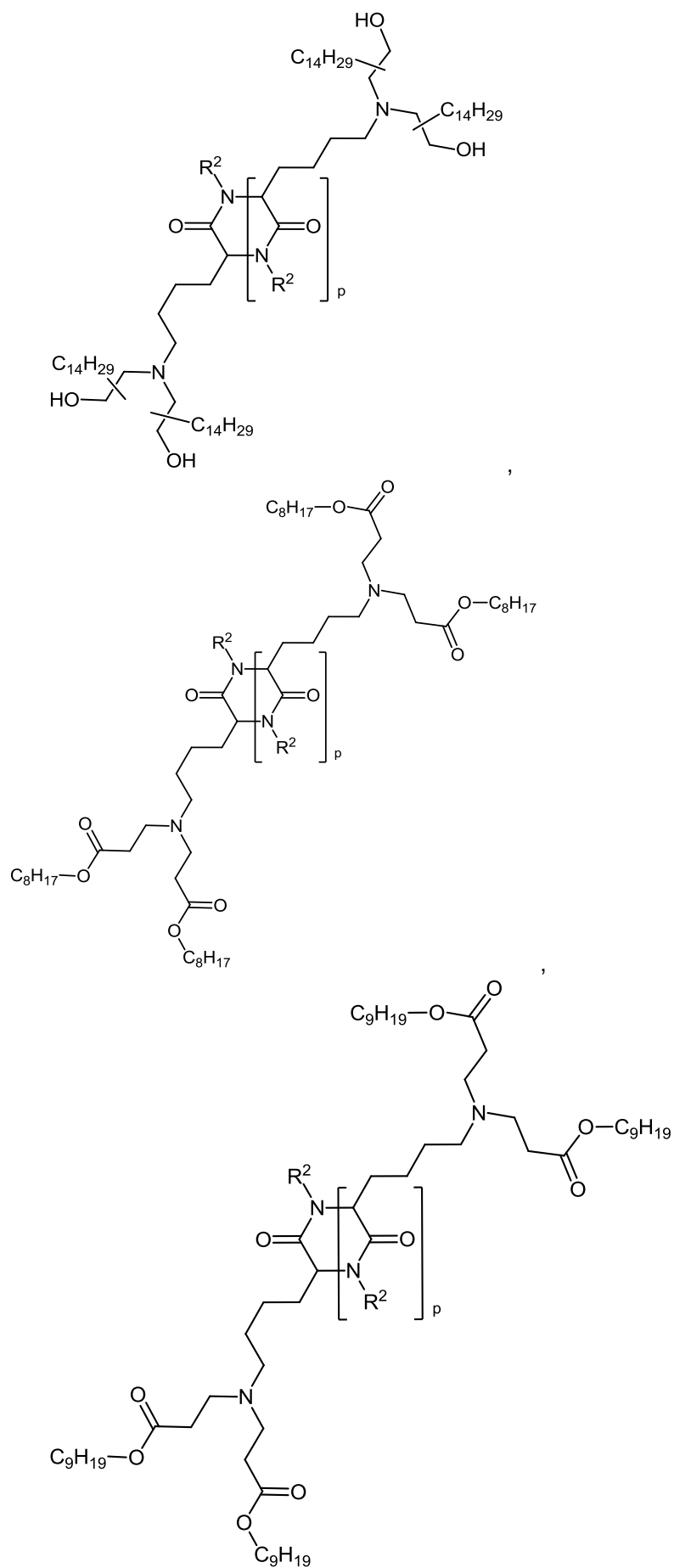


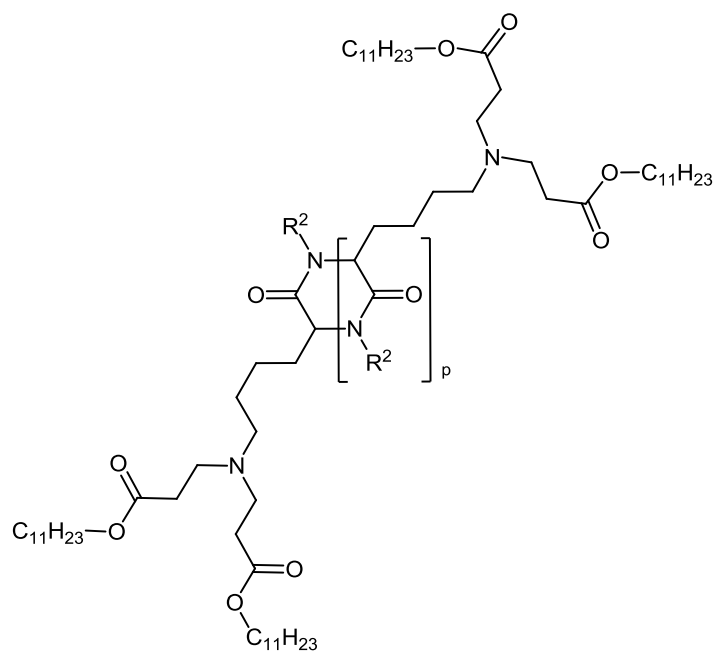
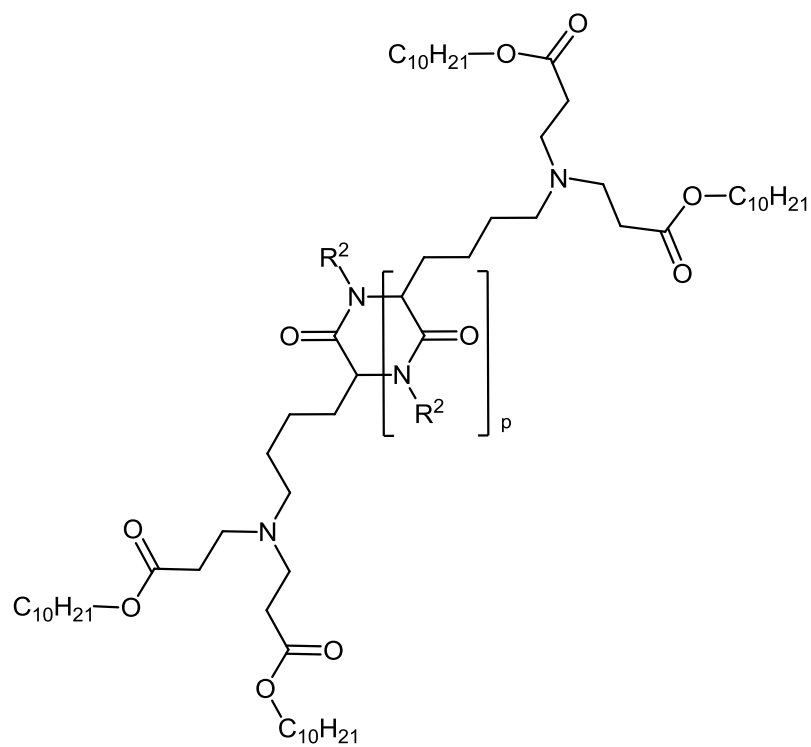
5

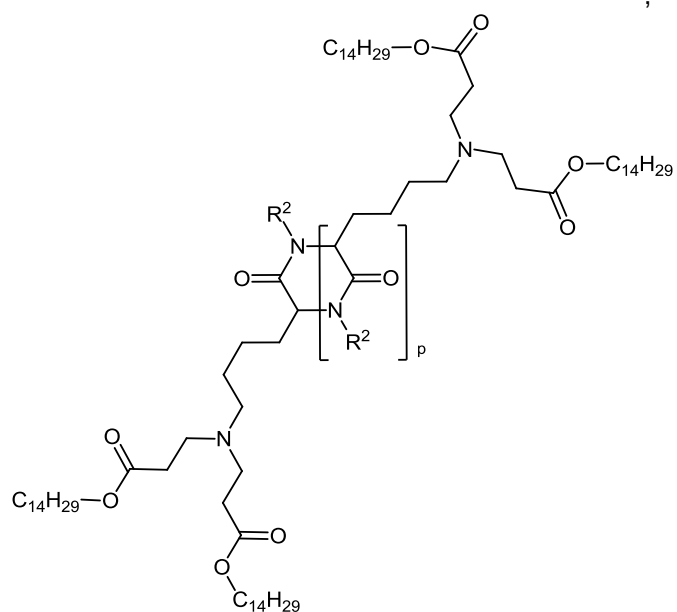
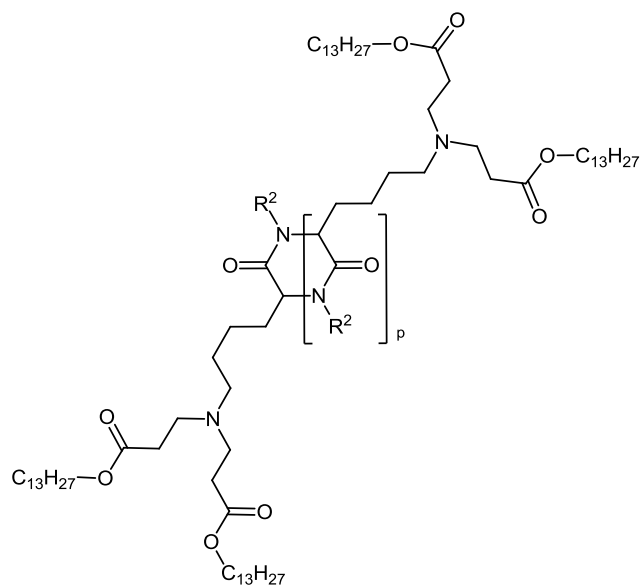
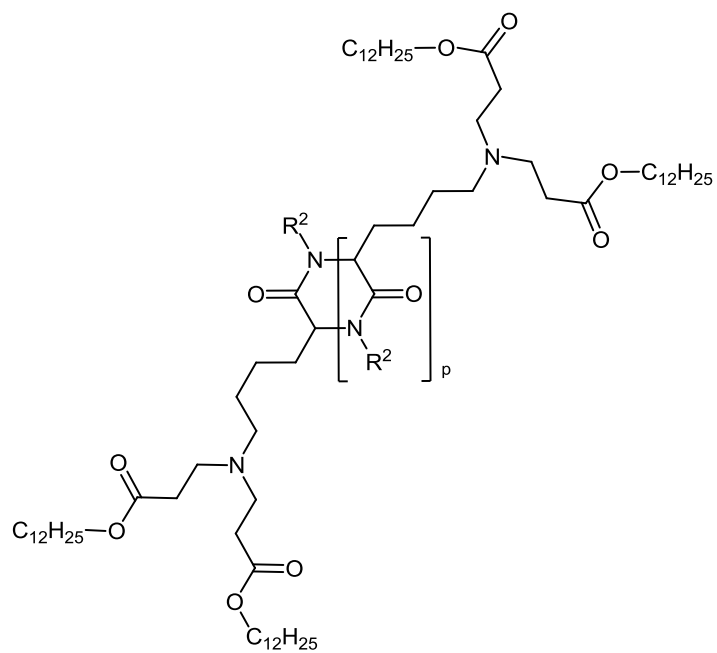
і, зокрема, циклічний-КК та поліциклічний лізин-APPL формул:

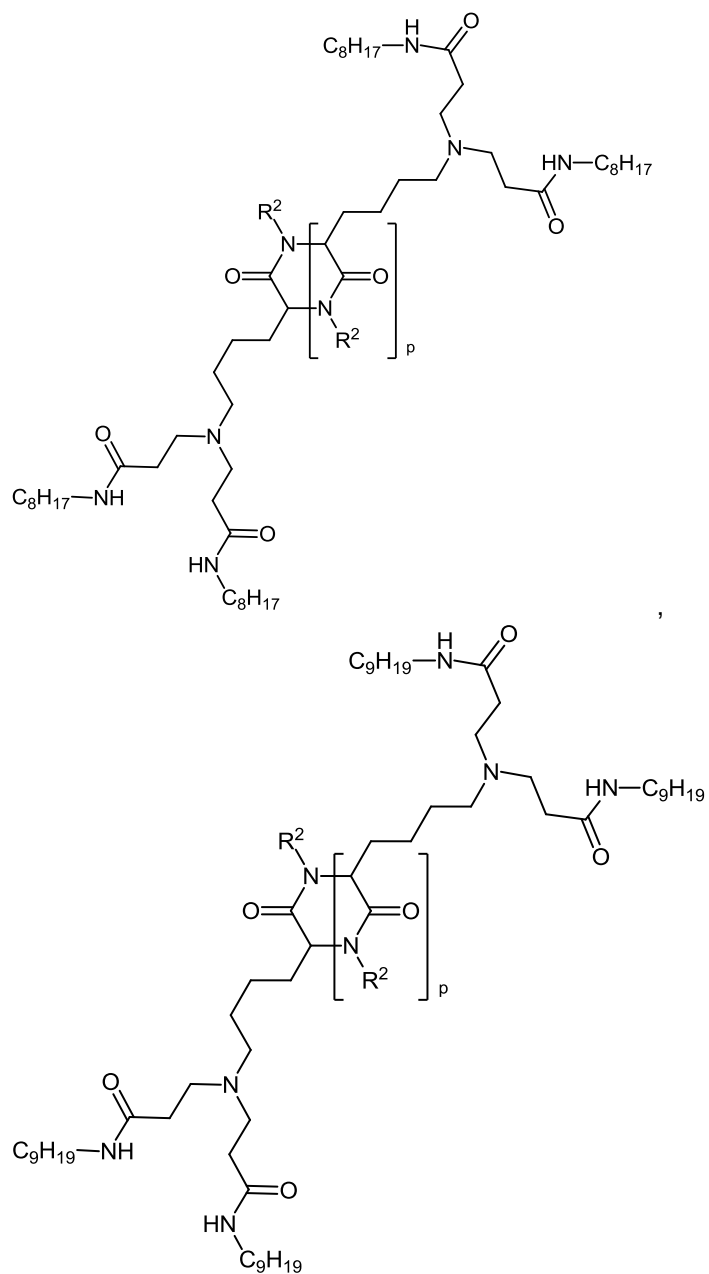


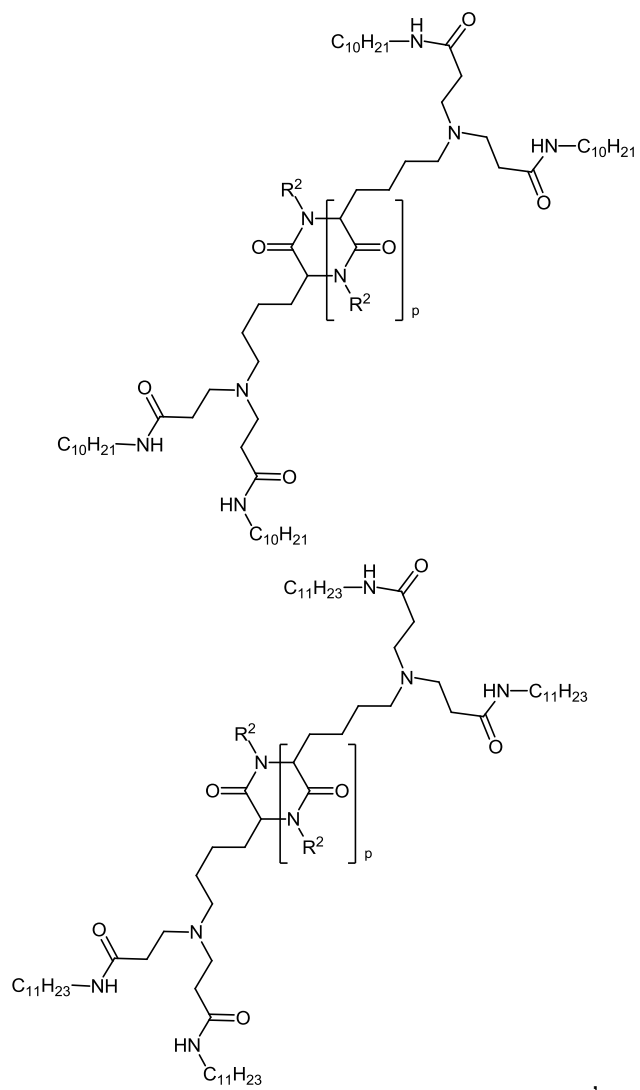


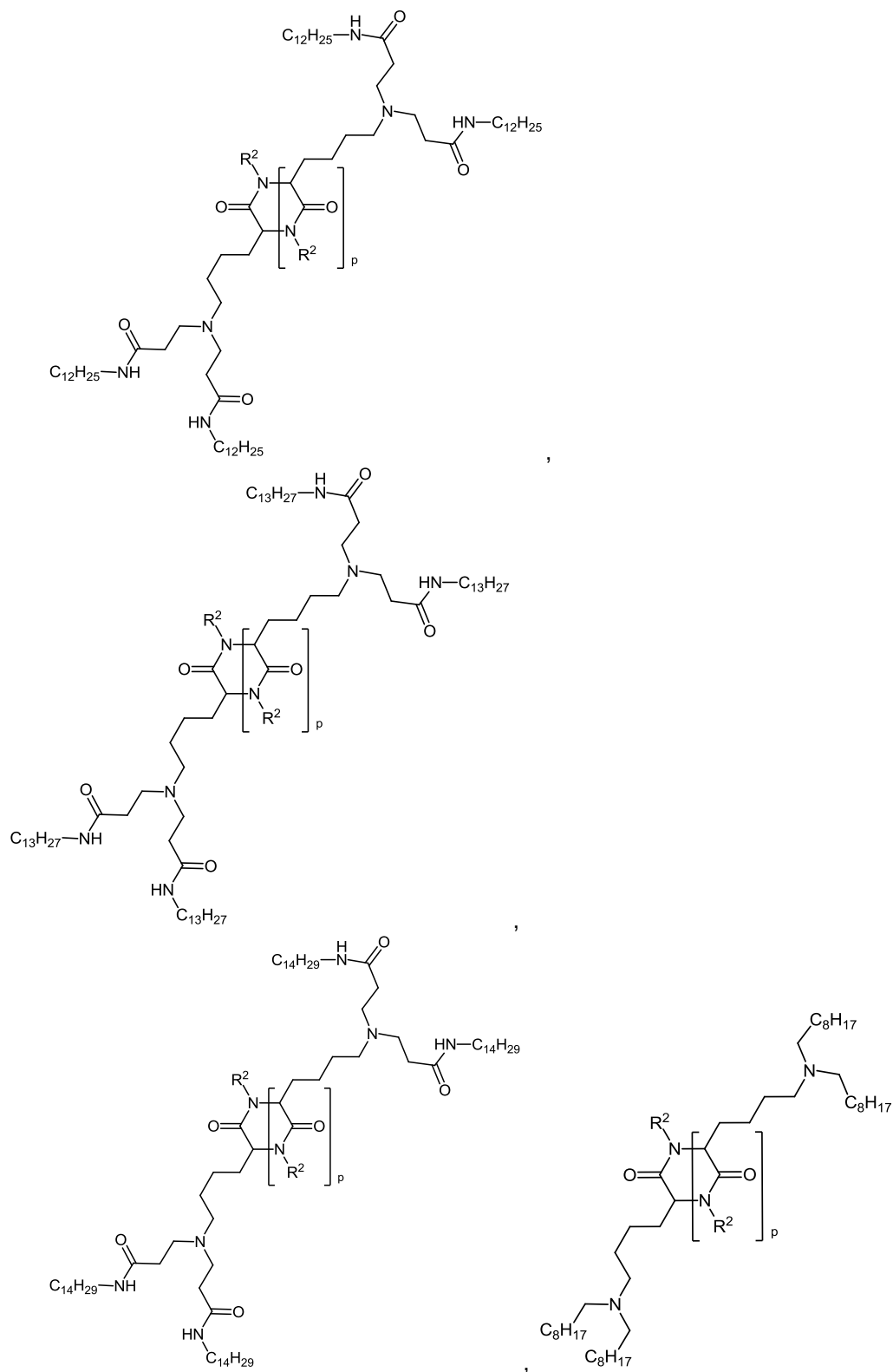


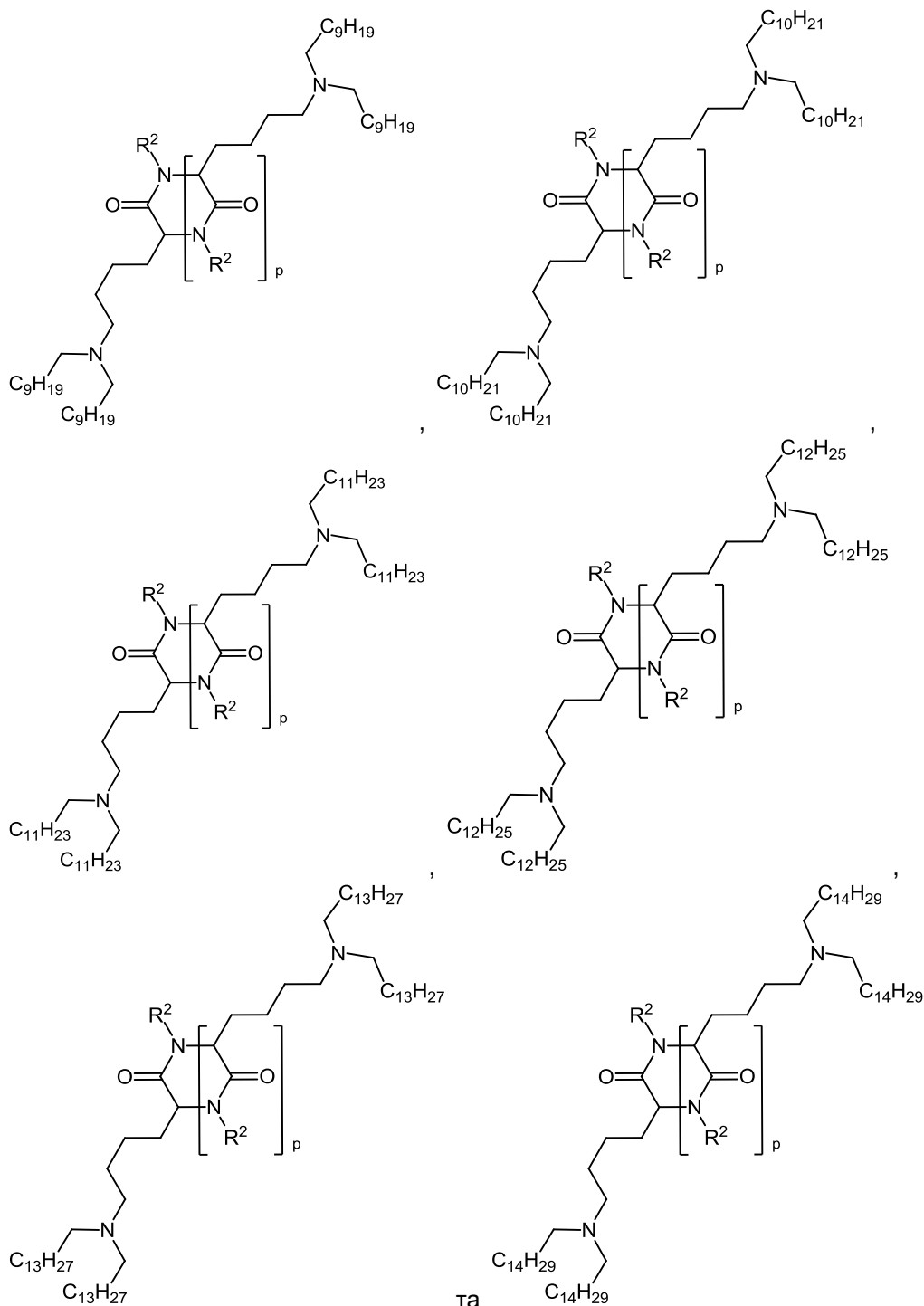












і їх солі.

5 Композиції

Даний винахід передбачає APPL як компонент композиції. Наприклад, в певних варіантах втілення, передбачається композиція, що містить APPL або їх солі та ексципієнт, де APPL є амінокислотою, лінійним чи циклічним пептидом або лінійним чи циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, і де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, група формули (i), (ii) або (iii) приєднана до аміногрупи, присутньої на скелеті APPL.

Композиції, описані тут, що містять APPL та який-небудь ексципієнт, можуть бути придатними для різноманітних медичних та немедичних застосувань. Наприклад, фармацевтичні композиції, що містять APPL та ексципієнт, можуть бути придатними для доставки ефективної кількості агента суб'єкту, що потребує цього. Нутрицевтичні композиції, що містять APPL та ексципієнт, можуть бути придатними для доставки ефективної кількості

нутрицевичної речовини, наприклад, харчової домішки, суб'єкту, що потребує цього. Косметичні композиції, що містять APPL та ексципієнт, можуть бути складені у вигляді крему, рідкого крему, бальзаму, пасти, плівки або рідини і т.д., і можуть бути придатними для використання при нанесенні макіяжу, продуктів для волосся та матеріалів, придатних для особистої гігієни і т.д. Композиції, що містять APPL та ексципієнт, можуть бути придатними для немедичних застосувань, наприклад, таких як емульсія або емульгатор, використовувані, наприклад, як компонент харчових продуктів, для гасіння пожеж, для дезинфекції поверхонь, для збирання розлитої нафти і т.д.

Пептиди відіграють важливу роль в ендогенній клітинній сигналізації та шляхах трафіку і створюють величезний потенціал для впливу на такі взаємодії з метою підвищення ефективності доставки систем, які включають пептидні фрагменти. Таким чином, композиції, що містять APPL та ексципієнт, можуть бути додатково корисними у біопроектингу, такому як клітинний біопроектинг комерційно корисних хімічних речовин або палива. Наприклад, внутрішньоклітинна доставка APPL або агента, що утворює з ним комплекс, може бути корисною у біопроектингу для підтримання стану здоров'я та/або росту клітин, наприклад, у виробництві білків.

Композиція може включати один тип APPL, але може також включати будь-яке число різних типів APPL, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 чи більше різних типів APPL.

В певних варіантах втілення, композиція додатково містить агент, як описано тут. Наприклад, в певних варіантах втілення, агент є малою молекулою, металорганічною сполукою, нуклеїною кислотою, білком, пептидом, полінуклеотидом, металом, націлюючим агентом, ізотопно міченою хімічною сполукою, лікарським засобом, вакциною, імунологічним агентом або агентом, придатним для застосування у біопроектингу. В певних варіантах втілення, агент є полінуклеотидом. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є ДНК або РНК. В певних варіантах втілення, РНК є РНКі, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК або антисмисловою РНК. В певних варіантах втілення, полінуклеотид та один чи декілька APPL не є ковалентно з'єднаними.

В певних варіантах втілення, один чи декілька APPL мають форму частинки. В певних варіантах втілення, частинка є наночастинкою або мікрочастинкою. В певних варіантах втілення, один чи декілька APPL мають форму ліпосом або міцел. Передбачається, що, в певних варіантах втілення, ці APPL здатні до самозборки з утворенням частинки, міцели або ліпосоми. В певних варіантах втілення, частинка, міцела або ліпосома інкапсулює агент. Агент, що має бути доставлений частинкою, міцелою або ліпосомою, може мати форму газу, рідини або твердої речовини. APPL може бути скомбінований з полімерами (синтетичними або природними), поверхнево-активними речовинами, холестеринном, вуглеводами, білками, ліпідами і т.д. з утворенням частинок. Ці частинки можуть бути додатково об'єднані з ексципієнтом з утворенням композиції.

"Ексципієнти" включають будь-який та усі розчинники, розріджувачі або інші рідкі носії, допоміжні диспергувальні або суспендувальні речовини, поверхнево-активні агенти, ізотонічні агенти, загусники або емульгатори, консерванти, тверді зв'язуючі, змашувальні речовини тощо, придатні для одержання бажаної конкретної лікарської форми. Загальні міркування щодо складання та/або виробництва можна знайти, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Типові приклади ексципієнтів включають, без обмеження, будь-який нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулюючий матеріал або допоміжну речовину для складання композиції будь-якого типу. Деякі приклади матеріалів, які можуть служити ексципієнтами, включають, без обмеження, цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як олія какао та супозиторні воски; масла, такі як арахісова олія, бавовняна олія; сафлорова олія; кунжутна олія; оливкова олія; кукурудзяна олія та соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат та етиллаурат; агар; детергенти, такі як Tween 80; буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; та фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змашувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також барвні агенти, агенти регулювання вивільнення, покривні агенти, підсолоджувачі, смакові та ароматизуючі агенти, консерванти та антиоксиданти, також можуть бути присутніми у композиції, на розсуд особи, яка складає композицію. Як буде зрозуміло кваліфікованому

фахівцю в цій галузі техніки, ексципієнти можуть бути вибрані в залежності від призначення композиції. Наприклад, у випадку фармацевтичної композиції або косметичної композиції, вибір ексципієнта буде залежати від шляху введення, агента, доставка якого здійснюється, графіка доставки агента і т.д., і вона може бути введена людям та/або тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраназально, інтраперитонеально, місцево (наприклад, у вигляді порошків, кремів, рідких кремів або крапель),

букально або у вигляді орального або назального спрею.

Типові приклади розріджувачів включають карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат кальцію, дикальційфосфат, сульфат кальцію, гідрофосфат кальцію, фосфат натрію, лактоза, сахароза, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, каолін, маніт, сорбіт, інозит, хлорид натрію, сухий крохмаль, кукурудзяний крохмаль, порошкоподібний цукор і т.д. та їх комбінації.

Типові приклади гранулюючих та/або диспергуючих агентів включають картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, тапіоковий крохмаль, натрію крохмальгліколят, глини, альгінова кислота, гуарова камедь, цитрусова пульпа, агар, бентоніт, целюлоза та продукти з деревини, природна губка, катіонообмінні смоли, карбонат кальцію, силікати, карбонат натрію, зшитий полі(вінілпіролідон) (кросповідон), натрію карбоксиметилкрохмаль (натрію крохмальгліколят), карбоксиметилцелюлоза, зшитая натрію карбоксиметилцелюлоза (кроскармелоза), метилцелюлоза, желатинований крохмаль (крохмаль 1500), мікрокристалічний крохмаль, водонерозчинний крохмаль, кальцію карбоксиметилцелюлоза, алюмосилікат магнію (Veegum), лаурилсульфат натрію, четвертинні амонієві сполуки і т.д. та їх комбінації.

Типові приклади поверхнево-активних агентів та/або емульгаторів включають природні емульгатори (наприклад, гуміарабік, агар, альгінова кислота, альгінат натрію, трагакант, караген, холестерин, ксантан, пектин, желатин, ячний жовток, казеїн, шерстяний жир, холестерин, віск та лецитин), колоїдні глини (наприклад, бентоніт [алюмосилікат] та Veegum [алюмосилікат магнію]), довголанцюгові амінокислотні похідні, високомолекулярні спирти (наприклад, стеариловий спирт, цетиловий спирт, олеїловий спирт, триацетинмоностеарат, етиленглікольдистеарат, гліцерилмоностеарат та пропіленглікольмоностеарат, полівініловий спирт), карбомери (наприклад, карбоксиполіметилен, поліакрилова кислота, полімер акрилової кислоти та карбоксівінільний полімер), карагенан, целюлозні похідні (наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію, порошкоподібна целюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза), складні ефіри сорбітану та жирних кислот (наприклад, поліоксіетиленсорбітанмонолаурат [Tween 20], поліоксіетиленсорбітан [Tween 60], поліоксіетиленсорбітанмоноолеат [Tween 80], сорбітанмонопальмітат [Span 40], сорбітанмоностеарат [Span 60], сорбітантристеарат [Span 65], гліцерилмоноолеат, сорбітанмоноолеат [Span 80]), складні ефіри поліоксіетилену (наприклад, поліоксіетиленмоностеарат [Myrj 45], поліоксіетилен-гідрогенована касторова олія, поліетоксілована касторова олія, поліоксиметилленстеарат та Solutol), складні ефіри сахарози та жирних кислот, складні ефіри поліетиленгліколю та жирних кислот (наприклад, Cremophor), прості ефіри поліоксіетилену, (наприклад, поліоксіетиленлауриловий ефір [Brij 30]), полі(вінілпіролідон), діетиленглікольмонолаурат, триетаноламінолеат, олеат натрію, олеат калію, етилолеат, олеїнова кислота, етиллаурат, лаурилсульфат натрію, Pluronic F 68, Poloxamer 188, цетримонію бромід, цетилпіридинію хлорид, бензалконію хлорид, докузат натрію і т.д. та/або їх комбінації.

Типові приклади зв'язуючих агентів включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль та крохмальна паста), желатин, цукри (наприклад, сахароза, глюкоза, декстроза, декстрин, меляса, лактоза, лактит, маніт і т.д.), природні та синтетичні смоли (наприклад, гуміарабік, альгінат натрію, екстракт ірландського моху, камедь панвар, камедь гхаті, клейка речовина лушпиння isapol, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, ацетат целюлози, полі(вінілпіролідон), алюмосилікат магнію (Veegum) та арабогалактан модрина), альгінати, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, неорганічні солі кальцію, кремнекислота, поліметакрилати, воски, воду, спирт і т.д. та/або їх комбінації.

Типові приклади консервантів включають антиоксиданти, хелатуючі агенти, антимікробні консерванти, антигрибкові консерванти, спиртові консерванти, кислотні консерванти та інші консерванти.

Типові приклади антиоксидантів включають альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, монотіогліцерин, метабісульфіт калію, пропіонова кислота, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію та сульфат натрію.

Типові приклади хелатуючих агентів включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA) та її солі і гідрати (наприклад, едетат натрію, динатрію едетат, тринатрію едетат, едетат кальцію-динатрію, дикалію едетат тощо), лимонну кислоту та її солі і гідрати (наприклад, лимонної кислоти моногідрат), фумарову кислоту та її солі і гідрати, яблучну кислоту та її солі і гідрати, фосфорну кислоту та її солі і гідрати, і винну кислоту та її солі і гідрати. Типові приклади антимікробних консервантів включають бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, бронопол, цетримід, цетилпіридинію хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідсечовина, фенол, феноксіетанол, фенілетиловий спирт, фенілртуті нітрат, пропіленгліколь та тимеросал.

Типові приклади антигрибкових консервантів включають бутилпарабен, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію та сорбінову кислоту.

Типові приклади спиртових консервантів включають етанол, поліетиленгліколь, фенол, фенольні сполуки, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат та фенілетиловий спирт.

Типові приклади кислотних консервантів включають вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрацетову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту та фітинову кислоту.

Інші консерванти включають токоферол, токоферолацетат, детероксим мезилат, цетримід, бутилований гідроксіанізол (BHA), бутилований гідрокситолуол (BHT), етилендіамін, лаурилсульфат натрію (SLS), лаурилефірсульфат натрію (SLES), бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, сульфат калію, метабісульфіт калію, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon та Euxyl. В певних варіантах втілення, консервант є антиоксидантом. В інших варіантах втілення, консервант є хелатуючим агентом.

Типові приклади буферних агентів включають цитратні буферні розчини, ацетатні буферні розчини, фосфатні буферні розчини, хлорид амонію, карбонат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію, глутіонат кальцію, глюцетат кальцію, глюконат кальцію, D-глюконову кислоту, гліцерофосфат кальцію, лактат кальцію, пропіонову кислоту, левулінат кальцію, пентанову кислоту, вторинний кислий фосфат кальцію, фосфорну кислоту, триосновний фосфат кальцію, гідроксид-фосфат кальцію, ацетат калію, хлорид калію, глюконат калію, калієві суміші, гідроортофосфат калію, одноосновний фосфат калію, суміші фосфатів калію, ацетат натрію, бікарбонат натрію, хлорид натрію, цитрат натрію, лактат натрію, двоосновний фосфат натрію, одноосновний фосфат натрію, суміші фосфатів натрію, трометамін, гідроксид магнію, гідроксид алюмінію, альгінову кислоту, апірогенну воду, ізотонічний сольовий розчин, розчин Рингера, етиловий спирт і т.д. та їх комбінації.

Типові приклади змащувальних агентів включають стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, діоксид кремнію, тальк, солод, гліцерилбеганат, гідрогеновані рослинні олії, поліетиленгліколь, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, лейцин, лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію і т.д. та їх комбінації.

Типові приклади природних масел включають мигдалеву олію, олію абрикосових кісточок, авокадо, бабассу, бергамоту, насіння чорної смородини, бурачника, ялівцеву, ромашки, канולי, кмину, карнауби, касторову, коричну, какао, кокосову, жир печінки тріски, кавову олію, кукурудзяну, бавовняну, жир ему, евкаліптову олію, енотери, риб'ячий жир, лляну олію, геранієву, гарбуза, насіння винограду, фундука, гісопу, ізопропілміристант, жожоби, плодів лакового дерева, лавандинової, лавандової, лимонної, ліцеа кубеба, австралійського горіху, мальви, насіння манго, насіння пінника лугового, норковий жир, мускатну олію, оливкову, апельсинову, жир ісландського берикса, пальмову олію, пальмоядрову, персикових кісточок, арахісову, макову, гарбузового насіння, ріпакову, рисових висівок, розмаринову, сафлорову, сандалову, камелії сасанква, пікантну (savoury), обліпихову, кунжутну, ши, силікон, соєву олію, соняшникову, чайного дерева, будяка, камелії японської, ветиверову, волоського горіху та олію пшеничних зародків. Типові приклади синтетичних масел включають, без обмеження, бутилстеарат, тригліцерид каприлової кислоти, тригліцерид капринової кислоти, циклометикон, діетилсебакат, диметикон 360, ізопропілміристант, мінеральне масло, октилдодеканол, олеїловий спирт, силіконове масло та їх комбінації.

Додатково, композиція може включати фосфоліпід. Типові приклади фосфоліпідів включають, без обмеження, дистероїлфосфатидилхолін (DSPC), диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC) та діолеоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (DOPC), 1,2-дилауроїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (дилауроїлфосфатидилхолін, DLPC), 1,2-диміристоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (диміристоїлфосфатидилхолін, DMPC), 1,2-дипентадеканоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (дипентадеканоїлфосфатидилхолін, DPDP), 1,2-дипальмітоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (дипальмітоїлфосфатидилхолін, DPPC), 1-міристоїл-2-пальмітоїл-sn-

гліцери-3-фосфохолін (1-міристоїл-2-пальмітоїлфосфатидилхолін, MPPC), 1,2-диміристоїл-sn-гліцери-3-[фосфо-рац-(1-гліцерин)] (DMPG) та 1,2-диміристоїл-3-триметиламоній-пропан.

Додатково, композиція може додатково включати полімер. Типові приклади полімерів, передбачуваних в даному документі, включають, без обмеження, целюлозні полімери та співполімери, наприклад, прості ефіри целюлози, такі як метилцелюлоза (MC), гідроксіетилцелюлоза (HEC), гідроксипропілцелюлоза (HPC), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), метилгідроксіетилцелюлоза (MHEC), метилгідроксипропілцелюлоза (MHPC), карбоксиметилцелюлоза (CMC) та її різні солі, включаючи, наприклад, натрієву сіль, гідроксіетилкарбоксиметилцелюлоза (HECMC) та її різні солі, карбоксиметилгідроксіетилцелюлоза (CMHEC) та її різні солі, інші полісахариди та полісахаридні похідні, такі як крохмаль, декстран, похідні декстрану, хітозан та альгінову кислоту та її різні солі, карагенан, різні смоли, включаючи ксантанову камедь, гуарову камедь, гуміарабік, камедь карайї, камедь гхаті, конжакову камедь та трагакантову камедь, глікозаміноглікани та протеоглікани, такі як гіалуронова кислота та її солі, білки, такі як желатин, колаген, альбумін та фібрин, інші полімери, наприклад, поліоксикислоти, такі як полілактид, полігліколід, полі(лактид-ко-гліколід) та полі(.епсилон.-капролактон-ко-гліколід)-, карбоксивінілові полімери та їх солі (наприклад, карбомер), полівінілпіролідон (PVP), поліакрилова кислота та її солі, поліакриламід, співполімер поліакрилової кислоти/акриламиду, поліалкіленоксиди, такі як поліетиленоксид, поліпропіленоксид, полі(етиленоксид-пропіленоксид) та полімер Pluronic, поліоксіетилен (поліетиленгліколь), поліангідриди, полівініловий спирт, поліетиленамін та поліпіролідин (polypyrrolidine), полімери поліетиленгліколю (ПЕГ), такі як пегільовані ліпіди (наприклад, ПЕГ-стеарат, 1,2-дистеароїл-sn-гліцери-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-1000], 1,2-дистеароїл-sn-гліцери-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] та 1,2-дистеароїл-sn-гліцери-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-5000]), співполімери та їх солі.

Додатково, композиція може додатково включати емульгатор. Типові приклади емульгаторів включають, без обмеження, поліетиленгліколь (ПЕГ), поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, полі-N-вінілпіролідон та їх співполімери, полуксамерні неіонні поверхнево-активні речовини, нейтральні водорозчинні полісахариди (наприклад, декстран, фікол, целюлози), не-катіонні полі(мет)акрилати, не-катіонні поліакрилати, такі як полі(мет)акрилова кислота та її амідні складних ефірів та гідроксіалкіламіди, природні емульгатори (наприклад, гуміарабік, агар, альгінову кислоту, альгінат натрію, трагакант, караген, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яєчний жовток, казеїн, шерстяний жир, холестерин, віск та лецитин), колоїдні глини (наприклад, бентоніт [алюмосилікат] та Veegum [алюмосилікат магнію]), довголанцюгові амінокислотні похідні, високомолекулярні спирти (наприклад, стеариловий спирт, цетиловий спирт, олеїловий спирт, триацетинмоностеарат, етиленглікольдистеарат, гліцерилмоностеарат та пропіленглікольмоностеарат, полівініловий спирт), карбомери (наприклад, карбоксиполіметилен, поліакрилову кислоту, полімер акрилової кислоти та карбоксівінільний полімер), карагенан, целюлозні похідні (наприклад, карбоксиметилцелюлозу натрію, порошкоподібну целюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу), складні ефіри сорбітану та жирних кислот (наприклад, поліоксіетиленсорбітанмонолаурат [Tween 20], поліоксіетиленсорбітан [Tween 60], поліоксіетиленсорбітанмоноолеат [Tween 80], сорбітанмонопальмітат [Span 40], сорбітанмоностеарат [Span 60], сорбітантристеарат [Span 65], гліцерилмоноолеат, сорбітанмоноолеат [Span 80]), складні ефіри поліоксіетилену (наприклад, поліоксіетиленмоностеарат [Muj 45], поліоксіетилен-гідрогеновану касторову олію, поліетоксиковану касторову олію, поліоксиметиленстеарат та Solutol), складні ефіри сахарози та жирних кислот, складні ефіри поліетиленгліколю та жирних кислот (наприклад, Cremophor), прості ефіри поліоксіетилену, (наприклад, поліоксіетиленлауриловий ефір [Brij 30]), полі(вінілпіролідон), діетиленглікольмонолаурат, триетаноламінолеат, олеат натрію, олеат калію, етилолеат, олеїнову кислоту, етиллаурат, лаурилсульфат натрію, Pluronic F 68, Полуксамер 188, цетримонію бромід, цетилпіридинію хлорид, бензалконію хлорид, докузат натрію і т.д. та/або їх комбінації. В певних варіантах втілення, емульгатор є холестерином.

Додатково, композиція може додатково включати аполіпопротеїн. Раніші дослідження показали, що аполіпопротеїн E (ApoE) був здатним підсилювати поглинання клітинами та "вимикання" гена для певного типу матеріалів. Див., наприклад, Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 18(7): p. 1357-64. В певних варіантах втілення, аполіпопротеїном є ApoA, ApoB, ApoC, ApoE або ApoH або їх ізоформи.

Рідкі композиції включають емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до APPL, рідка композиція може включати інертні розріджувачі, звичайно використовувані фахівцями, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, зародків, оливкову, касторову та кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи та складні ефіри жирних кислот і сорбітану та їх суміші. Крім інертних розріджувачів, композиції для перорального введення можуть також включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгувальні та суспендувальні агенти, підсолоджуючі, смакові та ароматизуючі агенти.

Композиції для ін'єкцій, наприклад, водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можуть бути складені згідно з відомим рівнем техніки з використанням придатних диспергуючих або змочувальних агентів та суспензувальних агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій також може бути розчином, суспензією або емульсією для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. До прийнятних носіїв та розчинників для фармацевтичних або косметичних композицій, які можуть використовуватися, належать вода, розчин Рінгера (U.S.P.) та ізотонічний розчин хлориду натрію. На додаток, стерильні нелеткі масла звичайно використовуються як розчинник або суспендувальне середовище. Може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, використовуються для виготовлення засобів для ін'єкцій. В певних варіантах втілення, частинки суспендують в рідкому носії, що містить 1 % (мас./об.) натрію карбоксиметилцелюлози та 0,1 % (об./об.) Tween 80. Композиція для ін'єкцій може бути стерилізована, наприклад, шляхом фільтрації через бактеріальний фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед застосуванням.

Композиції для ректального або вагінального введення можуть мати форму супозиторіїв, які можуть бути одержані шляхом змішування частинок з придатними не подразнюючими ексципієнтами або носіями, такими як олія какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідким при температурі тіла, і тому плавляться у прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють частинки.

Тверді композиції включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки та гранули. У таких твердих композиціях, частинки зхмішують з принаймні одним ексципієнтом та/або а) наповнювачами або інертними наповнювачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнекислота, б) зв'язуючими, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік, с) зволожувачами, такими як гліцерин, d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати та карбонат натрію, е) агентами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами поглинання, такими як четвертинні амонієві сполуки, g) змочувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт та гліцеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими як каолінова та бентонітова глина, та i) змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію, та їх сумішами. У випадку капсул, таблеток та пілюль, лікарська форма може також включати буферні агенти. Тверді композиції схожого типу також можуть бути використані як наповнювачі у м'яких та твердих наповнюваних желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи тощо.

Таблетки, драже, капсули, пілюлі та гранули можуть бути виготовлені з покриттями та оболонками, такими як ентросолубільні покриття та інші покриття, добре відомі фахівцям у складанні фармацевтичних композицій. Вони можуть необов'язково містити агенти, що надають непрозорості, і також можуть бути композиціями, які вивільняють активний інгредієнт(и), лише або переважно, у певній частині шлункового тракту, необов'язково, із затримкою. Приклади матричних композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та воски.

Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані як наповнювачі у м'яких та твердих наповнюваних желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи.

Композиції для місцевого або трансдермального введення включають рідкі мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, лікарські форми для інгаляції або пластири. APPL змішують з ексципієнтом та будь-якими потрібними консервантами або буферами, що

можуть бути необхідними. Офтальмологічні композиції, краплі для ушей та очні краплі також вважаються такими, що входять до обсягу даного винаходу.

Рідкі мазі, пасти, креми та гелі можуть містити, на додаток до APPL, ексципієнти, такі як тваринні та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, целюлозні похідні, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнекислоту, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та спреї можуть містити, на додаток до APPL, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнекислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеланти, такі як хлорфторвуглеводні.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу забезпечення контрольованої доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми можуть бути виготовлені шляхом розчинення або диспергування мікрочастинок або наночастинок у придатному середовищі. Підсилювачі поглинання також можуть бути використані для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість можна контролювати або за допомогою мембрани для регулювання швидкості або шляхом диспергування частинок у полімерній матриці або гелі.

Агенти

Агенти для доставки за допомогою систем, описаних в даному документі, можуть бути терапевтичними, діагностичними або профілактичними агентами. Будь-яка хімічна сполука, що має бути введена суб'єкту, може бути доставлена з використанням комплексів, пікочастинок, наночастинок, мікрочастинок, міцел або ліпосом, описаних в даному документі. Агент може бути органічною молекулою (наприклад, терапевтичним агентом, лікарським засобом), неорганічною молекулою, нуклеїновою кислотою, білком, амінокислотою, пептидом, поліпептидом, полінуклеотидом, націлюючим агентом, ізотопно міченою органічною або неорганічною молекулою, вакциною, імунологічним агентом і т.д.

В певних варіантах втілення, агенти є органічними молекулами з фармацевтичною активністю, наприклад, лікарським засобом. В певних варіантах втілення, лікарський засіб є антибіотиком, антивірусним агентом, анестетиком, стероїдним агентом, протизапальним агентом, протипухлинним агентом, антираковим агентом, антигеном, вакциною, антитілом, протизастійним засобом, гіпотензивним засобом, седативним засобом, протизаплідним агентом, гестагенним агентом, антихолінергічним засобом, анальгетиком, антидепресантом, артипсихотичним засобом, β -адреноблокатором, діуретиком, серцево-судинним активним агентом, вазоактивним агентом, нестероїдним протизапальним агентом, харчовим агентом і т.д.

В певних варіантах втілення даного винаходу, агент, що має бути доставлений, може бути сумішшю агентів.

Діагностичні агенти включають гази; метали; комерційно доступні агенти для візуалізації, використовувані у позитрон-емісійній томографії (PET), комп'ютерній томографії (CAT), однофотонній емісійній комп'ютерній томографії, рентгені, флуороскопії та магнітно-резонансній візуалізації (MRI); та контрастні агенти. Приклади придатних матеріалів для застосування як контрастні агенти у MRI включають хелати гадолінію, а також заліза, марганцю, міді та хрому. Приклади матеріалів, придатних для CAT та рентгенографії, включають матеріали на основі йоду.

Терапевтичні та профілактичні агенти включають, без обмеження, антибіотики, харчові домішки та вакцини. Вакцини можуть включати виділені білки або пептиди, інактивовані організми та віруси, вбиті організми та віруси, генетично змінені організми або віруси та клітинні екстракти. Терапевтичні та профілактичні агенти можуть бути скомбіновані з інтерлейкінами, інтерфероном, цитокінами та ад'ювантами, такими холероген, галун, ад'ювант Фрейнда і т.д. Профілактичні агенти включають антигени, такі бактеріальні організми, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Camphylobacter jejuni* тощо; антигени таких вірусів, як віруси віспи, грипу А та В, респіраторного синцитіального вірусу, парогрипу, кору, ВІЛ, вітряної віспи, простого герпесу 1 та 2, цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, ротавірус, риновірус, аденовірус, папіломавірус, поліовірус, епідемічного паротиту, сказу, корової краснухи, коксакі-віруси, кінського енцефаліту, японського енцефаліту, жовтої лихоманки, лихоманки долини Ріфт, гепатиту А, В, С, D та Е тощо; антигени грибкових, найпростіших та паразитичних організмів, таких як *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia*

trachomatis, Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, Entamoeba histolytica, Toxoplasma gondii, Trichomonas vaginalis, Schistosoma mansoni тощо. Ці антигени можуть мати форму цільних вбитих організмів, пептидів, білків, глікобілків, вуглеводів або їх комбінацій.

Націлюючі агенти

Оскільки часто бажано забезпечити цільову доставку до конкретної клітини, колекції клітин або тканини, APPL та комплекси, ліпосоми, міцели, мікрочастинки, пікочастинки та наночастинки, одержані з них, можуть бути модифіковані з метою включення націлюючих агентів або націлюючих ділянок. Наприклад, скелет APPL може включати націлюючу ділянку. різноманітні агенти або ділянки, які забезпечують націлювання на конкретні клітини, відомі фахівцям. Див., наприклад, Cotten et al., Methods Enzym. 217:618, 1993. Націлюючі агенти можуть бути включені у частинку в цілому або можуть перебувати лише на поверхні. Націлюючий агент може бути білком, пептидом, вуглеводом, глікопротеїном, ліпідом, малою молекулою, нуклеїновими кислотами і т.д. Націлюючий агент може бути використаний для націлювання на конкретні клітини або тканини, або може бути використаний для сприяння ендоситозу або фагоцитозу частинки. Приклади націлюючих агентів включають, без обмеження, антитіла, фрагменти антитіл, ліпопротеїни низької густини (LDL), трансферин, асіалоглікопротеїни (asialycoproteins), оболонковий білок gp120 вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), вуглеводи, ліганди рецепторів, сіалову кислоту, аптамери і т.д. Якщо націлюючий агент розподілений в об'ємі частинки, націлюючий агент може бути включений в суміш, яка використовується для утворення частинки. Якщо націлюючий агент перебуває лише на поверхні, націлюючий агент може бути асоційований (а саме, за допомогою ковалентних, гідрофобних, водневих, вандерваальсових або інших взаємодій) з утворюваними частинками з використанням стандартних хімічних методик.

Полінуклеотидні комплекси

Даний винахід передбачає APPL, які є особливо корисними для введення полінуклеотидів. Наприклад, APPL включає вторинні або третинні аміни і, хоча ці аміни є ускладненими, вони є здатними до нековалентної взаємодії з полінуклеотидом (наприклад, ДНК, РНК, синтетичні аналоги ДНК та/або РНК, гібриди (hybrids) ДНК/РНК і т.д.). Полінуклеотиди або їх похідні вводять в контакт з APPL в умовах, придатних для утворення нековалентного комплексу полінуклеотид/APPL. Вважається, що взаємодія APPL з полінуклеотидом принаймні частково запобігає деградації полінуклеотиду. В результаті нейтралізації заряду основного ланцюга полінуклеотиду, нейтральний або слабо позитивно-заряджений комплекс буде також здатним легше проходити через гідрофобні мембрани (наприклад, цитоплазматичні, лізосомальні, ендосомальні, ядерні) клітини. В певних варіантах втілення, комплекс має слабкий позитивний заряд. В певних варіантах втілення, комплекс має позитивний ζ -потенціал. В певних варіантах втілення, ζ -потенціал має величину в діапазоні від 0 до +30.

В одному аспекті, передбачається спосіб доставки полінуклеотиду до біологічної клітини, який включає забезпечення композиції, що містить APPL або їх солі та полінуклеотид; і експонування композицією біологічної клітини в умовах, достатніх для сприяння доставці полінуклеотиду усередину біологічної клітини; де APPL є амінокислотою, лінійним чи циклічним пептидом або лінійним чи циклічним поліпептидом або їх структурним ізомером, де аміно або амідна група APPL кон'югована з групою формули (i), (ii) або (iii). В певних варіантах втілення, спосіб є способом *in vivo*. В певних варіантах втілення, спосіб є способом *in vitro*.

APPL може бути принаймні частково забезпеченим у вигляді солі (наприклад, є протонуваним) для утворення комплексу з негативно зарядженим полінуклеотидом. В певних варіантах втілення, комплекс полінуклеотид/APPL утворює частинки, придатні для доставки полінуклеотидів до клітин. В певних варіантах втілення, декілька APPL можуть бути асоційовані з полінуклеотидною молекулою. Наприклад, комплекс може включати 1-100 APPL, 1-1000 APPL, 10-1000 APPL або 100-10000 APPL, асоційованих з полінуклеотидною молекулою.

Було продемонстровано, що збільшення співвідношення азот:фосфат позитивно впливає на доставку генетичного матеріалу шляхом посилення зв'язування нуклеїнової кислоти та негативно впливає на доставку внаслідок підвищення токсичності. Див., наприклад, Incani et al., Soft Matter (2010) 6:2124-2138. В певних варіантах втілення, співвідношення азот:фосфат (тобто, співвідношення між аміногрупами, присутніми у APPL, та фосфатними групами, присутніми у полінуклеотиді) становить від приблизно 10:1 до приблизно 50:1, включно. В певних варіантах втілення, співвідношення азот:фосфат становить від приблизно 10:1 до приблизно 45:1, від приблизно 15:1 до приблизно 45:1, або від приблизно 20:1 до приблизно 40:1, включно. В певних варіантах втілення, масове співвідношення APPL:полінуклеотид становить від приблизно 10:1 до приблизно 20:1, включно. В певних варіантах втілення, масове співвідношення APPL:полінуклеотид становить приблизно 15:1. В певних варіантах втілення,

молярне співвідношення APPL:полінуклеотид становить від приблизно 10:1 до приблизно 400:1, включно. В певних варіантах втілення, молярне співвідношення APPL:полінуклеотид становить від приблизно 10:1 до приблизно 350:1, від приблизно 15:1 до приблизно 300:1, або від приблизно 20:1 до приблизно 250:1, включно.

В певних варіантах втілення, комплекс може утворювати частинку. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні 10-500 мікрометрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні 10-1200 мікрометрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні 50-150 мікрометрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні 10-500 нм, в певних варіантах втілення діаметр частинок має значення в діапазоні 10-1200 нм, і в певних варіантах втілення - 50-150 нм. Частинки можуть бути асоційовані з націлюючим агентом, як описано нижче. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні 10-500 пм, в певних варіантах втілення діаметр частинок має значення в діапазоні 10-1200 пм, і в певних варіантах втілення – в діапазоні 50-150 пм. Частинки можуть бути асоційовані з націлюючим агентом, як описано нижче. Архітектура плівки є точно визначеною і може контролюватися з точністю до 1 нм в діапазоні значень від 1 до 150000 нм та з точно визначеним її молекулярним складом.

Полінуклеотид може утворювати комплекс, бути інкапсульованим APPL, або бути включеним в композицію, що містить APPL. Полінуклеотид може бути будь-якою нуклеїною кислотою, включаючи, без обмеження, РНК та ДНК. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є ДНК. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є РНК. В певних варіантах втілення, після доставки РНК у клітину, РНК є здатною перешкоджати експресії специфічного гена у біологічній клітині.

В певних варіантах втілення, полінуклеотид є РНК, яка здійснює РНК-інтерференцію (РНКі). Явище РНКі обговорюється більш детально, наприклад, у таких посиланнях: Elbashir et al., 2001, *Genes Dev.*, 15:188; Fire et al., 1998, *Nature*, 391:806; Tabara et al., 1999, *Cell*, 99:123; Hammond et al., *Nature*, 2000, 404:293; Zamore et al., 2000, *Cell*, 101:25; Chakraborty, 2007, *Curr. Drug Targets*, 8:469; i Morris and Rossi, 2006, *Gene Ther.*, 13:553. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є длРНК (дволанцюговою РНК). В певних варіантах втілення, полінуклеотид є міРНК (малою інтерферующею РНК). В певних варіантах втілення, полінуклеотид є кшРНК (короткою шпильковою РНК). В певних варіантах втілення, полінуклеотид є мікроРНК (мікро-РНК). Мікро-РНК (мікроРНК) геномно кодуються некодуючими РНК з довжиною приблизно 21-23 нуклеотидів, які допомагають регулювати генну експресію, зокрема, під час росту. Див., наприклад, Bartel, 2004, *Cell*, 116:281; Novina and Sharp, 2004, *Nature*, 430:161; та патентну заявку США 2005/0059005; огляд також наведений у Wang and Li, 2007, *Front. Biosci.*, 12:3975; та Zhao, 2007, *Trends Biochem. Sci.*, 32:189. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є антисмисловою РНК.

В певних варіантах втілення, полінуклеотид може бути забезпечений як антисмисловий агент або інтерферуєча РНК (РНКі). Див., наприклад, Fire et al., *Nature* 391:806-811, 1998. Антисмислова терапія має включати, наприклад, введення або *in situ* забезпечення одно- або дволанцюгових олігонуклеотидів або їх похідних, які специфічно гібридизуються, наприклад, зв'язуються, в умовах клітини, з клітинною мРНК та/або геномною ДНК або їх мутантами, інгібуючи у такий спосіб експресію кодованого білка, наприклад, шляхом інгібування транскрипції та/або трансляції. Див., наприклад, Crooke "Molecular mechanisms of action of antisense drugs" *Biochim. Biophys. Acta* 1489(1):31-44, 1999; Crooke "Evaluating the mechanism of action of antiproliferative antisense drugs" *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 10(2):123-126, обговорення 127, 2000; *Methods in Enzymology* vols. 313-314, 1999. Зв'язування може бути звичайною комплементарністю пар основ, або, наприклад, у випадку зв'язування з дуплексами ДНК – шляхом специфічних взаємодій у великій борозенці подвійної спіралі (тобто, утворення потрібної спіралі). Див., наприклад, Chan et al., *J. Mol. Med.* 75(4):267-282, 1997.

У деяких варіантах втілення, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК, антисмислова РНК та/або РНКі можуть бути сконструйовані та/або спрогнозовані за допомогою одного чи декількох з великої кількості існуючих алгоритмів. Як лише деякі з прикладів, такі джерела можуть бути використані для конструювання та/або прогнозування полінуклеотидів: алгоритми, наведені у Alnylum Online, Dharmacon Online, OligoEngine Online, Molecula Online, Ambion Online, BioPredsi Online, RNAi Web Online, Chang Bioscience Online, Invitrogen Online, LentiWeb Online, GenScript Online, Protocol Online; Reynolds et al., 2004, *Nat. Biotechnol.*, 22:326; Naito et al., 2006, *Nucleic Acids Res.*, 34:W448; Li et al., 2007, *RNA*, 13:1765; Yiu et al., 2005, *Bioinformatics*, 21:144; та Jia et al., 2006, *BMC Bioinformatics*, 7: 271.

Полінуклеотиди можуть мати будь-який розмір або послідовність і вони можуть бути одно- або дволанцюговими. В певних варіантах втілення, полінуклеотид має довжину більш ніж 100

пар основ. В певних варіантах втілення, полінуклеотид має довжину більш ніж 1000 пар основ та може мати довжину більш ніж 10000 пар основ. Полінуклеотид є необов'язково очищеним та по суті чистим. В певних варіантах втілення, полінуклеотид має чистоту більш ніж 50 %, в певних варіантах втілення - більш ніж 75 %, і в певних варіантах втілення - більш ніж 95 %.

5 Полінуклеотид може бути одержаний будь-якими способами, відомими фахівцям. В певних варіантах втілення, полінуклеотид є штучно сконструйованим з використанням рекомбінантних методів. Див., наприклад, Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999); *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989). Полінуклеотид також може бути

10 одержаний з природних джерел та очищений від забруднюючих компонентів, нормально присутніх у природі. Полінуклеотид також може бути хімічно синтезований у лабораторії. В певних варіантах втілення, полінуклеотид синтезований з використанням стандартної твердофазової хімії.

Полінуклеотид може бути модифікований хімічними або біологічними методами. В певних

15 варіантах втілення, такі модифікації приводять до підвищеної стабільності полінуклеотиду. Модифікації включають метилування, фосфорилювання, кепування і т.д.

Похідні полінуклеотидів також можуть бути використані в даному винаході. Ці похідні включають модифікації основ, цукрів та/або фосфатних зв'язків полінуклеотиду. Модифіковані основи включають, без обмеження, ті, що входять до таких нуклеозидних аналогів: 2-аміноаденозин, 2-тіотимідин, інозин, піролопиримідин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C5-бромуриндин, C5-фторуридин, C5-йодуридин, C5-пропінілуридин, C5-пропінілцитидин, C5-метилцитидин, 7-деазааденозин, 7-деазагуанозин, 8-оксааденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанін та 2-тіоцитидин. Модифіковані цукри включають, без обмеження, 2'-фторрибозу, рибозу, 2'-дезоксирибозу, 3'-азидо-2",3'-дидезоксирибозу, 2",3'-дидезоксирибозу, арабінозу (2'-епімер рибози), ациклічні цукри та гексози. Нуклеозиди можуть бути з'єднані зв'язками, відмінними від фосфодієфірних зв'язків, присутніх в природних ДНК та РНК. Модифіковані зв'язки включають, без обмеження, фосфоротіоатні та 5'-N-фосфорамідитні зв'язки. Комбінації різних модифікацій можуть бути використані в одному полінуклеотиді. Такі модифіковані

20 полінуклеотиди можуть бути одержані будь-якими засобами, відомими фахівцям; однак, як зрозуміло кваліфікованим фахівцям в цій галузі техніки, модифіковані полінуклеотиди можуть бути одержані з використанням хімічного синтезу *in vitro*.

Полінуклеотиди для доставки можуть мати будь-яку форму. Наприклад, полінуклеотид може бути кільцевою плазмідною, лінійною плазмідною, космідною, вірусним геномом, модифікованим вірусним геномом, штучною хромосомою і т.д.

Полінуклеотид може мати будь-яку послідовність. В певних варіантах втілення, полінуклеотид кодує білок або пептид. Кодовані білки можуть бути ферментами, структурними білками, рецепторами, розчинними рецепторами, іонними каналами, фармацевтично активними білками, цитокінами, інтерлейкінами, антитілами, фрагментами антитіл, антигенами, факторами коагуляції, альбуміном, факторами росту, гормонами, інсуліном і т.д. Полінуклеотид може також

35 включати регуляторні ділянки для контролю експресії гена. Ці регуляторні ділянки можуть включати, без обмеження, промотори, енхансерні елементи, репресорні елементи, ТАТА-бокс, рибосомальні сайти зв'язування, стоп-сайти транскрипції і т.д. В певних варіантах втілення, полінуклеотид не повинен кодувати білок. Наприклад, полінуклеотид може бути використаний для виправлення помилки в геномі клітини, яку піддають трансфекції.

В певних варіантах втілення, полінуклеотид, що має бути доставлений, включає послідовність, яка кодує пептид або білок антигену. Наночастинки, що містять такі полінуклеотиди, можуть бути доставлені особі для індукції імунологічної відповіді, достатньої для зниження можливості подальшої інфекції та/чи послаблення симптомів, асоційованих з такою інфекцією. Полінуклеотид таких вакцин може бути скомбінований з інтерлейкінами,

40 інтерфероном, цитокінами та ад'ювантами, такими як холероген, галун, ад'ювант Фрейнда і т.д. Відома велика кількість сполук-ад'ювантів; корисна збірка багатьох таких сполук підготовлена Національними інститутами охорони здоров'я США (National Institutes of Health). Див., наприклад, Allison Dev. Biol. Stand. 92:3-11, 1998; Unkeless et al., Annu. Rev. Immunol. 6:251-281, 1998; та Phillips et al., Vaccine 10:151-158, 1992.

Антигенний білок або пептиди, кодовані полінуклеотидом, можуть бути одержані з таких бактеріальних організмів, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*,

50 *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio*

cholerae, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Treponema pallidum, Leptospirillum interrogans, Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni тощо; з таких вірусів, як вірус віспи, грипу А та В, респіраторний синцитіальний вірус, парагрипу, кору, ВІЛ, вітряної віспи, простого герпесу 1 та 2, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, ротавірус, риновірус, аденовірус, папіломавірус, поліовірус, епідемічного паротиту, сказу, корової краснухи, коксакі-віруси, кінського енцефаліту, японського енцефаліту, жовтої лихоманки, лихоманки долини Ріфт, гепатиту А, В, С, D та Е тощо; та з таких грибкових, найпростіших та паразитичних організмів, як Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Candida albicans, Candida tropicalis, Nocardia asteroides, Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydial psittaci, Chlamydial trachomatis, Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, Entamoeba histolytica, Toxoplasma gondii, Trichomonas vaginalis, Schistosoma mansoni тощо.

Частинки

Даний винахід також передбачає APPL, придатні для застосування як пристрій для доставки. APPL мають декілька властивостей, що роблять їх особливо придатними для доставки, включаючи: 1) здатність APPL утворювати комплекси та "захистити" лабільні агенти; 2) здатність буферизувати величину рН в ендосомі; 3) здатність діяти як "протонна губка" та спричинювати ендосомоліз; та 4) здатність нейтралізувати заряд негативно заряджених агентів.

В певних варіантах втілення, APPL використовується для утворення частинок, що містять агент, який має бути доставлений. APPL може бути використані для інкапсуляції агентів, включаючи, без обмеження, органічні молекули (наприклад, холестерин, лікарські засоби), неорганічні молекули, нуклеїнові кислоти, білки, пептиди, полінуклеотиди, націлюючі агенти, ізотопно мічені органічні або неорганічні молекули, вакцини, імунологічні агенти і т.д. Інші типові приклади агентів описані більш детально в даному документі. Такі частинки можуть включати інші матеріали, такі як полімери (наприклад, синтетичні полімери (наприклад, ПЕГ, PLGA (полілактид-ко-гліколід)), природні полімери (наприклад, фосфоліпіди)). В певних варіантах втілення, APPL змішують з одним чи декількома агентами (наприклад, холестерин) та/або одним чи декількома іншими матеріалами (наприклад, полімери).

В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 мікрметра до 1000 мікрметрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 мікрметра до 100 мікрметрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 мікрметра до 10 мікрметрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 10 мікрметрів до 100 мікрметрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 100 мікрметрів до 1000 мікрметрів. В певних варіантах втілення, частинки мають розмір в діапазоні 1-5 мікрметрів. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 нм до 1000 нм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 нм до 100 нм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 нм до 10 нм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 10 нм до 100 нм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 100 нм до 1000 нм. В певних варіантах втілення, частинки мають розмір в діапазоні 1-5 нм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 пм до 1000 пм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 пм до 100 пм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 1 пм до 10 пм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 10 пм до 100 пм. В певних варіантах втілення, діаметр частинок має значення в діапазоні від 100 пм до 1000 пм. В певних варіантах втілення, частинки мають розмір в діапазоні 1-5 пм.

Частинки можуть бути одержані з використанням будь-якого способу, відомого в даній галузі техніки. Вони включають, без обмеження, розпилювальне сушіння, випаровування розчинника одинарної та подвійної емульсії, екстракцію розчинником, розділення фаз, просту та комплексну коацервацію та інші способи, добре відомі рядовим фахівцям в цій галузі техніки. В певних варіантах втілення, способами одержання частинок є процес подвійної емульсії та розпилювальне сушіння. Умови, використовувані при одержанні частинок, можуть бути змінені для одержання частинок з бажаним розміром або властивостями (наприклад, гідрофобністю, гідрофільністю, зовнішньою морфологією, "клейкістю", формою і т.д.). Спосіб одержання частинок та використовувані умови (наприклад, розчинник, температура, концентрація, швидкість повітряного потоку і т.д.) можуть також залежати від агента, який інкапсулюють, та/або композиції матриці.

Способи, розроблені для виготовлення частинок для доставки інкапсульованих агентів, описані в літературі. Див., наприклад, Doubrow, M., Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy", CRC Press, Boca Raton, 1992; Matiwitz and Langer, J. Controlled

Release 5:13-22, 1987; Matiwitz et al., *Reactive Polymers* 6:275-283, 1987; Matiwitz et al., *J. Appl. Polymer Sci.* 35:755-774, 1988.

Якщо частинки, одержані будь-якими з вищеописаних способів, мають розміри в діапазоні, що виходить за межі бажаного, частинки можуть бути класифіковані, наприклад, з використанням сита. Частинка також може мати покриття. В певних варіантах втілення, частинки покривають націлюючим агентом. В інших варіантах втілення, частинки покривають з метою забезпечення бажаних поверхневих властивостей (наприклад, певного заряду).

Міцели та ліпосоми

Даний винахід додатково передбачає використання APPL для одержання міцел або ліпосом. Будь-який агент може бути додатково включений в міцелу або ліпосому. Міцели та ліпосоми є особливо корисними для доставки гідрофобних агентів, таких як гідрофобні малі молекули. Якщо міцела або ліпосома утворює комплекс з (наприклад, інкапсулює або утворює покриття) полінуклеотидом, він також називається "ліпоплекс". Багато методик одержання міцел та ліпосом відомо фахівцям, і будь-який такий спосіб може бути використаний з APPL для одержання міцел та ліпосом.

В певних варіантах втілення, ліпосоми утворюють шляхом спонтанного складання. В інших варіантах втілення, ліпосоми утворюються, коли тонкі ліпідні плівки або ліпідні осади гідратують і стопки ліпідних кристалічних бішарів переходять у рідкий стан та набухають. Гідратовані ліпідні листи відокремлюються під час перемішування та згортаються з утворенням великих багатощарових везикул (LMV). Це запобігає взаємодії води з вуглеводневим ядром бішарів на краях. Після утворення таких частинок, зменшення розміру частинок може бути здійснене шляхом прикладання звукової енергії (озвучення) або механічної енергії (екструзія). Див., наприклад, Walde, P. "Preparation of Vesicles (Liposomes)" у: *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*; Nalwa, H.S. Ed. American Scientific Publishers: Los Angeles, 2004; Vol. 9, pp. 43-79; Szoka et al., "Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)" *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467-508, 1980; які усі включені до даного документа. Одержання ліпосом передбачає одержання APPL для гідратації, гідратацію APPL при перемішуванні та зміну розміру везикул для досягнення гомогенного розподілу ліпосом. APPL спочатку розчиняють в органічному розчиннику для одержання гомогенної суміші APPL. Розчинник потім видаляють з утворенням плівки на основі полімеру (polymer-derived). Цю полімерну плівку ретельно висушують для видалення залишкового органічного розчинника шляхом приєднання флакона або колби до вакуумної помпи на ніч. Гідратацію полімерної плівки здійснюють шляхом додавання водного середовища та перемішування суміші. Руйнування суспензії LMV з використанням звукової енергії типово дає малі одношарові везикули (SUV) з діаметрами в діапазоні значень 15-50 нм. Ліпідна екструзія є методикою, у якій суспензію ліпиду/полімеру примусово пропускають через полікарбонатний фільтр з визначеним розміром пор для одержання частинок, що мають діаметр, близький до розміру пор використовуваного фільтра. Екструзія через фільтри з порами 100 нм типово дає великі одношарові везикули на основі полімеру (LUV) із середнім діаметром 120-140 нм. В певних варіантах втілення, кількість APPL в ліпосомі перебуває в діапазоні 30-80 % мол., в певних варіантах втілення - 40-70 % мол., і в певних варіантах втілення - 60-70 % мол. В певних варіантах втілення, використовуваний APPL додатково утворює комплекси з агентом, таким як ДНК та РНК. В таких варіантах втілення, ліпосома використовується для доставки полінуклеотидів.

Перелічені далі наукові статті описують інші способи одержання ліпосом та міцел: Narang et al., "Cationic Lipids with Increased DNA Binding Affinity for Nonviral Gene Transfer in Dividing and Nondividing Cells" *Bioconjugate Chem.* 16:156-68, 2005; Hofland et al., "Formation of stable cationic lipid/DNA complexes for gene transfer" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7305-7309, July 1996; Byk et al., "Synthesis, Activity and Structure-Activity Relationship Studies of Novel Cationic Lipids for DNA Transfer" *J. Med. Chem.* 41(2):224-235, 1998; Wu et al., "Cationic lipid Polymerization as a Novel Approach for Constructing New DNA Delivery Agents" *Bioconjugate Chem.* 12:251-57, 2001; Lukyanov et al., "Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs" *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:1273-1289, 2004; Tranchant et al., "Physicochemical optimisation of plasmid delivery by cationic lipids" *J. Gene Med.* 6:S24-S35, 2004; van Balen et al., "Liposome/Water Lipophilicity: Methods, Information Content and Pharmaceutical Application" *Medicinal Research Rev.* 24(3):299-324, 2004.

Способи лікування

За оцінками, більше 10000 людських хвороб спричинені генетичними розладами, які є аномаліями у генах або хромосомах. Див., наприклад, McClellan, J. and M.C. King, *Genetic heterogeneity in human disease*. *Cell.* 141(2): p.210-7; Leachman, S.A., et al., *Therapeutic siRNAs for dominant genetic skin disorders including pachyonychia congenita*. *J Dermatol Sci*, 2008. 51(3): p.

151-7. Багато з цих хвороб є смертельними, такими як рак, тяжка гіперхолестеринемія та сімейна амілоїдотична полінейропатія. Див., наприклад, Frank-Kamenetsky, M., et al., Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(33): p. 11915-20; Coelho, T., Familial amyloid polyneuropathy: New developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol*, 1996. 9(5): p. 355-9.

3 моменту відкриття пригнічення генної експресії шляхом РНК-інтерференції (РНКі) Fire and Mello (Fire, A., et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998. 391(6669): p. 806-11), значні зусилля були спрямовані на розробку терапевтичного застосування РНКі у людей. Див., наприклад, Davis, M.E., The first targeted delivery of siRNA in humans via a self-assembling, cyclodextrin polymer-based nanoparticle: from concept to clinic. *Mol Pharm*, 2009. 6(3): p. 659-68; Whitehead, K.A., R. Langer and D.G. Anderson, Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2009. 8(2): p.129-138; Tan, S.J., et al., Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery. *Small*. 7(7): p.841-56; Castanotto, D. та J.J. Rossi, The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*, 2009. 457(7228): p.426-33; Chen, Y. and L. Huang, Tumor-targeted delivery of siRNA by non-viral vector: safe and effective cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. 5(12): p. 1301-11; Weinstein, S. and D. Peer, RNAi nanomedicines: challenges and opportunities within the immune system. *Nanotechnology*. 21(23): p. 232001; Fenske, D.B. and P.R. Cullis, Liposomal nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. 5(1): p. 25-44; та Tiel, K.W. and P.H. Giangrande, Therapeutic application of DNA and RNA aptamers. *Oligonucleotides*, 2009. 19(3): p. 209-22. Зараз проводиться чи вже завершені більше 20 клінічних випробувань з використанням терапевтичних засобів на основі міРНК, які продемонстрували обнадійливі результати у лікуванні різних хвороб. Див., наприклад, Burnett, J.C., J.J. Rossi and K. Tiemann, Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials. *Biotechnol J*. 6(9): p. 1130-46. Однак, ефективна та безпечна доставка міРНК залишається ключовою проблемою у розробці терапевтичних засобів на основі міРНК. Див., наприклад, Juliano, R., et al., Biological barriers to therapy with antisense and siRNA oligonucleotides. *Mol Pharm*, 2009. 6(3): p. 686-95.

Таким чином, в іншому аспекті, передбачаються способи використання APPL, наприклад, у лікуванні хвороби, розладу або стану, на які хворіє суб'єкт. Передбачається, що APPL будуть корисними для лікування різноманітних хвороб, розладів або станів, особливо, система для доставки агентів, придатних для лікування даної конкретної хвороби, розладу або стану. "Хвороба", "розлад" та "стан" використовуються в даному документі взаємозамінно. В певних варіантах втілення, хвороба, розлад або стан, на які хворіє суб'єкт, спричинені аномалією гена або хромосоми суб'єкта.

Наприклад, в одному варіанті втілення, передбачається спосіб лікування хвороби, розладу або стану, на які хворіє суб'єкт, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості композиції, що містить APPL або їх солі. Типові приклади передбачуваних хвороб, розладів або станів включають, без обмеження, проліферативні розлади, запальні розлади, аутоімунні розлади, больові стани, хвороби печінки та амілоїдні нейропатії.

У використовуваному в даному документі значенні, "активний інгредієнт" є будь-яким агентом, що викликає бажану біологічну відповідь. Наприклад, APPL може бути активним інгредієнтом в композиції. Інші агенти, наприклад, терапевтичні агенти, як описано в даному документі, також можуть бути класифіковані як активний інгредієнт. В певних варіантах втілення, композиція додатково включає, на додаток до APPL, терапевтичний агент, придатний для лікування хвороби, розладу або стану. В певних варіантах втілення, APPL інкапсулює інший (терапевтичний) агент. В певних варіантах втілення, APPL та інший (терапевтичний) агент утворюють частинку (наприклад, наночастинку, мікрочастинку, міцелу, ліпосому, ліпоплекс).

В певних варіантах втілення, стан є проліферативним розладом і, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає протираковий агент. Типові приклади проліферативних хвороб включають, без обмеження, пухлини, доброякісні (benign) неоплазми, предзлоякісні неоплазми (преінвазивний рак) та злоякісні неоплазми (раки).

Типові приклади раків включають, без обмеження, невриному слухового нерва, аденокарциному, рак надниркової залози, анальний рак, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркома, лімфангіоендотеліосаркома, гемангіосаркома), рак апендикса, доброякісну моноклональну гаммапатію, біліарний рак (наприклад, холангіокарцинома), рак сечового міхура, рак грудей (наприклад, аденокарцинома молочної залози, папілярна карцинома молочної залози, рак молочної залози, медулярна карцинома молочної залози), рак мозку (наприклад, менінгіома; гліома, наприклад, астроцитом, олігодендрогліома; медулобластома), рак бронхів, карциноїдну пухлину, рак шийки матки (наприклад, цервікальна аденокарцинома), хоріокарциному, хордому, краніофарингіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки,

ректальний рак, колоректальна аденокарцинома), епітеліальну карциному, епендидому, ендотеліосаркому (наприклад, саркома Капоші, ідіопатична множинна геморагічна саркома), ендометріальний рак (наприклад, рак матки, саркома матки), езофагеальний рак (наприклад, аденокарцинома стравоходу, аденокарцинома Баррета), саркому Юїнга, рак ока (наприклад, інтраокулярна меланома, ретинобластома), сімейну гіпереозинофілію, рак жовчного міхура, шлунковий рак (наприклад, аденокарцинома шлунка), шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST), рак голови та шиї (наприклад, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, оральний рак (наприклад, плоскоклітинна карцинома порожнини рота (OSCC), рак горла (наприклад, рак гортані, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)), гематопоеитичні раки (наприклад, лейкоз, такий як гострий лімфолейкоз (ALL) (наприклад, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL), гострий мієлоцитарний лейкоз (AML) (наприклад, В-клітинний AML, Т-клітинний AML), хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML) (наприклад, В-клітинний CML, Т-клітинний CML) та хронічний лімфолейкоз (CLL) (наприклад, В-клітинний CLL, Т-клітинний CLL); лімфому, така як лімфому Ходжкіна (HL) (наприклад, В-клітинна HL, Т-клітинна HL) та неходжкінську лімфому (NHL) (наприклад, В-клітинна NHL, така як дифузна великоклітинна лімфома (DLCL) (наприклад, дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL)), фолікулярну лімфому, хронічний лімфолейкоз/лімфому з дрібних лімфоцитів (CLL/SLL), лімфому з клітин мантії зони (MCL), В-клітинні лімфоми з клітин маргінальної зони (наприклад, лімфоми слизова-асоційованої лімфоїдної тканини (MALT), вузликова В-клітинна лімфома маргінальної зони, В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки), первинну медіастинальну В-клітинну лімфому, лімфому Беркитта, лімфоплазмацитарну лімфому (тобто, "макроглобулінемія Вальденстрема"), волосяноклітинний лейкоз (HCL), імуобластичну великоклітинну лімфому, В-лімфобластну лімфому з клітин-попередників та первинну лімфому центральної нервової системи (CNS); та Т-клітинну NHL, таку як Т-лімфобластна лімфома/лейкоз з клітин-попередників, периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL) (наприклад, Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL) (наприклад, грибоподібний мікоз, синдром Сезарі), ангіоімуобластна Т-клітинна лімфома, екстранодальна Т-клітинна лімфома з природних клітин-вбивць, Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу, підшкірна панікулітоподібна Т-клітинна лімфома, анапластична великоклітинна лімфома); суміш одного чи декількох лейкозів/лімфом, описаних вище; та множинну мієлому (MM)), хворобу важких ланцюгів (наприклад, хвороба альфа-ланцюга, хвороба гамма-ланцюга, хвороба мю-ланцюга), гемангіобластоми, запальні міофібробластні пухлини, імуоцитарний амілоїдоз, рак нирки (наприклад, нефробластома або пухлина Вільмса, нирково-клітинна карцинома), рак печінки (наприклад, гепатоклітинний рак (HCC), злоякісна гепатома), рак легені (наприклад, бронхогенна карцинома, дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легені (NSCLC), аденокарцинома легені), лейоміосаркому (LMS), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), мієлодиспластичний синдром (MDS), мезотеліому, мієлопроліферативний розлад (MPD) (наприклад, справжня поліцитемія (PV), есенціальний тромбоз (ET), ідіопатичну мієлоїдну метаплазію (AMM) чи мієлофіброз (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіпереозинофільний синдром (HES)), нейробластоми, нейрофіброми (наприклад, нейрофібромітоз (NF) типу 1 або типу 2, шванноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатична нейроендокринна пухлина (GEP-NET), карциноїдна пухлина), остеосаркому, рак яєчника (наприклад, цистаденокарцинома, ембріональна карцинома яєчника, аденокарцинома яєчника), папілярну аденокарциному, панкреатичний рак (наприклад, панкреатична аденокарцинома, інтрадуктальний папілярний слизовітвірний неоплазм (IPMN), інсуломи), рак пеніса (наприклад, хвороба Педжета пеніса та мошонки), пінеалому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT), рак простати (наприклад, аденокарцинома простати), ректальний рак, рабдіоміосаркому, рак слинної залози, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинна карцинома (SCC), кератоакантома (KA), меланома, базальноклітинна карцинома (BCC)), рак малої кишки (наприклад, рак апендикса), саркому м'яких тканин (наприклад, злоякісна фіброзна гістіоцитома (MFH), ліпосаркома, злоякісна периферична пухлина периневрія (MPNST), хондросаркома, фібросаркома, міксосаркома), карциному сальної залози, карциному потової залози, синовіому, тестикулярний рак (наприклад, семінома, тестикулярна ембріональна карцинома), рак щитоподібної залози (наприклад, папілярна карцинома щитоподібної залози, папілярна тиреоїдна карцинома (PTC), медулярний тиреоїдний рак), рак уретри, вагінальний рак та вульварний рак (наприклад, хвороба Педжета вульви).

Протиракові агенти охоплюють біотерапевтичні протиракові агенти, а також хіміотерапевтичні агенти.

Типові приклади біотерапевтичних протиракових агентів включають, без обмеження, інтерферони, цитокіни (наприклад, фактор некрозу пухлини, інтерферон α , інтерферон γ),

вакцини, гематопоетичні фактори росту, моноклональна серотерапія, імуностимулятори та/або імуномодуючі агенти (наприклад, IL-1, 2, 4, 6 або 12), фактори росту імунних клітин (наприклад, GM-CSF) та антитіла (наприклад, герцептин (трастузумаб), Т-DM1, авастин (бевацизумаб), ербітукс (цетиксимаб), вектибікс (панітумумаб), ритуксан (ритуксимаб), бекскасар (тозитумомаб)).

Типові приклади хіміотерапевтичних агентів включають, без обмеження, антиестрогени (наприклад, тамоксифен, ралоксифен та мегестрол), агоністи LHRH (наприклад, гoserелін та лейпролід), анти-андрогени (наприклад, флутамід та бікалутамід), фотодинамічні терапії (наприклад, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Pс4 та деметоксипокрелін А (2BA-2-DMHA)), азотні аналоги іприту (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, естрамустин та мелфалан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин (BCNU) та ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад, бусулфан та треосулфан), триазени (наприклад, дакарбазин, темозоломід), платина-вмісні сполуки (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрисдин, вінбластин, віндезин та вінорельбін), таксоїди (наприклад, паклітаксел або еквівалент паклітаксела, такий як зв'язаний з наночастинками альбуміну паклітаксел (абраксан), зв'язаний з докозагексаєною кислотою паклітаксел (DHA-паклітаксел, таксопрексин), зв'язаний з поліглутаматом паклітаксел (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглумекс, СТ-2103, ксіотакс), пухлина-активовані проліки (TAP) ANG1005 (ангіопеп-2, зв'язаний з трьома молекулами паклітаксела), паклітаксел-ЕС-1 (паклітаксел, зв'язаний з erbB2-розпізнавальним пептидом ЕС-1) та глюкоза-кон'югований паклітаксел, наприклад, 2'-паклітакселметил-2-глюкопіранозил сукцинат; досетаксел, таксол), епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин С), анти-метаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, едотрексат), інгібітори IMP дегідрогенази (наприклад, мікофенольна кислота, тіазофурин, рибавірин та EICAR), інгібітори рибонуклеотидредуктази (наприклад, гідроксисечовина та дефероксамін), аналоги урацилу (наприклад, 5-фторурацил (5-FU), флоксурин, доксифлуридин, ратитрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозину (наприклад, цитарабін (ара С), цитозинарабінозид та флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин та тіогуанін), аналоги вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 1093 та KH 1060), інгібітори ізопренілювання (наприклад, ловастатин), допамінергічні нейротоксини (наприклад, іон 1-метил-4-фенілпіридинію), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин), антрациклін (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, мітоксантрон), інгібітори MDR (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca²⁺ АТФази (наприклад, тапсигаргін), іматиніб, талідомід, леналідомід, інгібітори тирозинкінази (наприклад, акситиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), цедираніб (рецентин (RECENTINTM), AZD2171), дасатиніб (сприцел (SPRYCEL[®]), BMS-354825), ерлотиніб (тарцева (TARCEVA[®])), гефітиніб (іресса (IRESSA[®])), іматиніб (глівек (Gleevec[®]), CGP57148B, STI-571), лапатиніб (тикерб (TYKERB[®]), TYVERB[®]), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (HKI-272), нілотиніб (тасигна (TASIGNA[®])), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (сутент (SUTENT[®]), SU11248), тоцераніб (паладіа (PALLADIA[®])), вандетаніб (зактіма (ZACTIMA[®]), ZD6474), ваталаніб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (герцептин (HERCEPTIN[®])), бевацизумаб (авастин (AVASTIN[®])), ритуксимаб (ритуксан (RITUXAN[®])), цетиксимаб (ербітукс (ERBITUX[®])), панітумумаб (вектибікс (VECTIBIX[®])), ранібізумаб (луцентіс (Lucentis[®])), нілотиніб (тасигна (TASIGNA[®])), сорафеніб (нексавар (NEXAVAR[®])), еверолімус (афінітор (AFINITOR[®])), алемтузумаб (кампат (CAMPATH[®])), гемтузумаб (озогаміцин (мілотарг (MYLOTARG[®])), темсиролімус (торисел (TORISEL[®])), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітиніб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (товок (TOVOKTM)), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (варгатеф (VARGATEF[®])), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тівозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, та/або XL228), інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб (велкейд)), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсиролімус (CCI-779), еверолімус (RAD-001), ридафоролімус, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) та OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабін, карміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбазин, преднізолон, дексаметазон, кампатецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрозидин, лейрозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, карміноміцин, аміноптерин та гексаметилмеламін.

В певних варіантах втілення, стан є запальним розладом і, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає протизапальний агент. Термін "запальний розлад" стосується хвороб, розладів або станів, які характеризуються ознаками болю (лат. dolor, внаслідок утворення шкідливих речовин та стимулювання нервів), жару (лат. calor, внаслідок вазодилатації), почервоніння (лат. rubor, внаслідок вазодилатації та підсилення кровотоку), опухання (набрякання, внаслідок надлишкового припливу або обмеженого відтоку рідини), та/або втрати функції (лат. functio laesa, яка може бути частковою або повною, тимчасовою або постійною). Запалення може мати багато форм та включає, без обмеження, гостре, адгезивне, атрофічне, катаральне, хронічне, циротичне, дифузне, дисеміноване, ексудативне, фібринозне, фіброзуюче, фокальне, гранулематозне, гіперпластичне, гіпертрофічне, інтерстиціальне, метастатичне, некротичне, облітеративне, паренхиматозне, пластичне, продуктивне, проліферувальне, псевдомембранне, гнійне, склерозоване, серопластичне, серозне, просте, специфічне, субгостре, супуративне, токсичне, травматичне, та/або ульцеративне запалення.

Типові приклади запальних розладів включають, без обмеження, запалення, асоційовані з вуграми, анемією (наприклад, апластична анемія, гемолітична аутоімунна анемія), астмою, артеріїтом (наприклад, поліартеріїт, темпоральний артеріїт, вузликовий періартеріїт, артеріїт Такаясу), артритом (наприклад, кристалічним артритом, остеоартритом, псоріатичним артритом, подагричним артритом, реактивним артритом, ревматоїдним артритом і артритом Рейтера), анкілозним спондилоартритом, амілозом, аміотрофічним бічним склерозом, аутоімунними хворобами, алергіями або алергічними реакціями, атеросклерозом, бронхітом, бурситом, хронічним простатитом, кон'юнктивітом, хворобою Чагаса, хронічною обструктивною легеневою хворобою, дерматоміозитом (dermatomyositis), дивертикулітом, діабетом (наприклад, цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2), шкірним станом (наприклад, псоріаз, екзема, опіки, дерматит, прурит (свербіж)), ендометріозом, синдромом Гієна-Барре, інфекцією, ішемічною хворобою серця, хворобою Кавасакі, гломерулонефритом, гінгівітом, гіперчутливістю, головними болями (наприклад, мігреневими головними болями, головними болями напруги), непрохідністю кишечника (наприклад, післяопераційна непрохідність кишечника та непрохідність кишечника при сепсисі), ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, інтерстиціальним циститом (болевою синдром сечового міхура), шлунково-кишковим розладом (наприклад, вибраним з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних шлунково-кишкових розладів (наприклад, еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт), гастритом, діареєю, гастроезофагеальною рефлюкс-хворобою (GORD або її синонім GERD), запальною хворобою кишечника (IBD) (наприклад, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, колагенозний коліт, лімфоцитарний коліт, ішемічний коліт, коліт відключеної кишки, синдром Бехчета, невизначений коліт) та синдром запального кишечника (IBS)), вовчаком, множинним склерозом, кільцеподібною склеродермією, тяжкою псевдопаралітичною міастенією, ішемією міокарда, нефротичним синдромом, звичайною пухирчаткою, перніціозною анемією, пептичними виразками, поліміозитом, первинним біліарним цирозом, нейрозапаленням, асоційованим з розладами мозку (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона та хвороба Альцгеймера), простатитом, хронічним запаленням, асоційованим з черепним променевим ураженням, запаленням тазових органів, реперфузійним ушкодженням, регіонарним ентеритом, ревматичною атакою, системним червоним вовчаком, склеродермою, склередомою (scleroderma), саркоїдозом, спондилоартритом, синдромом Шегрена, тиреоїдитом, відторгненням трансплантата, тендинітом, травмою або ушкодженням (наприклад, відмороження, хімічне подразники, токсини, рубцювання, опіки, фізичне ушкодження), васкулітом, вітіліго та гранулематозом Вегенера.

В певних варіантах втілення, запальний розлад є запаленням, асоційованим з проліферативним розладом, наприклад, запаленням, асоційованим з раком.

В певних варіантах втілення, стан є аутоімунним розладом і, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає імуномодулюючий агент. Типові приклади аутоімунних розладів включають, без обмеження, артрит (включаючи ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, дегенеративні хвороби суглобів, такі як остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозний спондиліт, недиференційований спондиліт, хвороба Бехчета, гемолітичні аутоімунні анемії, множинний склероз, аміотрофічний бічний склероз, амілоз, гострий плечокистевий синдром, псоріатичний та ювенільний артрит), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, шкірні стани (наприклад, псоріаз, екзема, опіки, дерматит, прурит (свербіж)), енурез, еозинофільну хворобу, шлунково-кишковий розлад (наприклад, вибраний з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних шлунково-кишкових розладів (наприклад, еозинофільний

езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастроентерит, еозинофільний коліт), гастрит, діарею, гастроєзофагеальну рефлюкс-хворобу (GORD або її синонім GERD), запальну хворобу кишечника (IBD) (наприклад, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, колагенозний коліт, лімфоцитарний коліт, ішемічний коліт, коліт відключеної кишки, синдром Бехчета, невизначений коліт) та синдром запального кишечника (IBS)) та розлади, які покращуються за допомогою гастропрокінетичного агента (наприклад, непрохідність кишечника, післяопераційна непрохідність кишечника та непрохідність кишечника при сепсисі; гастроєзофагеальна рефлюкс-хвороба (GORD або її синонім GERD); еозинофільний езофагіт, гастропарез, такий як діабетичний гастропарез; харчові непереносимості та харчові алергії та інші функціональні розлади кишечника, такі як невиразкова диспепсія (NUD) та несерцевий біль у грудях (NCCP, включаючи реберний хондрит)).

В певних варіантах втілення, стан є больовим станом та, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає анальгетичний агент. "Больовий стан" включає, без обмеження, нейропатичний біль (наприклад, периферичний нейропатичний біль), центральний біль, деаферентаційний біль, хронічний біль (наприклад, хронічний ноцицептивний біль та інші форми хронічного болю, такі як післяопераційний біль, наприклад, біль, що виникає після відновної хірургії стегна, коліна та ін.), передопераційний біль, стимул ноцицептивних рецепторів (ноцицептивний біль), гострий біль (наприклад, фантомний та транзиторний гострий біль), незапальний біль, запальний біль, біль, асоційований з раком, раневий біль, опіковий біль, післяопераційний біль, біль, асоційований з медичними процедурами, біль, спричинений пруритом, больовий синдром сечового міхура, біль, асоційований з передменструальним дисфоричним розладом та/або передменструальним синдромом, біль, асоційований із синдромом хронічної втоми, біль, асоційований з передчасними пологами, біль, асоційований з симптомами відміни при наркоманії, біль у суглобах, артритний біль (наприклад, біль, асоційований з кристалічним артритом, остеоартритом, псоріатичним артритом, подагричним артритом, реактивним артритом, ревматоїдним артритом або артритом Рейтера), попереково-крижовий біль, кістково-м'язовий біль, головний біль, мігрень, м'язовий біль, біль у попереку, біль у шиї, зубний біль, зубний/щелепно-лицьовий біль, вісцеральний біль тощо. Один чи декілька больових станів, передбачуваних в даному документі, можуть включати суміші різних типів болю, згаданих вище та тут (наприклад, ноцицептивний біль, запальний біль, нейропатичний біль і т.д.). У деяких варіантах втілення, певний тип болю може домінувати. В інших варіантах втілення, болісний стан включає два чи більше типів болю без домінування якогось одного з них. Кваліфікований клініцист може визначити дозування, потрібне для досягнення терапевтично ефективної кількості для конкретного суб'єкта на основі больового стану.

В певних варіантах втілення, больовий стан є запальним болем. В певних варіантах втілення, больовий стан (наприклад, запальний біль) асоційований із запальним розладом та/або аутоімунним розладом.

В певних варіантах втілення, стан є хворобою печінки та, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає агент, придатний для лікування хвороби печінки. Типові приклади хвороб печінки включають, без обмеження, індуковане лікарським засобом ушкодження печінки (наприклад, ацетамінофен-індуковане ушкодження печінки), гепатит (наприклад, хронічний гепатит, вірусний гепатит, алкоголь-індукований гепатит, аутоімунний гепатит, стеатогепатит), неалкогольна жирова хвороба печінки, алкоголь-індукована хвороба печінки (наприклад, алкогольна жирова печінка, алкогольний гепатит, алкогольний цироз), гіперхолестеринемія (наприклад, тяжка гіперхолестеринемія), транстиретин-асоційований спадковий амілоїдоз, цироз печінки, рак печінки, первинний біліарний цироз, холестаза, полікістозна хвороба печінки та первинний склерозований холангіт. В певних варіантах втілення, хвороба печінки асоційована із запаленням.

В певних варіантах втілення, стан є сімейною амілоїдною невропатією та, в певних варіантах втілення, композиція додатково включає агент, корисний при сімейній амілоїдній невропатії.

"Суб'єкт", введення якому передбачається, включає, без обмеження, людей (тобто, чоловіка або жінку будь-якої вікової групи, наприклад, педіатричний суб'єкт (наприклад, маля, дитина, підліток) або дорослий суб'єкт (наприклад, молодий дорослий, дорослий середнього віку або дорослий похилого віку)) та/або інші тварини, крім людини, наприклад, ссавці [наприклад, примати (наприклад, яванський макак, макак-резус); та комерційно релевантні ссавці, такі як миші, щури, хом'ячки, велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, кішки та/або собаки] та птиці (наприклад, комерційно релевантні птиці, такі як кури, качки, гуси та/або індички). В певних варіантах втілення, суб'єкт твариною, що не є людиною. Тварина, що не є людиною, може бути

самцем або смакою на будь-якій стадії розвитку. Тварина, що не є людиною, може бути трансгенною твариною.

У використовуваному в даному документі значенні та якщо не зазначене інше, терміни "лікувати", "надавати лікування" та "лікування" передбачають дію, яку здійснюють, коли суб'єкт хворіє на зазначену хворобу, розлад або стан, і яка знижує тяжкість хвороби, розладу чи стану або затримує або уповільнює прогресування хвороби, розладу або стану ("терапевтичне лікування"), а також передбачає дію, яку здійснюють до того, як суб'єкт починає хворіти на зазначену хворобу, розлад або стан ("профілактичне лікування").

Загалом, "ефективна кількість" активного інгредієнта стосується кількості, достатньої для того, щоб викликати бажану біологічну відповідь. Як зрозуміло рядовим фахівцям в цій галузі техніки, ефективна кількість сполуки за винаходом може змінюватися в залежності від таких факторів, як бажана біологічна кінцева точка, фармакокінетика активного інгредієнта, хвороба, лікування якої проводиться, спосіб введення та вік, стан здоров'я та стан суб'єкта. Ефективна кількість охоплює терапевтичне та профілактичне лікування.

У використовуваному в даному документі значенні та якщо не зазначене інше, "терапевтично ефективна кількість" активного інгредієнта є кількістю, достатньою для забезпечення терапевтично корисного ефекту при лікуванні хвороби, розладу чи стану або для затримання або мінімізації одного чи декількох симптомів, асоційованих з хворобою, розладом або станом. Терапевтично ефективна кількість активного інгредієнта означає кількість активного інгредієнта, самого або в комбінації з іншими агентами або терапіями, яка забезпечує терапевтично корисний ефект при лікуванні хвороби, розладу або стану. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка поліпшує загальну терапію, зменшує або дозволяє уникати симптомів або чинників хвороби чи стану, або підвищує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного агента.

У використовуваному в даному документі значенні та якщо не зазначене інше, "профілактично ефективна кількість" активного інгредієнта є кількістю, достатньою для попередження хвороби, розладу чи стану, або одного чи декількох симптомів, асоційованих з хворобою, розладом чи станом, або запобігає їх рецидиву. Профілактично ефективна кількість активного інгредієнта означає кількість активного інгредієнта, самого або в комбінації з іншими агентами чи терапіями, яка забезпечує профілактично корисний ефект у попередженні хвороби, розладу або стану. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка поліпшує загальну профілактику або підвищує профілактичну ефективність іншого профілактичного агента.

Активний інгредієнт може бути введений в таких кількостях, в такі моменти часу і такими шляхами, які вважаються необхідними для досягнення бажаного результату. Точна кількість активного інгредієнта буде змінюватися для різних суб'єктів, в залежності від виду, віку та загального стану суб'єкта, тяжкості інфекції, конкретного активного інгредієнта, шляху його введення, його способу вияву активності тощо. Активний інгредієнт, будь то APPL сам по собі або APPL в комбінації з агентом, краще є складеним в разову лікарську форму для простоти введення та однорідності лоз. Слід розуміти, однак, що загальна добова доза активного інгредієнта буде визначатися лікарем-куратором на підставі обґрунтованого медичного судження. Конкретний рівень терапевтично ефективних доз для будь-якого конкретного суб'єкта буде залежати від різноманітних факторів, включаючи розлад, лікування якого проводиться, та тяжкість розладу; активність використовуваного активного інгредієнта; конкретної використовуваної композиції; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та раціону харчування пацієнта; часу введення, шляху введення і швидкості виведення конкретного використовуваного активного інгредієнта; тривалості лікування; лікарських засобів, використовуваних в комбінації або одночасно з конкретним використовуваним активним інгредієнтом; та подібних факторів, добре відомих у медицині.

Активний інгредієнт може бути введений будь-яким шляхом. У деяких варіантах втілення, активний інгредієнт вводять різноманітними шляхами, включаючи пероральний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраартеріальний, інтрамедулярний, інтратекальний, підшкірний, інтравентрикулярний, трансдермальний, інтрадермальний (interdermal), ректальний, інтравагінальний, інтраперитонеальний, місцевий (у вигляді порошків, рідких мазей, кремів та/або крапель), мукозальний, назальний, букальний, ентєральний, сублінгвальний; шляхом інтратрахеальної інстиляції, бронхіальної інстиляції та/або інгаляції; та/або як оральний спрей, назальний спрей, та/або аерозоль. Загалом, найбільш придатний шлях введення буде залежати від різноманітних факторів, включаючи природу активного інгредієнта (наприклад, його стабільність у середовищі шлунково-кишкового тракту), стан суб'єкта (наприклад, від того, чи здатний суб'єкт переносити оральне введення) і т.д.

Точна кількість активного інгредієнта, потрібного для досягнення терапевтично або профілактично ефективної кількості, буде змінюватися для різних суб'єктів, в залежності від виду, віку та загального стану суб'єкта, тяжкості побічних ефектів або розладу, індивідуальних властивостей конкретної сполуки (сполук), способу введення тощо. Кількість, що має бути
 5 введена, наприклад, дитині або підлітку, може бути визначена лікарем-практиком або кваліфікованим фахівцем в цій галузі техніки і може бути нижчою або такою самою, як та, що вводиться дорослому.

Приклади

Для кращого розуміння винаходу, описаного в даному документі, наведені наведені нижче
 10 приклади. Слід розуміти, що ці приклади використовуються лише для ілюстрації і не повинні тлумачитися як такі, що будь-яким чином обмежують даний винахід.

Амінокислота-, пептид- та поліпептид-ліпіди (APPL) для доставки ліків

Для вирішення проблем, пов'язаних з ефективністю доставки, специфічністю та токсичністю біологічних агентів, ми розробили дієву та селективну систему доставки міРНК з широким
 15 терапевтичним віком шляхом раціонального конструювання та оптимізації нових ліпідних похідних на основі амінокислот.

Раніше, наша група використовувала методи комбінаторного синтезу для розробки нових катіонних ліпідів (ліпідоїдів) для доставки міРНК. Див., наприклад, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat Biotechnol*, 2008. 26(5): p.561-9;
 20 Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(5): p.1864-9; Siegwart, D.J., et al., Combinatorial synthesis of chemically diverse core-shell nanoparticles for intracellular delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(32): p.12996-3001. Ряд цих сполук продемонстрував значні ефекти "вимикання" in vivo. Див., наприклад, Leuschner, F., et al., Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat Biotechnol*. 29(11): p. 1005-
 25 10. Раніші дослідження ідентифікували ключові хімічні та структурні ознаки та способи складання композицій для розробки нових матеріалів. Див., наприклад, Akinc, A., et al., Development of lipidoid-siRNA formulations for systemic delivery to the liver. *Mol Ther*, 2009. 17(5): p.872-9; Akinc, A., et al., Targeted delivery RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther*. 18(7): p. 1357-64; Semple, S.C., et al., Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. *Nat Biotechnol*. 28(2): p. 172-6. Наприклад, активні сполуки мають хвости довжиною в 12 чи більше атомів вуглецю та численні хвости. Див., наприклад, Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(5): p. 1864-9. З метою поліпшення ефективності, селективності та переносності тканинами та клітинними типами, необхідно конструювати та досліджувати нові хімічні структури.

Амінокислоти є природними будівельними блоками пептидів та білків у природі. Амінокислотні похідні можуть метаболізуватися в організмі людини; отже, ці матеріали ймовірно будуть добре переносними та безпечними як терапевтичні засоби. Додатково, пептиди відіграють значні ролі в мембранному транспорті, ендогенній клітинній сигналізації та шляхах
 40 трафіку і створюють величезний потенціал впливу на такі взаємодії для підвищення ефективності доставки систем, що включають пептидні фрагменти. Внаслідок їх значних фізіологічних функцій та безпечності для людей, матеріали на основі амінокислот, такі як інсулін та трастузумаб, широко застосовувалися як домішки та терапевтичні ліки у клініці різних хвороб. Дослідження показали, що можливо застосовувати амінокислотні похідні для доставки генів або доставки міРНК. Див., наприклад, Prata, C.A., et al., Lipophilic peptides for gene delivery. *Bioconjug Chem*, 2008. 19(2): p. 418-20; Adami, R.C., et al., An amino acid-based amphoteric liposomal delivery system for systemic administration of siRNA. *Mol Ther*. 19(6): p. 1141-51; Margus, H., K. Padari and M. Pooga, Cell-penetrating peptides as versatile vehicles for oligonucleotide delivery. *Mol Ther*. 20(3): p. 525-33. Поєднання як природних властивостей амінокислот, так і структурних ознак ліпідоїдів, ми використали стратегію структурної оптимізації за допомогою процесу ітеративного скринінгу і
 50 раціонально сконструювали ряд ліпідних похідних на основі амінокислот. Ми повідомили про конструювання, синтез та біологічну оцінку цього нового ряду ліпідних похідних на основі амінокислот. Ця ефективна та раціональна стратегія дала змогу створити найбільш перспективний матеріал сКК-Е12. Ми систематично дослідили його ефективність доставки, селективність для тканин та клітинних типів, переносності та механізму дії. Сучасні результати демонструють, що ця система доставки є новою платформою для ефективною, селективною та безпечною доставки міРНК, яка виявляє великий потенціал для лікування різних хвороб.

Загальні способи

Спосіб 1. Одержання сполук формули (I)-(III). Кон'югація зі сполукою формули (i).

Суміш амінокислот, пептидів або поліпептидів та кон'югаційний реагент (епоксид, тїран або
 60 азиридин) (співвідношення від 1,5:1 до 3:1 кон'югаційний реагент до аміну) в EtOH

опромінювали у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 5 год. Реакційну суміш очищали флеш-хроматографією на колонці. Якщо амінокислоти, пептиди або поліпептиди перебували у сольовій формі, то до розчину додавали триетиламін та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі перед опромінюванням.

5 Схема А.

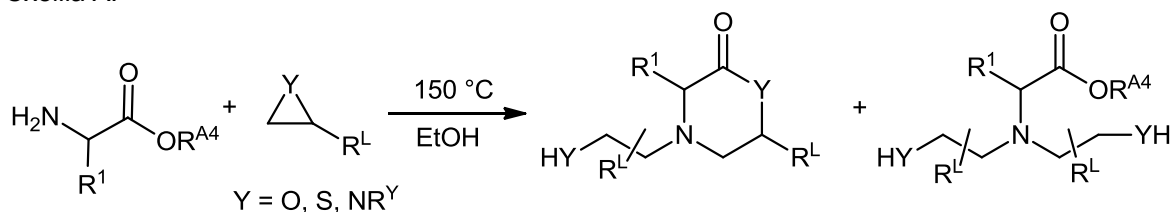
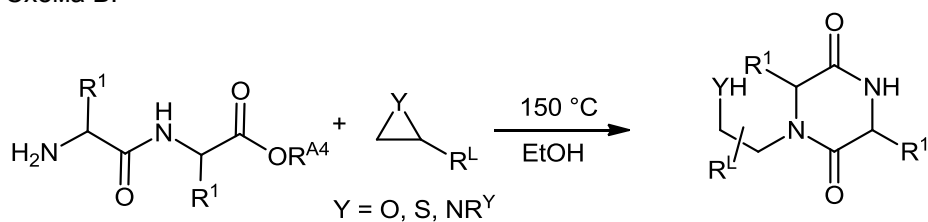


Схема В.



10 Схема С.

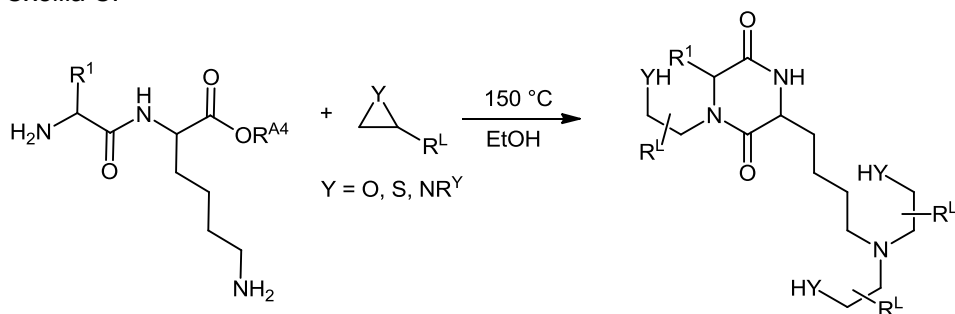


Схема D.

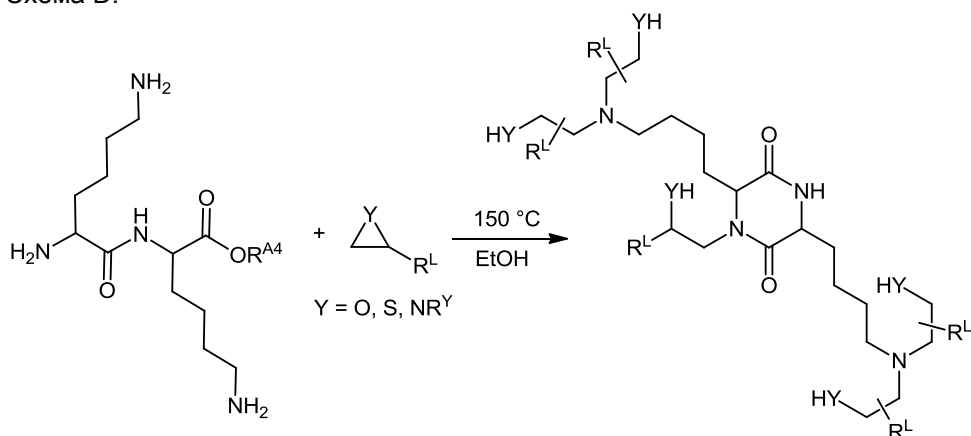
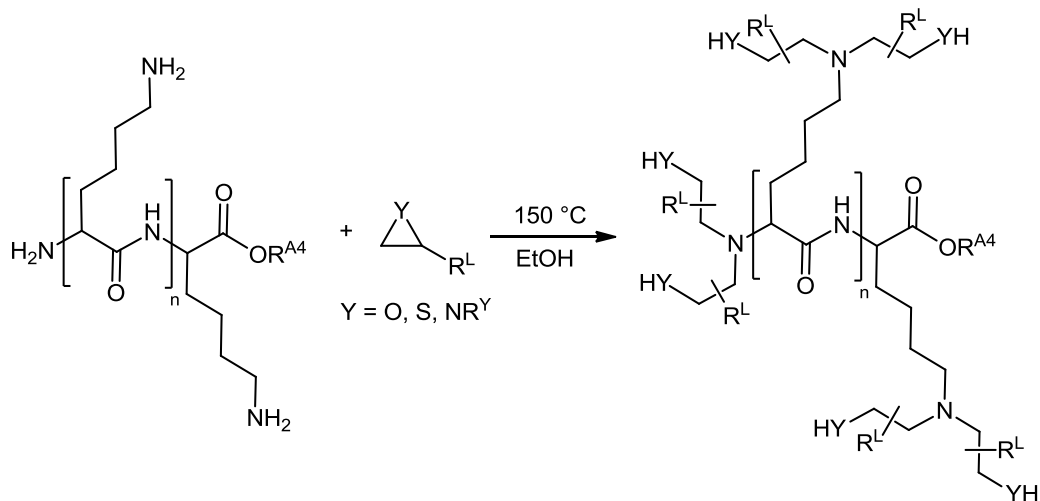


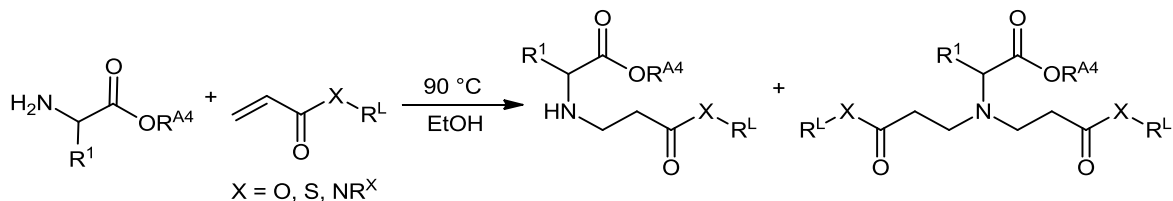
Схема Е.



Спосіб 2. Одержання сполук формули (I)-(III). Кон'югація зі сполукою формули (ii).

- 5 Суміш амінокислот, пептидів або поліпептидів та кон'югаційного реагенту (акрилат або акриламід) (співвідношення від 1,5:1 до 3:1 акрилатів або кон'югаційного реагенту до аміну) в етанолі (EtOH), ізопропанолі (iPrOH) або ацетонітрилі нагрівали до 90 °C та перемішували протягом від 2 годин до 2 днів. Реакційний розчин концентрували із силікагелем та очищали флеш-хроматографією на колонці.

Схема F.



10

Схема G.

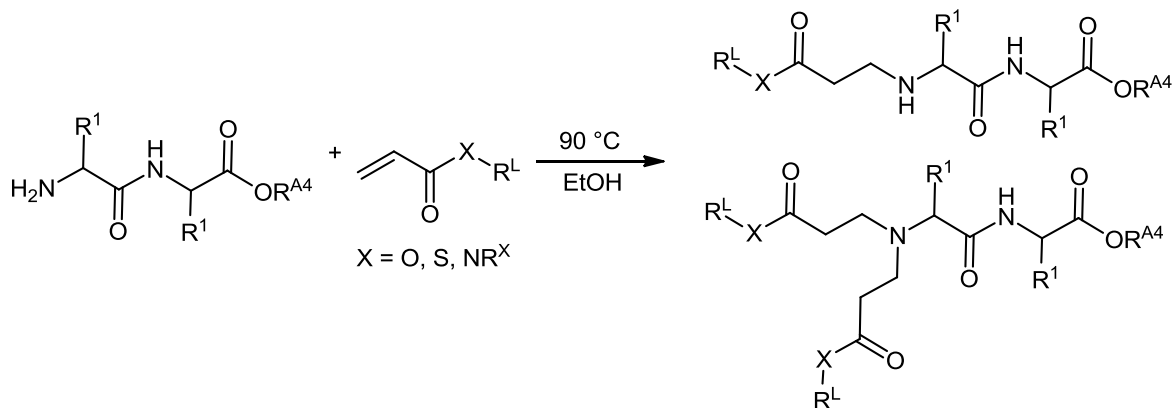
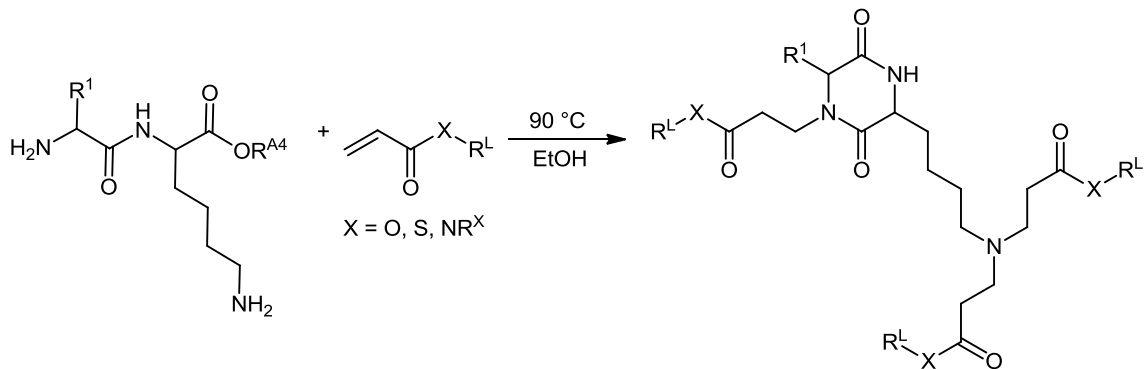
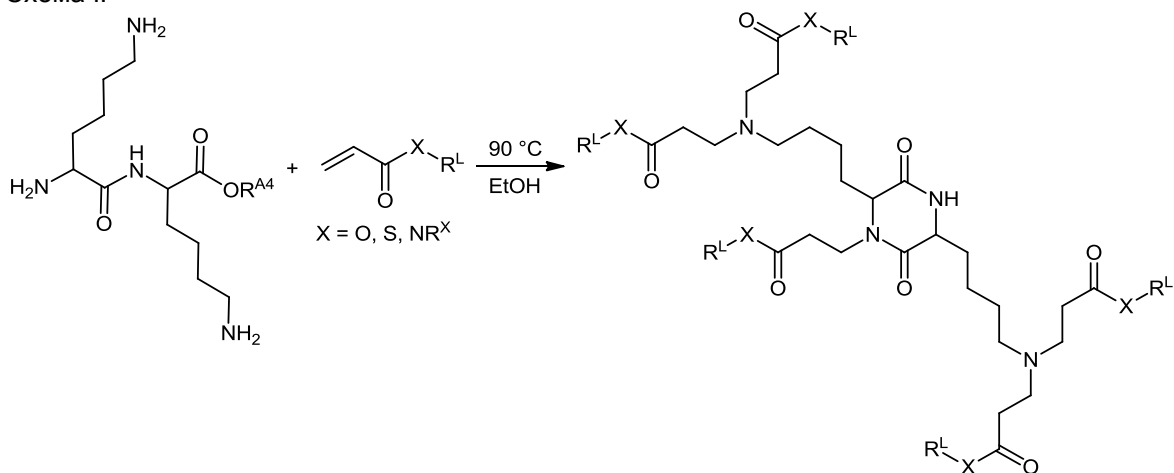


Схема H.

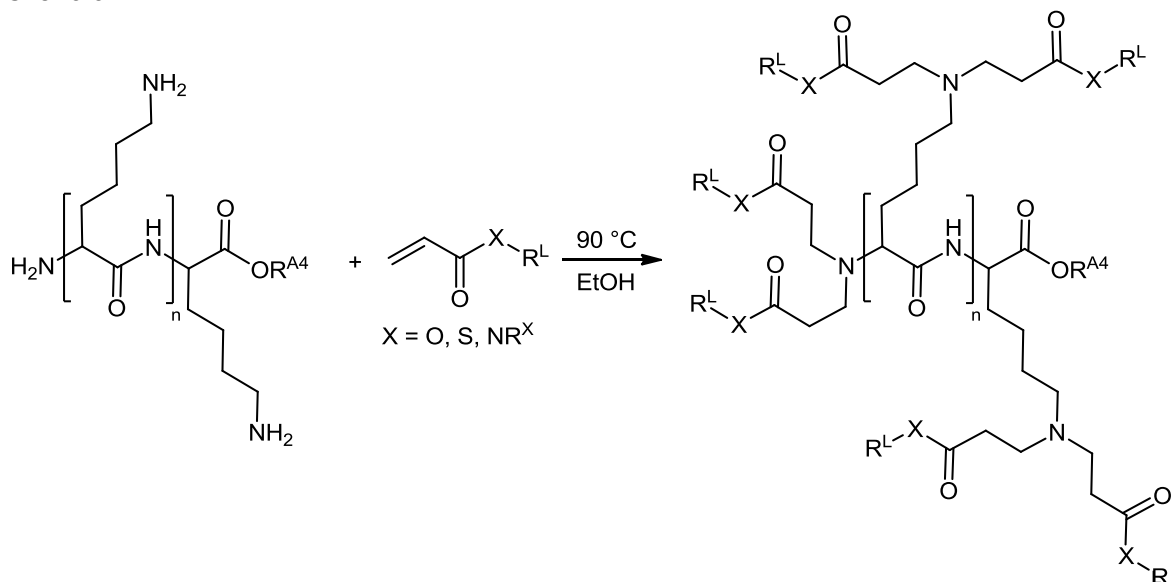


15

Схема I.



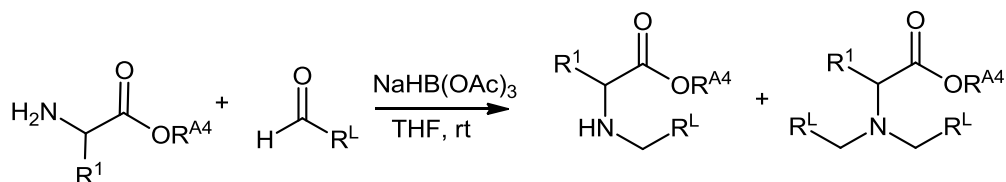
5 Схема J.



Спосіб 3. Одержання сполук формули (I)-(III). Кон'югація зі сполукою формули (iii).

- 10 До розчину амінокислот, пептидів або поліпептидів та кон'югаційного реагенту (альдегід) (співвідношення від 1,5:1 до 3:1 альдегідів до аміну) в THF додавали триацетоксиборогідрид натрію ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційний розчин онцентрували з силікагелем та очищали флеш-хроматографією на колонці.

Схема K.



15

Схема L.

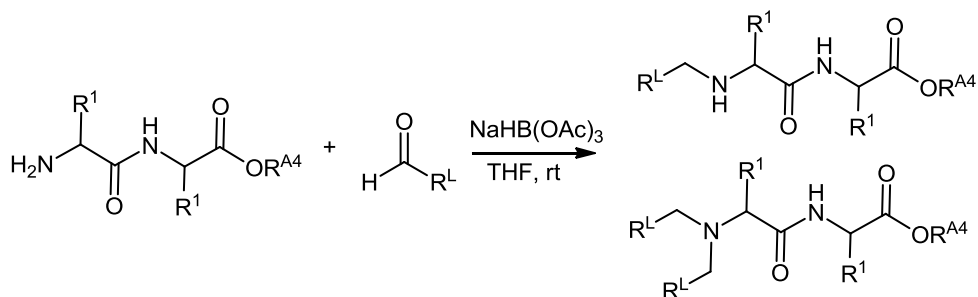
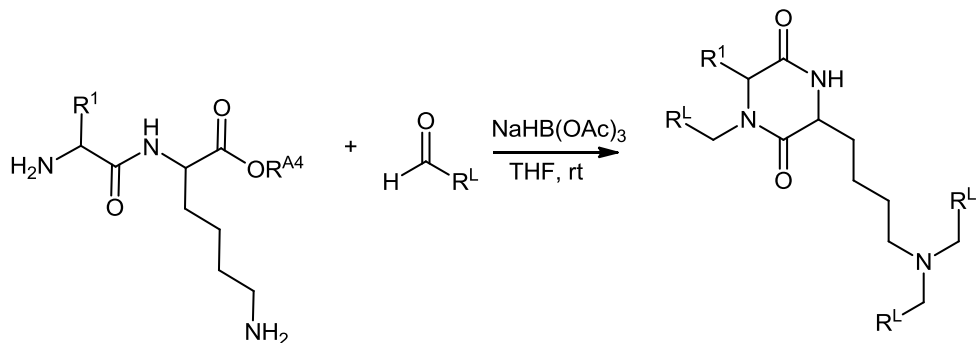


Схема M.



5

Схема N.

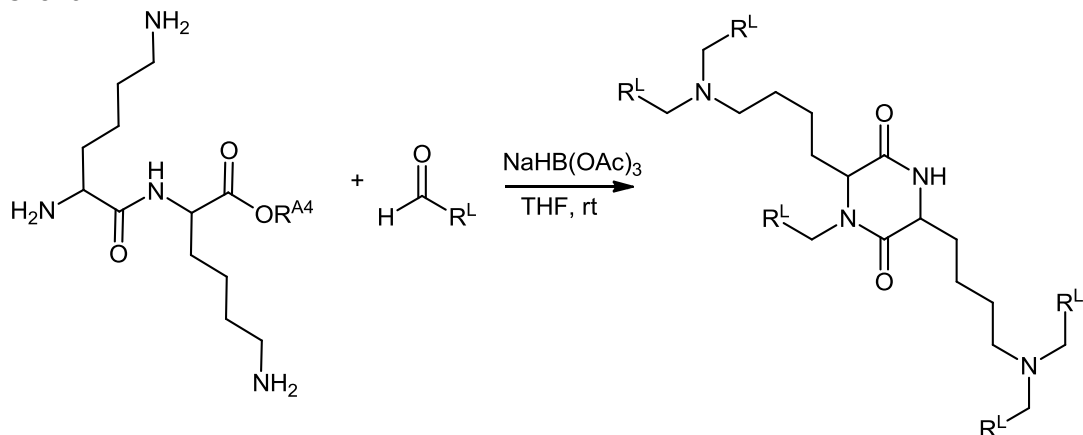
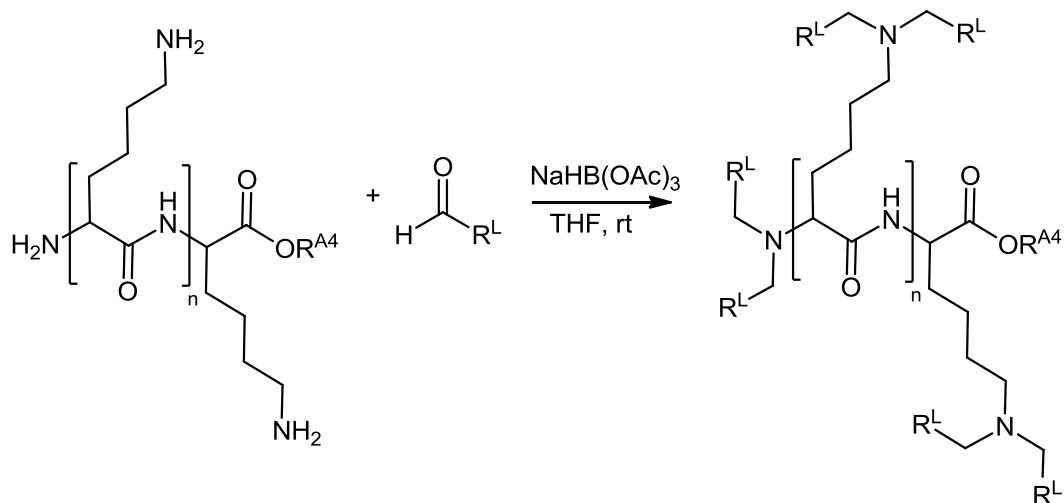


Схема O.



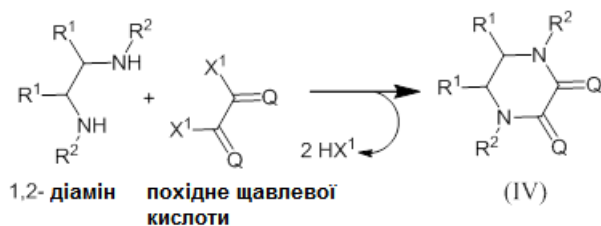
10

Спосіб 4. Одержання сполук формули (IV)

Сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом конденсації 1,2-діаміну з активованою щавлевою кислотою, де X^1 позначає відхідну групу, наприклад, бром, хлор або йод, з утворенням циклізованого продукту. Групи формули (i), (ii) або (iii) можуть бути введені після

циклізації, наприклад, шляхом приєднання до бічного ланцюга замісника аміну R^1 або до груп азоту іміну R^Q . Інші групи скелета, наприклад, групи R^2 , можуть бути введені до циклізації. Наприклад, R^2 може бути групою формули (i), (ii) або (iii), введеною до циклізації.

Схема Р.



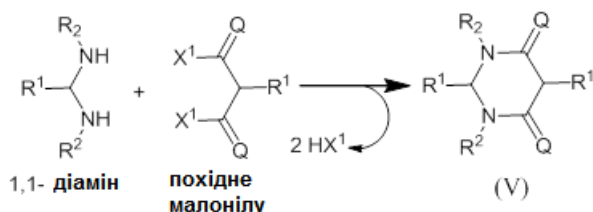
5

Спосіб 5. Одержання сполук формули (V)

Сполуки формули (V) та (VI) можуть бути одержані шляхом конденсації 1,1-діаміну з активованою маленовою кислотою, де X^1 є відхідною групою, наприклад, бромом, хлором або йодом, з утворенням циклізованого продукту. Групи формули (i), (ii) або (iii), можуть бути введені після циклізації, наприклад, шляхом приєднання до бічного ланцюга замісника аміну R^1 або до групи азоту іміну R^Q . Інші групи скелета, наприклад, групи R^2 , можуть бути введені перед циклізацією. Наприклад, R^2 може бути групою формули (i), (ii) або (iii), введеною до циклізації.

10

Схема Q.



15

Спосіб 6. Одержання сполук формули (VI)

Сполуки формули (VI) можуть бути одержані шляхом конденсації гідразину з активованою бурштиною кислотою, де X^1 позначає відхідну групу, наприклад, бром, хлор або йод, з утворенням циклізованого продукту. Групи формули (i), (ii) або (iii) можуть бути введені після циклізації, наприклад, шляхом приєднання до бічного ланцюга замісника аміну R^1 або до групи азоту іміну R^Q . Інші групи скелета, наприклад, групи R^2 , можуть бути введені перед циклізацією. Наприклад, R^2 може бути групою формули (i), (ii) або (iii), введеною до циклізації.

20

Схема R.

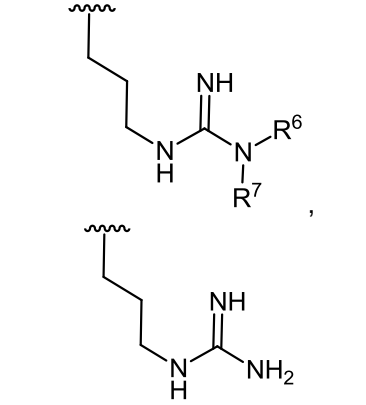
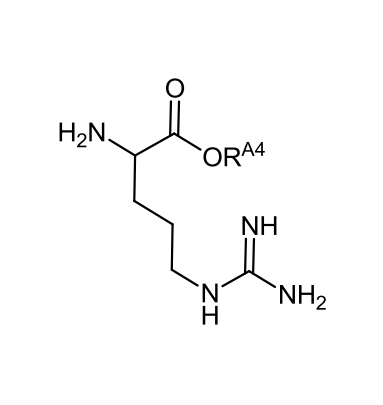
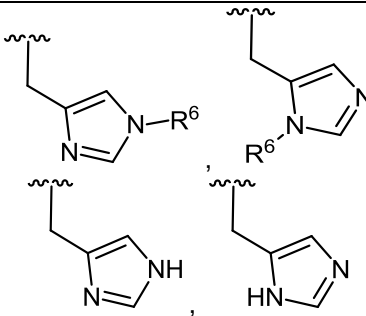
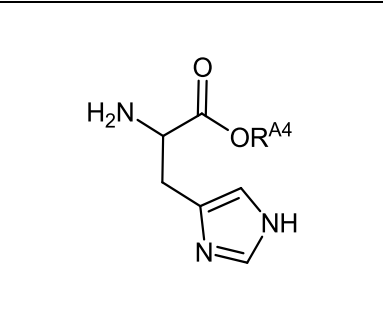
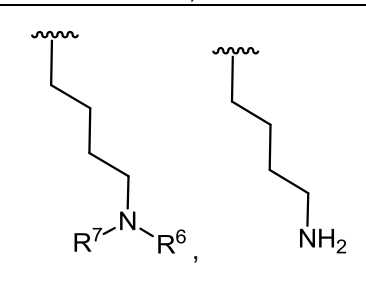
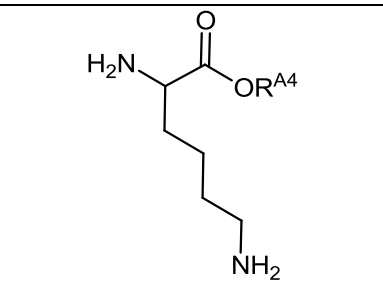
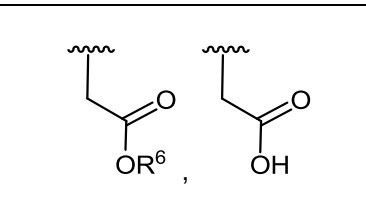
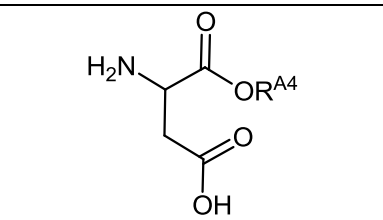
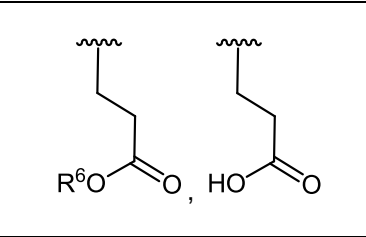
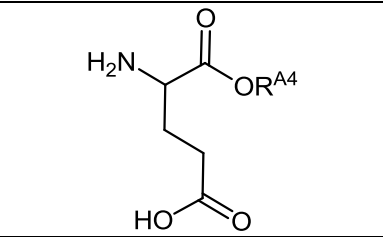
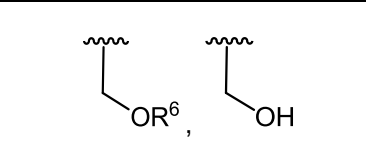
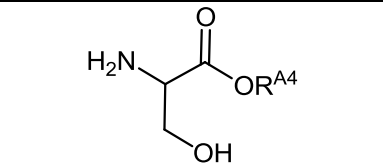


25

Типові приклади прекурсорів

Таблиця 1

Амінокислоти та складні ефіри

Назва, символ		Бічний ланцюг амінокислоти (R^1)*	Амінокислота або складний ефір
Аргінін	R		
Гістидин	H		
Лізін	K		
Аспарагінова кислота	D		
Глутамінова кислота	E		
Серин	S		

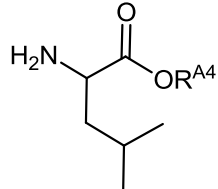
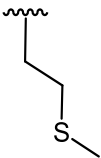
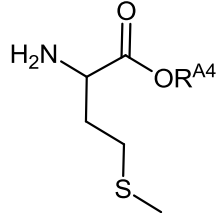
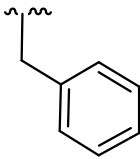
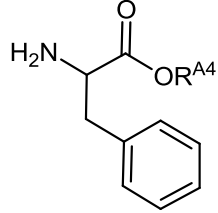
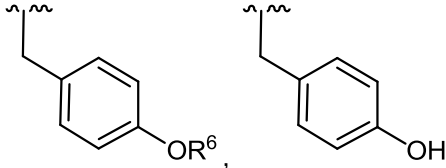
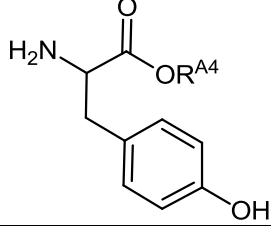
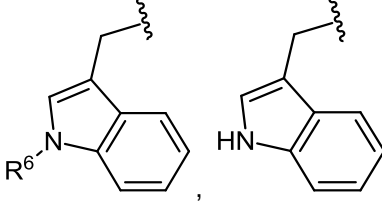
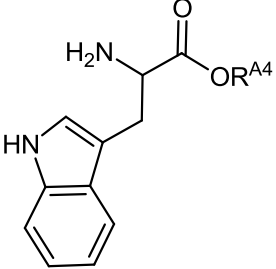
Таблиця 1 (продовження)

Амінокислоти та складні ефіри

Назва, символ		Бічний ланцюг амінокислоти (R^1)*	Амінокислота або складний ефір
Треонін	T		
Аспарагін	N		
Глутамін	Q		
Цистеїн	C		
Гліцин	G	-H	
Пролін	P	 типові приклади циклізованих груп R^1 - R^3	
Аланін	A	-CH ₃	
Бета-аланін		-H, H	
Валін	V	-CH(CH ₃) ₂	
Ізолейцин	I	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	

Таблиця 1 (продовження)

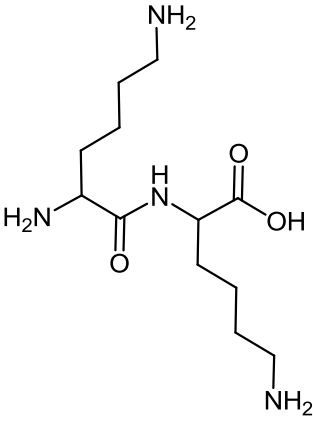
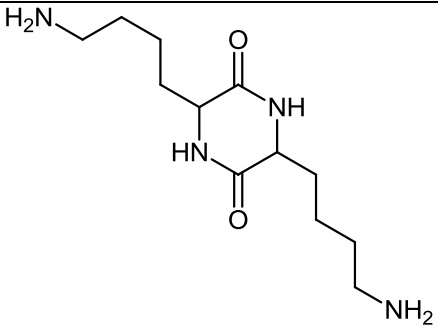
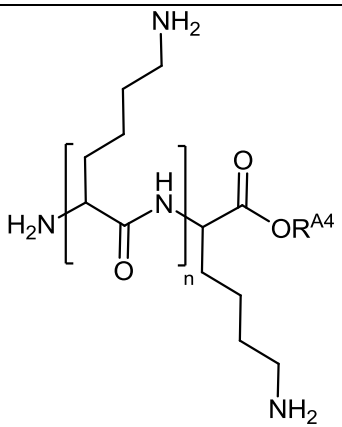
Амінокислоти та складні ефіри

Назва, символ		Бічний ланцюг амінокислоти (R^1)*	Амінокислота або складний ефір
Лейцин	L	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
Метіонін	M		
Фенілаланін	F		
Тирозин	Y		
Триптофан	W		

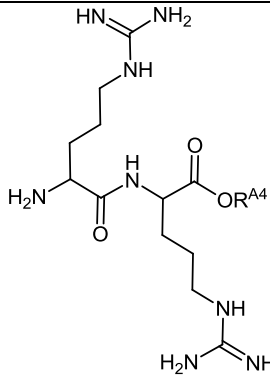
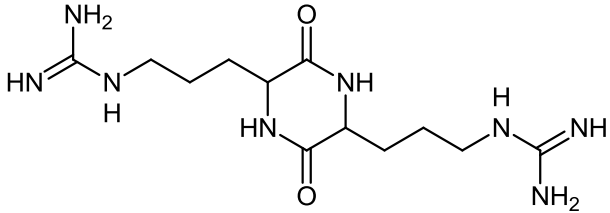
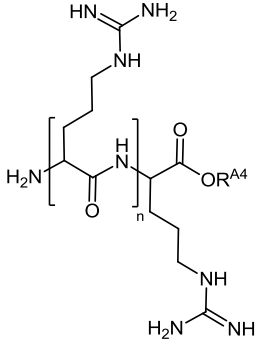
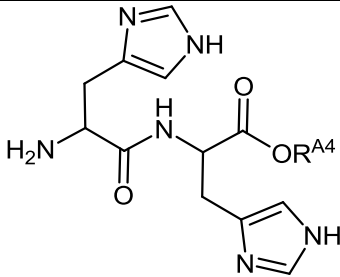
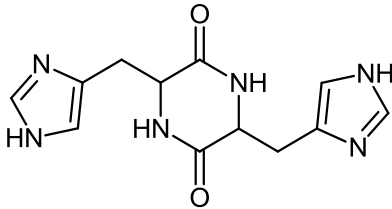
* R^6 і R^7 у прекурсорі позначають водень, а після кон'югації є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, захисної групи азоту, якщо приєднані до атома азоту, захисної групи кисню, якщо приєднані до атома кисню, та захисної групи сірки, якщо приєднані до атома сірки, або групи формули (i), (ii) або (iii).

Таблиця 2

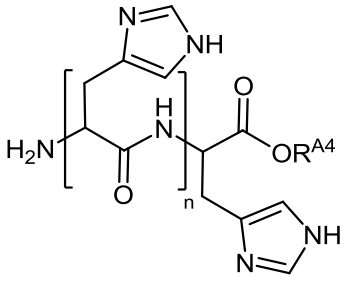
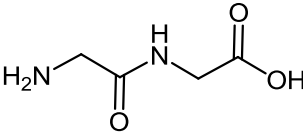
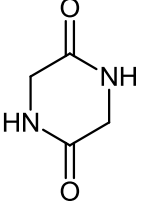
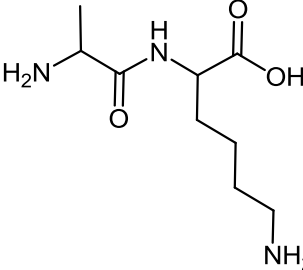
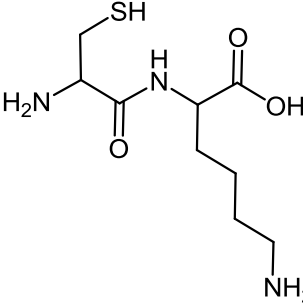
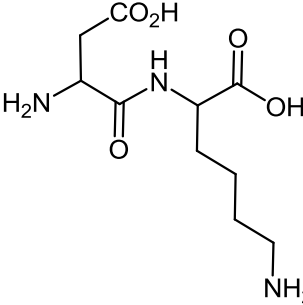
Пептиди та поліпептиди

Назва, символ		Амінокислота
лізін-лізін, лінійний	лінійний K-K	
лізін-лізін, циклічний	циклічний K-K	
полілізін	K-K-K	
	K-K-K-K	Як зображено вище; n=3
	K-K-K-K-K	Як зображено вище; n=4
	K-(K) _n -K PK-500	Як зображено вище; n=3-12
полілізін (polysine) (500-2000 г/моль)	K-(K) _n -K PK-1000	Як зображено вище; n=6-33
полілізін (1000-5000 г/моль)	K-(K) _n -K PK-4000	Як зображено вище; n=26-102
полілізін (4000-15000 г/моль)	K-(K) _n -K PK-15000	Як зображено вище; n=102-204
полілізін (15000-30000 г/моль)	K-(K) _n -K PK-30000	Як зображено вище; n=204-480
полілізін (30000-70000 г/моль)	K-(K) _n -K PK-30000	Як зображено вище; n=204-480

Таблиця 2 (продовження)

Назва, символ		Амінокислота
аргінін-аргінін, лінійний	лінійний R-R	
аргінін-аргінін, циклічний	циклічний R-R	
поліаргінін (5000-15000)	R-(R) _n -R PR-5000	 <p>n=27-85</p>
гістидин-гістидин, лінійний	лінійний H-H	
гістидин-гістидин, циклічний	циклічний H-H	

Таблиця 2 (продовження)

поліістидин (5000-25000)	H-(H) _n -H PH-5000	 n=32-161
гліцин-гліцин лінійний	лінійний G-G	
гліцин-гліцин циклічний	циклічний G-G	
аргінін-лізин, лінійний	лінійний AK	
цистеїн-лізин, лінійний	лінійний CK	
аспарагінова кислота-лізин, лінійний	лінійний DK	

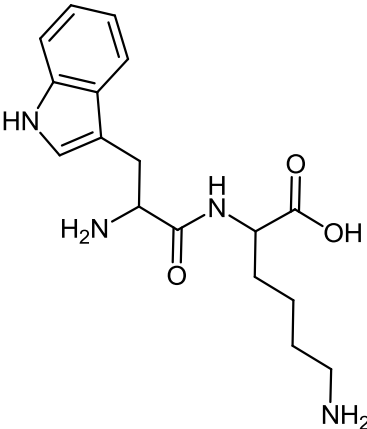
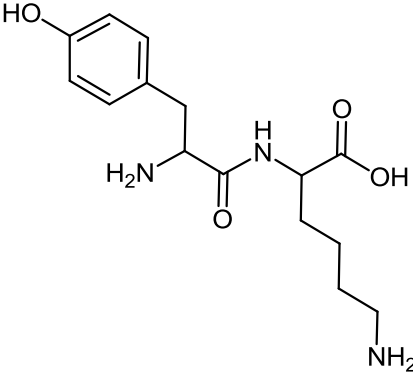
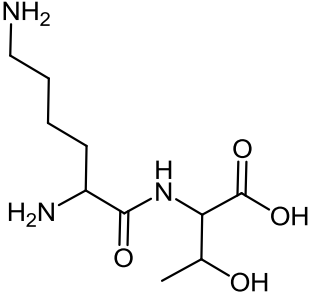
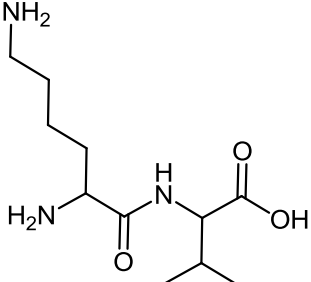
Таблиця 2 (продовження)

Назва, символ		Амінокислота
глутамінова кислота-лізин, лінійний	лінійний EK	<p>The structure shows a glutamic acid molecule (left) with a carboxylic acid group (CO₂H) and an amino group (H₂N). It is linked via an amide bond to a lysine molecule (right), which has a carboxylic acid group (COOH) and a long aminoalkyl side chain ending in an amino group (NH₂).</p>
фенілаланін-лізин, лінійний	лінійний FK	<p>The structure shows a phenylalanine molecule (left) with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (H₂N). It is linked via an amide bond to a lysine molecule (right), which has a carboxylic acid group (COOH) and a long aminoalkyl side chain ending in an amino group (NH₂).</p>
гліцин-лізин, лінійний	лінійний GK	<p>The structure shows a glycine molecule (left) with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (H₂N). It is linked via an amide bond to a lysine molecule (right), which has a carboxylic acid group (COOH) and a long aminoalkyl side chain ending in an amino group (NH₂).</p>
ізолейцин-лізин, лінійний	лінійний IK	<p>The structure shows an isoleucine molecule (left) with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (H₂N). It is linked via an amide bond to a lysine molecule (right), which has a carboxylic acid group (COOH) and a long aminoalkyl side chain ending in an amino group (NH₂).</p>
лейцин-лізин, лінійний	лінійний LK	<p>The structure shows a leucine molecule (left) with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (H₂N). It is linked via an amide bond to a lysine molecule (right), which has a carboxylic acid group (COOH) and a long aminoalkyl side chain ending in an amino group (NH₂).</p>

Таблиця 2 (продовження)

Назва, символ		Амінокислота
метіонін-лізин, лінійний	лінійний МК	
пролін-лізин, лінійний	лінійний РК	
глутамін-лізин, лінійний	лінійний QK	
серин-лізин, лінійний	лінійний SK	

Таблиця 2 (продовження)

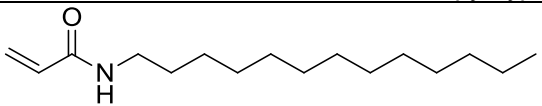
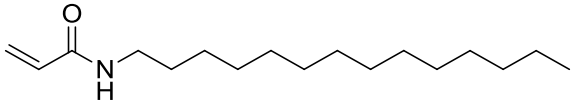
Назва, символ		Амінокислота
триптофан-лізин, лінійний	лінійний WK	
тирозин-лізин, лінійний	лінійний YK	
лізин-треонін, лінійний	лінійний KT	
лізин-валін, лінійний	лінійний KV	

Таблиця 3

Кон'югаційні реагенти

Назва	Структура
E10	
E11	
E12	
E13	
E14	
E15	
E16	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
O10	
O11	
O12	
O13	
O14	
N10	
N11	
N12	

Таблиця 3 (продовження)

Назва	Структура
N13	
N14	

Процедури синтезу

Приклад 1. Синтез APPL

5 Схеми A-R зображують загальні шляхи синтезу APPL формул (I)-(VI) за даним винаходом. Застосування цих методів приводить до утворення різноманітних APPL, зображених у Таблицях 4 та 5.

10 Назви сполуки є комбінаціями скорочених позначень амінокислот, альдегідів (A), акрилатів (O), амідів (N) або епоксидів (E) та довжини вуглецевих ланцюгів. Наприклад, K-E12 позначає продукт реакції лізину з 1,2-епоксидодеканом.

Таблиця 4

Підписи у таблиці

Method	Спосіб
Precursor	Прекурсор
Reagent	Реагент
Major	Головний компонент
Minor	Міnorний компонент
Trace amounts	Слідова кількість
As above	Як зображено вище
Trace	Сліди
Cyclic	Циклічний
Free acid form	Форма вільної кислоти
Side chain	Бічний ланцюг
plus compounds wherein 1 tail (R^L) is replaced with hydrogen	плюс сполуки, у яких 1 вуглецевий хвіст (R^L) заміщений на водень

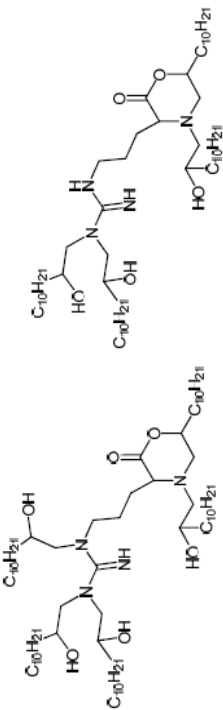
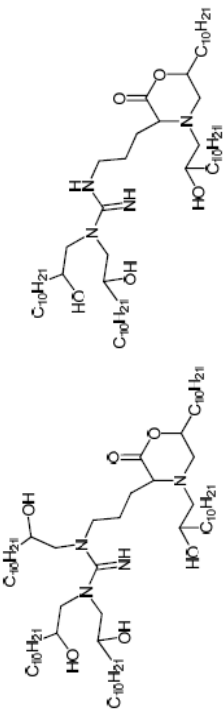
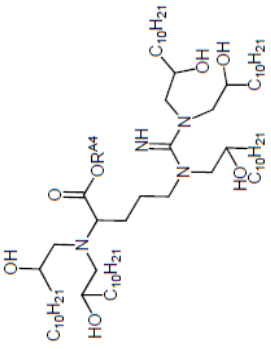
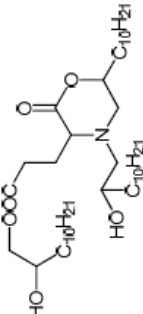
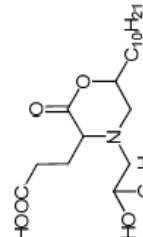
Table 4.				APPL [®]	
Rxn	Method	Precursor	Reagent		
1	1	E12	R	 <p>1A Major</p>	 <p>1B Minor</p>
				 <p>R-E12</p> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p>	

Table 4.

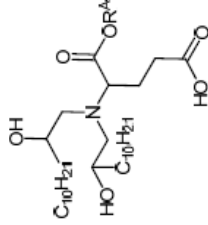
APPL [®]			
Rxn	Method	Precursor	Reagent
4	1	E12	E



4A Major



4B Minor



(trace amounts, R^{A4} = H, Et)

E-E12

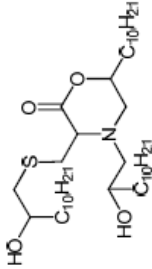
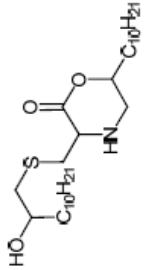
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
5	1	E12	C	<div>  <p>5A Major</p> </div> <div>  <p>5B Minor</p> </div> <div> <p><i>C-E12</i> (trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> </div>

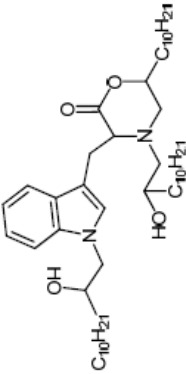
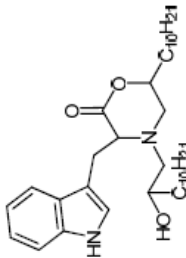
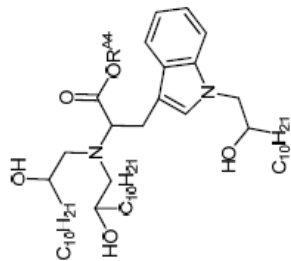
Table 4.				APPL [®]	
Rxn	Method	Precursor	Reagent		
6	1	EI2	W	 <p>6A Major</p>	 <p>6B Minor</p>
				 <p>W-EI2</p>	(trace amounts, R ^{A4} = H, Et)

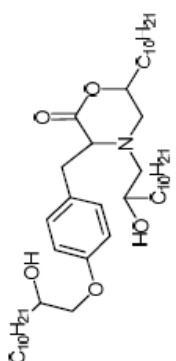
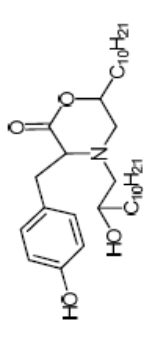
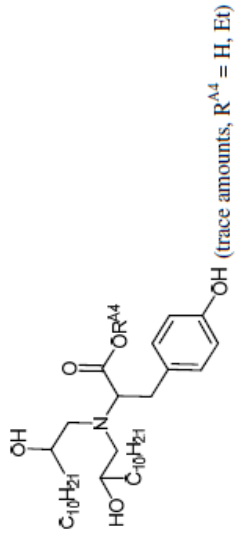
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.*
7	1	E12	Y	<div>  <p>7A Major</p> </div> <div>  <p>7B Minor</p> </div> <div>  <p>Y-E12 (trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> </div>

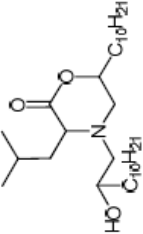
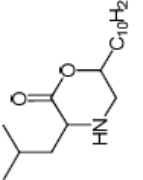
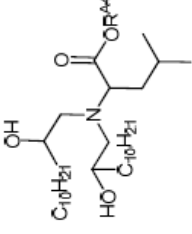
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
10	1	E12	L	<div>  <p>10A Major</p> </div> <div>  <p>10B Minor</p> </div> <div>  <p><i>L-E12</i></p> </div> <p>(trace amounts, R^{Ad} = H, Et)</p>

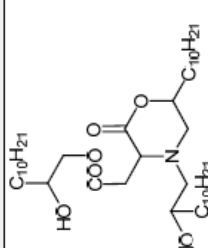
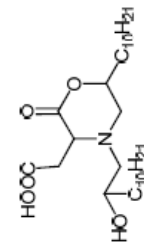
Table 4.			
Rxn	Method	Precursor	Reagent
11	1	E12	D
<div><div><p>11A Major</p></div><div><p>11B Minor</p></div></div> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p>			
<i>D-E12</i>			

Table 4.			
Rxn	Method	Precursor	Reagent
12	1	E12	S
<div> <div> <p>12A Major</p> </div> <div> <p>12B Minor</p> </div> </div> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> <p><i>S-E12</i></p>			
APPL*			

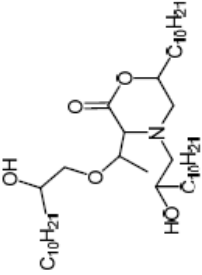
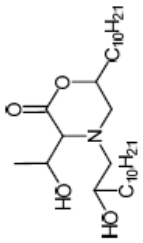
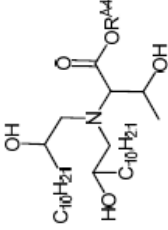
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.*
13	1	E12	T	<div>  <p>13A Major</p> </div> <div>  <p>13B Minor</p> </div> <div>  <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> </div> <p>T-E12</p>

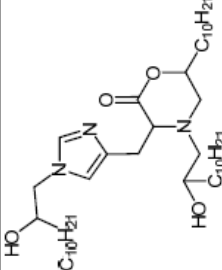
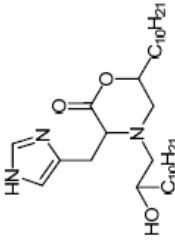
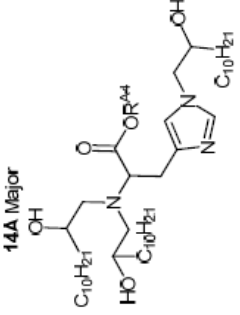
Table 4.				APPL.*
Rxn	Method	Precursor	Reagent	
14	1	E12	H	<div>  <p>14A Major</p> </div> <div>  <p>14B Minor</p> </div> <div>  <p>H-E12</p> </div> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p>

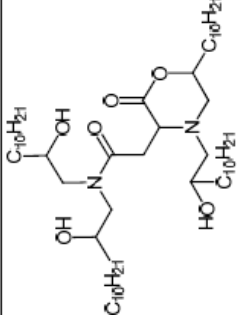
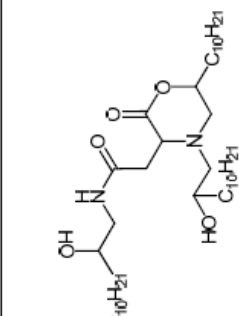
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
15	1	E12	N	<div>  <p>15A Major</p> </div> <div>  <p>15B Minor</p> </div> <div> <p><i>N-E12</i> (trace amounts, R^{Ad} = H, Et)</p> </div>

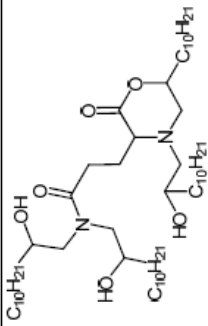
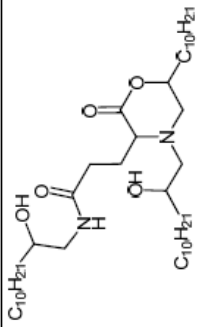
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.*
16	1	E12	Q	<div>  <p>16A Major</p> </div> <div>  <p>16B Minor</p> </div> <div> <p><i>Q-E12</i></p> <p>(trace amounts, R^{Ad} = H, Et)</p> </div>

Table 4.			
Rxn	Method	Precursor	Reagent
17	1	E12	F
<div> <div> <p>17A Major</p> </div> <div> <p>17B Minor</p> </div> <div> <p>F-E12</p> </div> </div> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p>			
APPL.*			

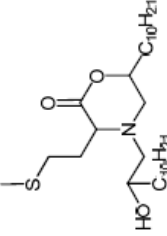
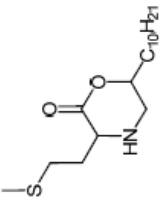
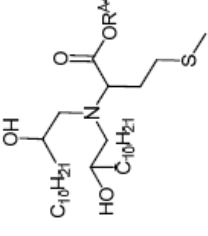
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
18	1	E12	M	<div>  <p>18A Major</p> </div> <div>  <p>18B Minor</p> </div> <div>  <p>M-E12</p> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> </div>

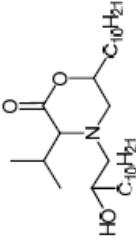
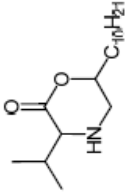
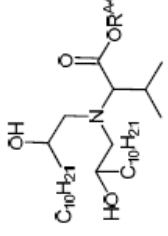
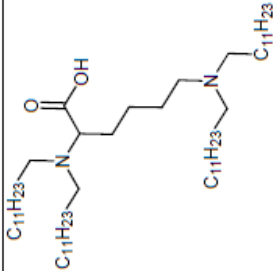
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL _L [®]
19	1	E12	V	<div>  <p>19A Major</p>  <p>19B Minor</p> </div> <div>  <p>V-E12</p> <p>(trace amounts, R^{A4} = H, Et)</p> </div>
20	3	A12	K	<div>  <p>K-A12</p> </div>

Table 4.

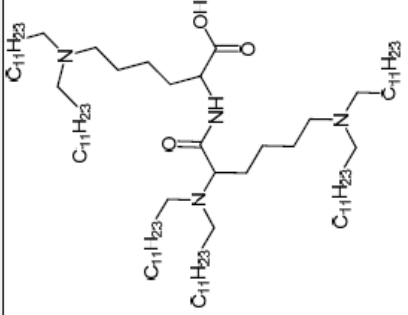
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
21	3	A12	KK	 KK-A12

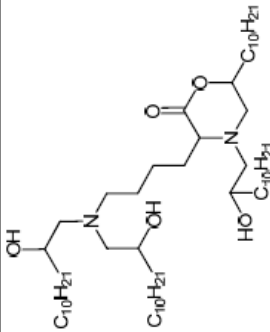
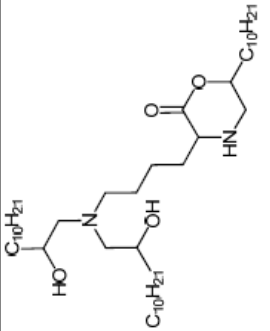
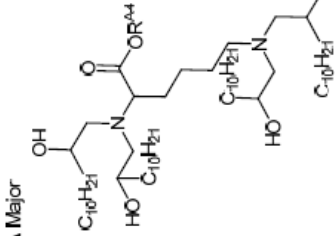
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL #
22	1	E12	K	 <p>22A Major</p>
				 <p>22B Minor</p>
				 <p>K-E12</p>

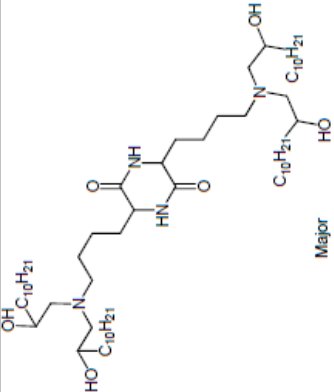
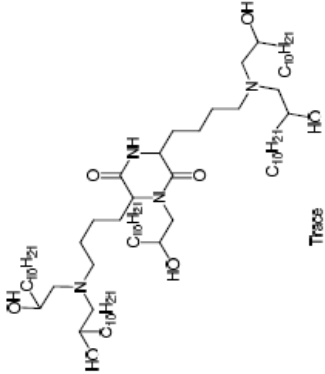
Table 4.				APPL. [®]	
Rxn	Method	Precursor	Reagent		
23	1	E12	cyclic-KK		
				cKK-E12	

Table 4.

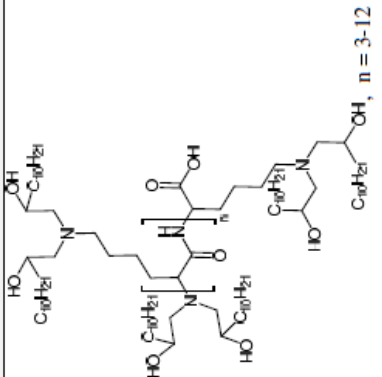
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
24	1	E12	PK-500	 <i>polyK₅₀₀-E12</i>
25	1	E12	PK-1000	As above, n = 6-33 <i>polyK₁₀₀₀-E12</i>
26	1	E12	PK-4000	As above, n = 26-102 <i>polyK₄₀₀₀-E12</i>
27	1	E12	PK-15000	As above, n = 102-204 <i>polyK₁₅₀₀₀-E12</i>
28	1	E12	PK-30000	As above, n = 204-480 <i>polyK₃₀₀₀₀-E12</i>

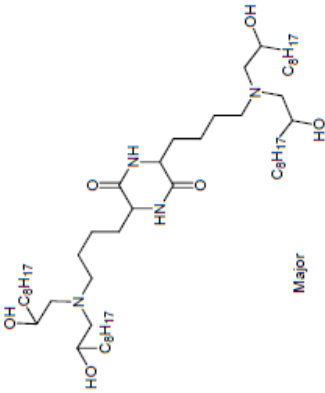
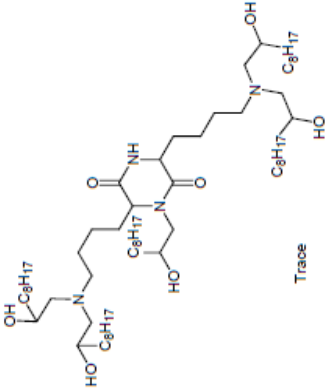
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.*
29	1	E10	cyclic-KK	<div>  <p>Major</p> </div> <div>  <p>Trace</p> </div> <p><i>cKK-E10</i></p>

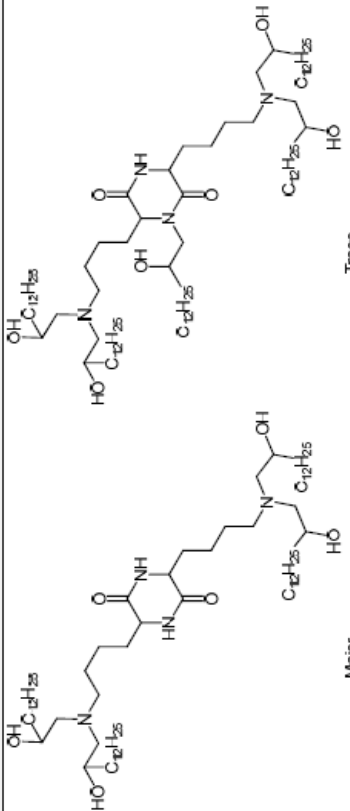
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.*
30	1	E14	cyclic-KK	<div>  </div> <div> <div>Major</div> <div>Trace</div> </div> <div> <i>cKK-E14</i> </div>

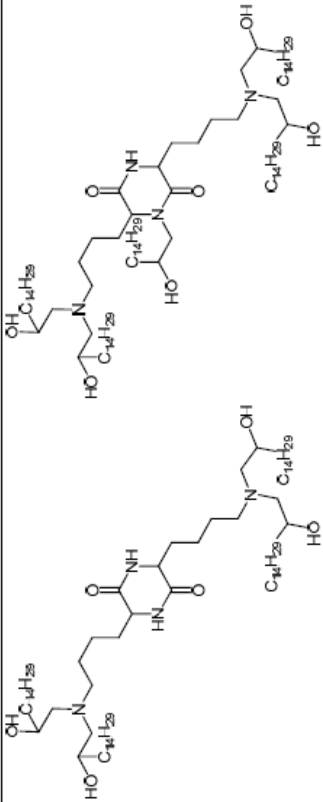
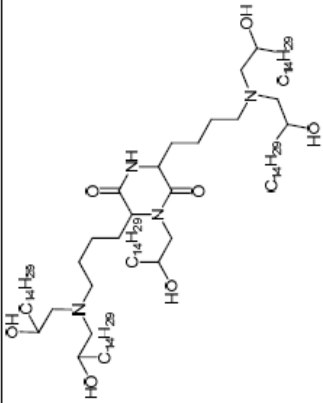
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
31	1	E16	cyclic-KK	<div>  </div> <div> <div>Major</div> <div><i>cKK-E16</i></div> </div>
				<div>  </div> <div> <div>Trace</div> </div>

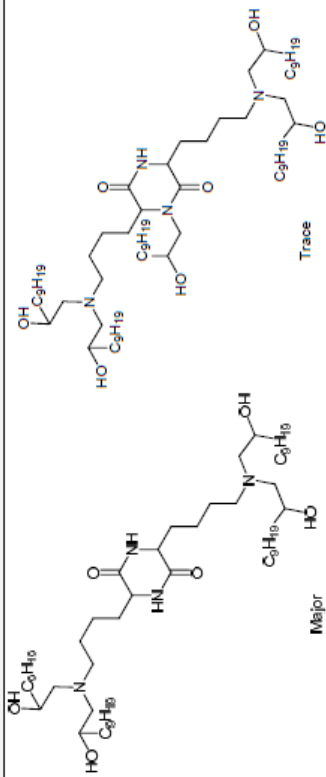
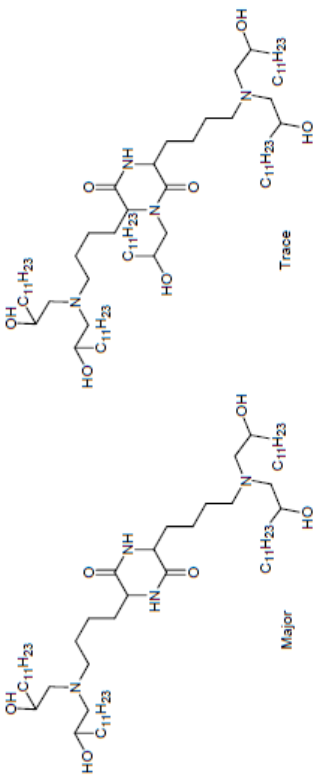
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
32	1	E11	cyclic-KK	 <p><i>cKK-E11</i></p>
33	1	E13	cyclic-KK	 <p><i>cKK-E13</i></p>

Table 4.				
APPL [®]				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	
34	1	E15	cyclic-KK	<div> <p>Major</p> <p>Trace</p> <p><i>cKK-E15</i></p> </div>
35	1	E12	Boc-Lys-OH	<div> <p>35A Major</p> <p>35B Minor</p> <p>Free acid form</p> <p><i>NBoc-K-E12</i></p> </div>

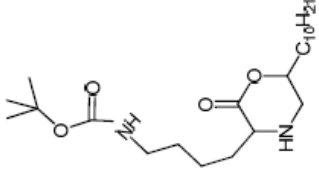
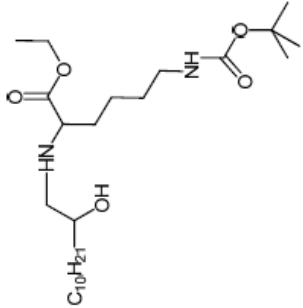
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL [®]
36	1	E12	H- Lys(Boc)- OMe	<div> <div>  <p>36A Major (side chain N-Boced) K-E12</p> </div> <div>  <p>36B Minor</p> </div> </div>

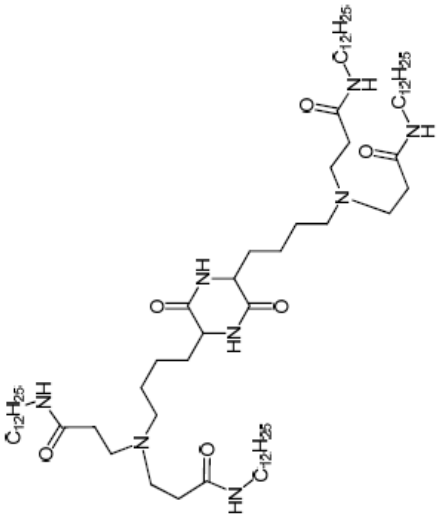
Table 4.				APPL.*
Rxn	Method	Precursor	Reagent	
37	2	N12	cKK	 <p>plus compounds wherein 1 tail (R^1) is replaced with hydrogen. cKK-N12</p>

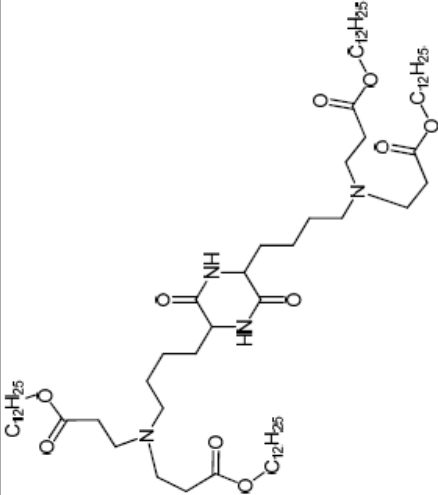
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
38	2	O12	cKK	 <p>cKK-O12</p>

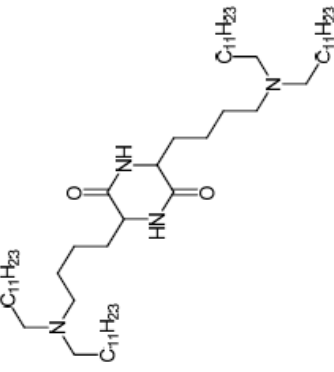
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
39	3	A12	cKK	<div>  </div> <div>cKK-A12</div>

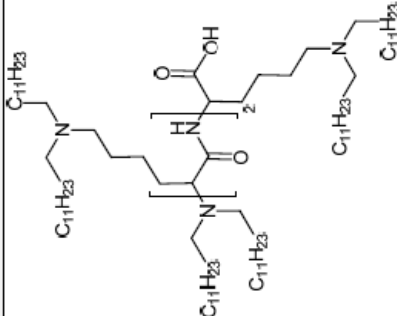
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL.#
41	2	A12	KKK	
				KKK-A12

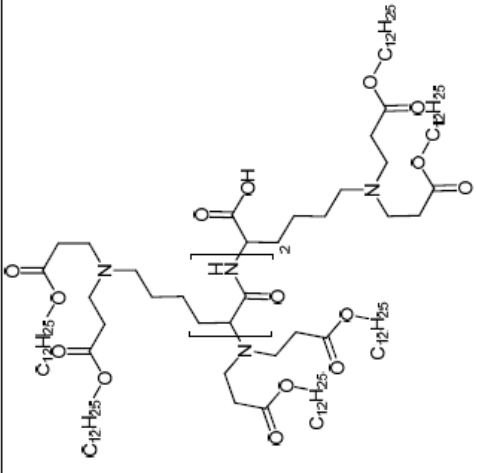
Table 4.				
Rxn	Method	Precursor	Reagent	APPL*
42	3	O12	KKK	 <p>plus compounds wherein 1 tail (R¹) is replaced with hydrogen. KKK-O12</p>

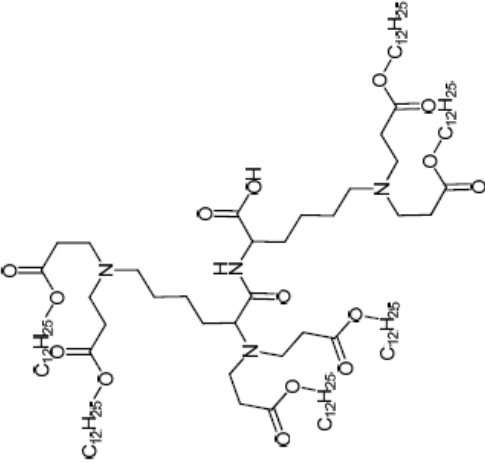
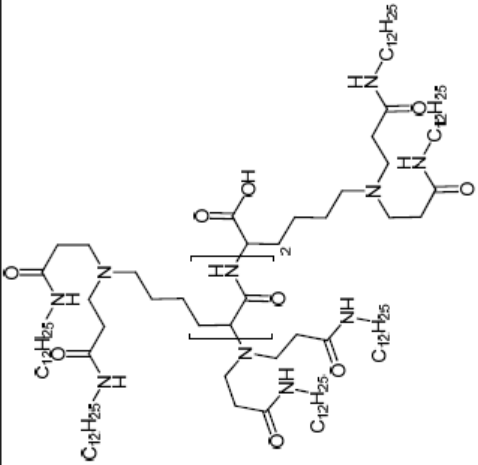
Table 4.				APPL [*]
Rxn	Method	Precursor	Reagent	
43	3	O12	KK	 <p>plus compounds wherein 1 tail (R¹) is replaced with hydrogen. KK-O12</p>

Table 4.				APPL*
Rxn	Method	Precursor	Reagent	
44	3	N12	KKK	 <p>plus compounds wherein 1 tail (R¹) is replaced with hydrogen. KKK-N12</p>

*reaction may produce a mixture of two or more APPLs; also includes compounds wherein 1 or more tails (R¹) are replaced with hydrogen.

* реакція може давати суміш двох чи більше APPL; також включає сполуки, у яких 1 чи декілька вуглецевих хвостів (R¹) заміщені на водень

5

Таблиця 5

Сполука	Хімічна формула	Розраховано	Знайдено	Число "хвостів"
A-E12	C27H54NO3+	440,4098	440,4336	2
C-E12	C27H54NO3S+	472,3819	472,4303	2
D-E12	C28H54NO5+	484,3997	484,4327	2
E-E12	C29H56NO5+	498,4153	498,4117	2
F-E12	C33H58NO3+	516,4411	516,4332	2
G-E12	C26H52NO3+	426,3942	426,3772	2
H-E12	C42H80N3O4+	690,6143	690,6016	3
I-E12	C30H60NO3+	482,4568	482,4461	2
K-E12	C42H85N2O4+	681,6504	681,6009	3

Таблиця 5 (продовження)

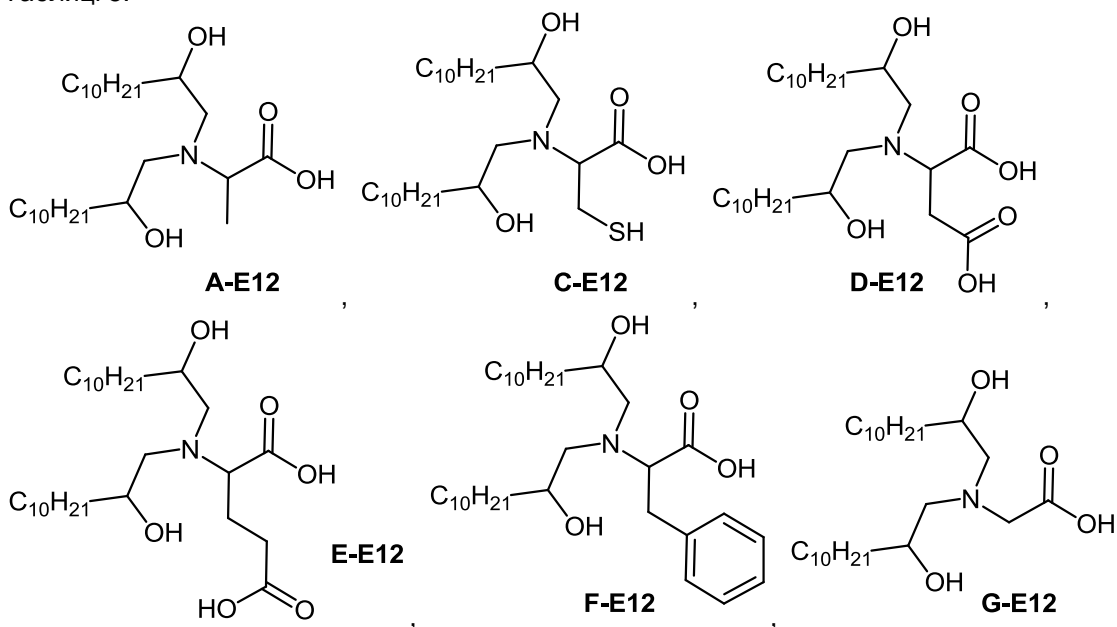
Сполука	Хімічна формула	Розраховано	Знайдено	Число "хвостів"
L-E12	C30H60NO3+	482,4568	482,4771	2
M-E12	C29H58NO3S+	500,4132	500,4471	2
N-E12	C40H79N2O5+	667,5984	667,5894	3
P-E12	C17H32NO2+	282,2428	282,2585	1
Q-E12	C29H57N2O4+	497,4313	497,4268	2
R-E12	C54H109N4O5+	893,8392	893,8400	4
S-E12	C27H54NO4+	456,4047	456,3891	2
T-E12	C28H56NO4+	470,4204	470,4186	2
V-E12	C29H58NO3+	468,4411	468,4259	2
W-E12	C35H59N2O3+	555,4520	555,4510	2
Y-E12	C33H58NO4+	532,436	532,4149	2
cKG-E12	C32H64N3O4+	554,4891	554,4852	2
cKT-E12	C34H68N3O5+	598,5153	598,5179	2
cYK-E12	C39H70N3O5+	660,5310	660,5350	2
cLK-E12	C36H72N3O4+	610,5517	610,5556	2
cDK-E12*	C36H70N3O6+	640,5259	640,5316	2
cMK-E12	C35H70N3O4S+	628,5082	628,5072	2
cKV-E12	C35H70N3O4+	596,5361	596,5330	2
cAK-E12	C33H66N3O4+	568,5048	568,4992	2
cCK-E12	33H66N3O4S+	600,4769	600,6143	2
cQK-E12	C35H69N4O5+	625,5262	625,4733	2
cPK-E12	C35H68N3O4+	594,5204	594,5169	2
cFK-E12	C39H70N3O4+	644,5361	644,5301	2
cWK-E12	C41H71N4O4+	683,5470	683,5367	2
cEK-E12	C35H68N3O6+	626,5103	626,5053	2
cIK-E12	C36H72N3O4+	610,5517	610,5501	2
cSK-E12	C33H66N3O5+	584,4997	584,5029	2
cKK-E10	C52H105N4O6+	881,8029	881,8042	4
cKK-E12	C60H121N4O6+	993,9281	993,9224	4
cKK-E14	C68H137N4O6+	1106,0533	1106,0709	4
cKK-E16	C76H153N4O6+	1218,1785	1218,2002	4
A-A12	C27H56NO2+	426,4306	426,4244	2
C-A12	C27H56NO2S+	458,4026	458,3857	2
D-A12	C28H56NO4+	470,4204	470,4188	2
E-A12	C29H58NO4+	484,4360	484,4319	2
F-A12	C33H60NO2+	502,4619	502,4560	2
G-A12	C26H54NO2+	412,4149	412,4107	2
H-A12	C30H58N3O2+	492,4524	492,4503	2
I-A12	C30H62NO2+	468,4775	468,4714	2
K-A12	C54H111N2O2+	819,8640	819,8657	4
L-A12	C30H62NO2+	468,4775	468,4752	2
M-A12	C29H60NO2S+	486,4339	486,4318	2
N-A12	C28H57N2O3+	469,4364	469,4328	2
P-A12	C17H34NO2+	284,2584	284,2512	1
Q-A12	C29H59N2O3+	483,4520	483,4543	2
R-A12	C42H87N4O2+	679,6824	679,6783	3
S-A12	C27H56NO3+	442,4255	442,4225	2
T-A12	C28H58NO3+	456,4411	456,4398	2
V-A12	C29H60NO2+	454,4619	454,4544	2
W-A12	C35H61N2O2+	541,4728	541,4724	2
Y-A12	C33H60NO3+	518,4568	518,4543	2
KK-A12	C84H171N4O3+	1284,3346	1284,3458	6
KKK-A12	C114H231N6O4+	1748,8051	1748,8340	8
cKK-A12	C60H121N4O2+	929,9484	929,9445	4

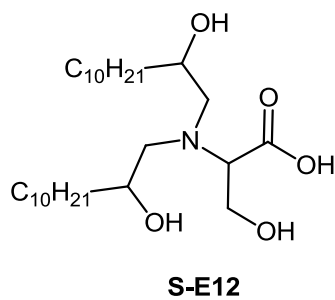
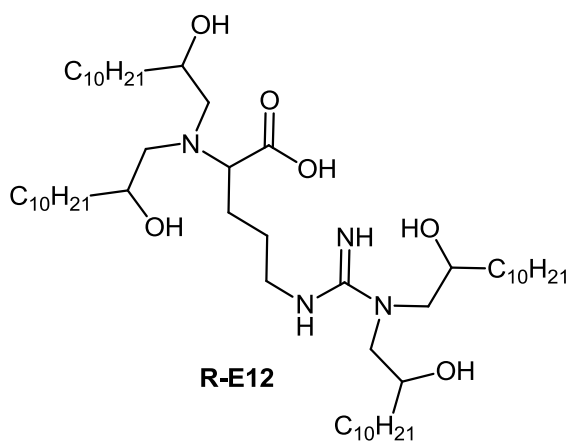
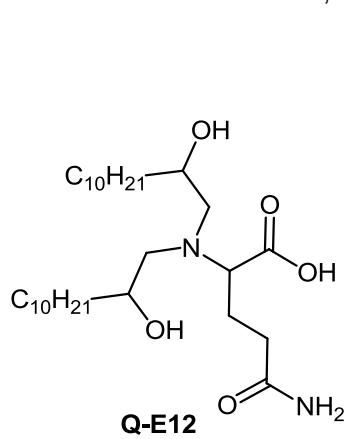
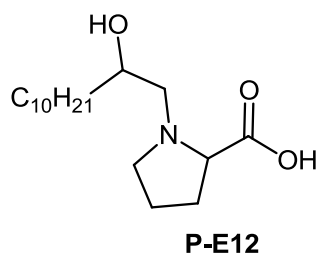
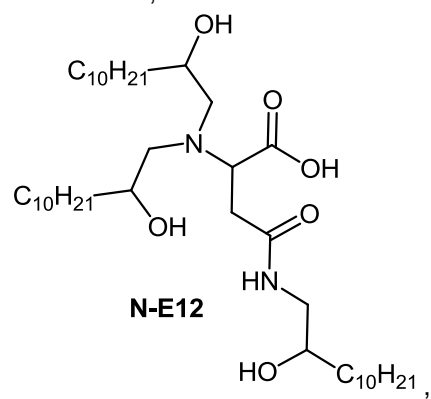
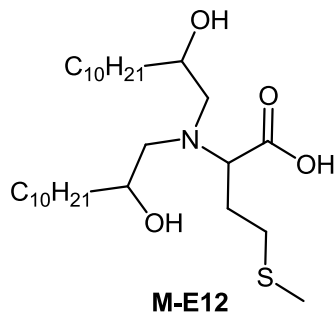
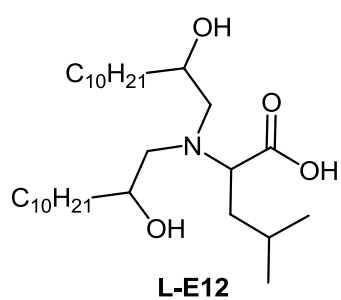
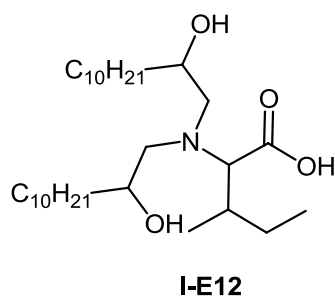
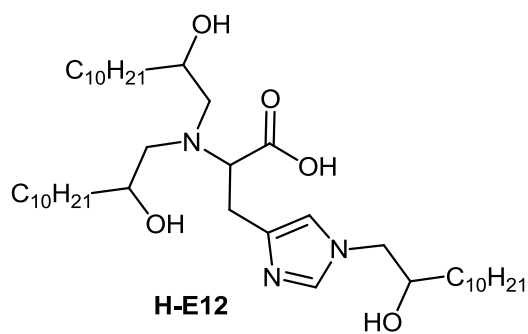
Таблиця 5 (продовження)

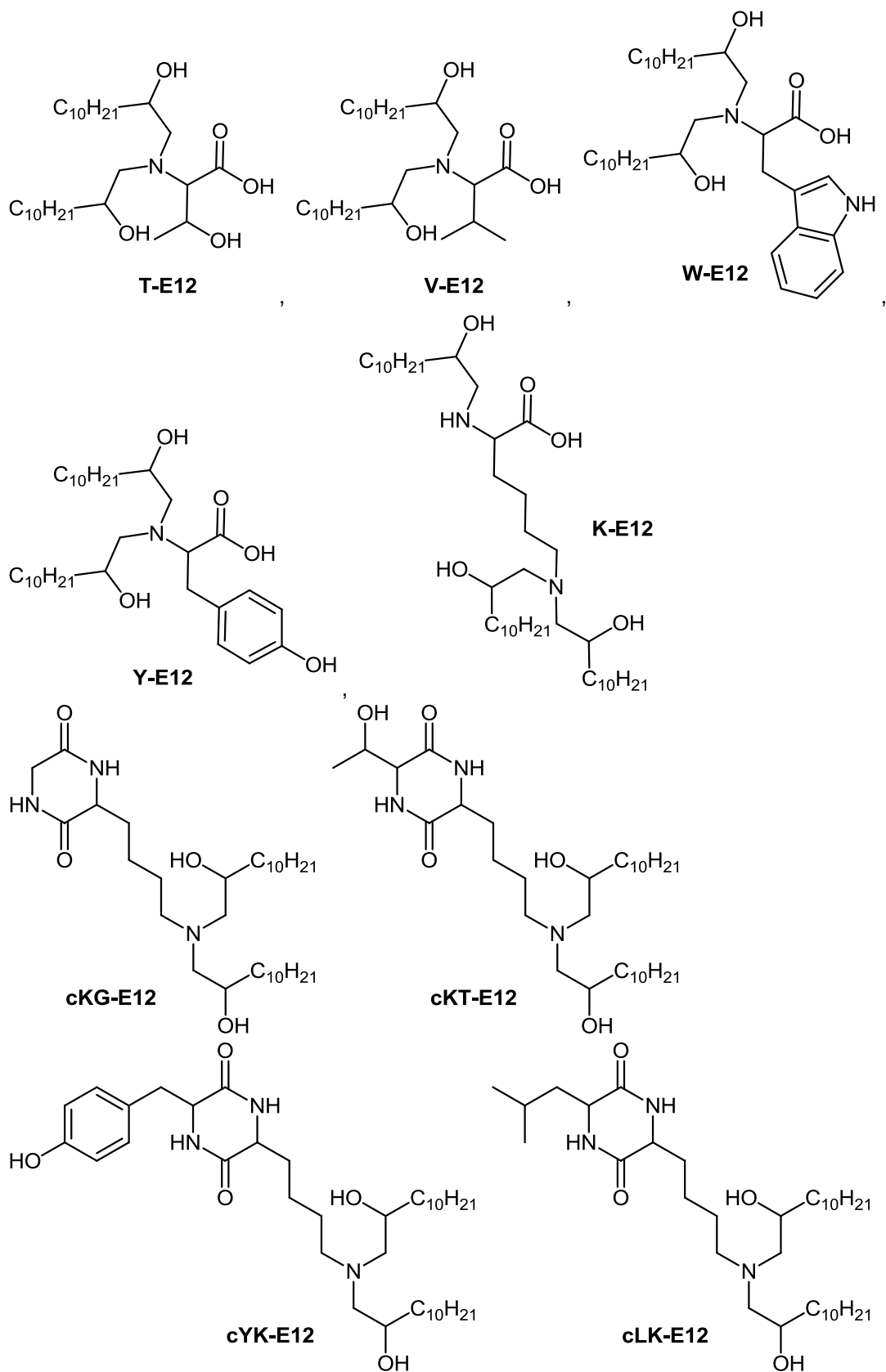
Сполука	Хімічна формула	Розраховано	Знайдено	Число "хвостів"
A-O12	C18H36NO4+	330,2639	330,2582	1
C-O12	C33H64NO6S+	602,4449	602,4426	2
D-O12	C19H36NO6+	374,2537	374,2492	1
E-O12	C20H38NO6+	388,2694	388,2672	1
F-O12	C24H40NO4+	406,2952	406,2896	1
G-O12	C17H34NO4+	316,2482	316,2423	1
H-O12	C36H66N3O6+	636,4946	636,4969	2
I-O12	C21H42NO4+	372,3108	372,3054	1
K-O12	C66H127N2O10+	1107,9485	1107,9417	4
L-O12	C21H42NO4+	372,3108	372,3052	1
M-O12	C20H40NO4S+	390,2673	390,2628	1
N-O12	C19H37N2O5+	373,2697	373,2668	1
P-O12	C20H38NO4+	356,2795	356,2779	1
Q-O12	C20H39N2O5+	387,2853	387,2831	1
R-O12	C21H43N4O4+	415,3279	415,3235	1
S-O12	C18H36NO5+	346,2588	346,2521	1
T-O12	C19H38NO5+	360,2744	360,2733	1
V-O12	C20H40NO4+	358,2952	358,2905	1
W-O12	C26H41N2O4+	445,3061	445,3010	1
Y-O12	C24H40NO5+	422,2901	422,2868	1
KK-O12	C87H167N4O13+	1476,2524	1476,2533	5
KKK-O12	C123H235N6O18+	2084,7652	2084,7650	7
cKK-O12	C72H137N4O10+	1218,0329	1218,0880	4

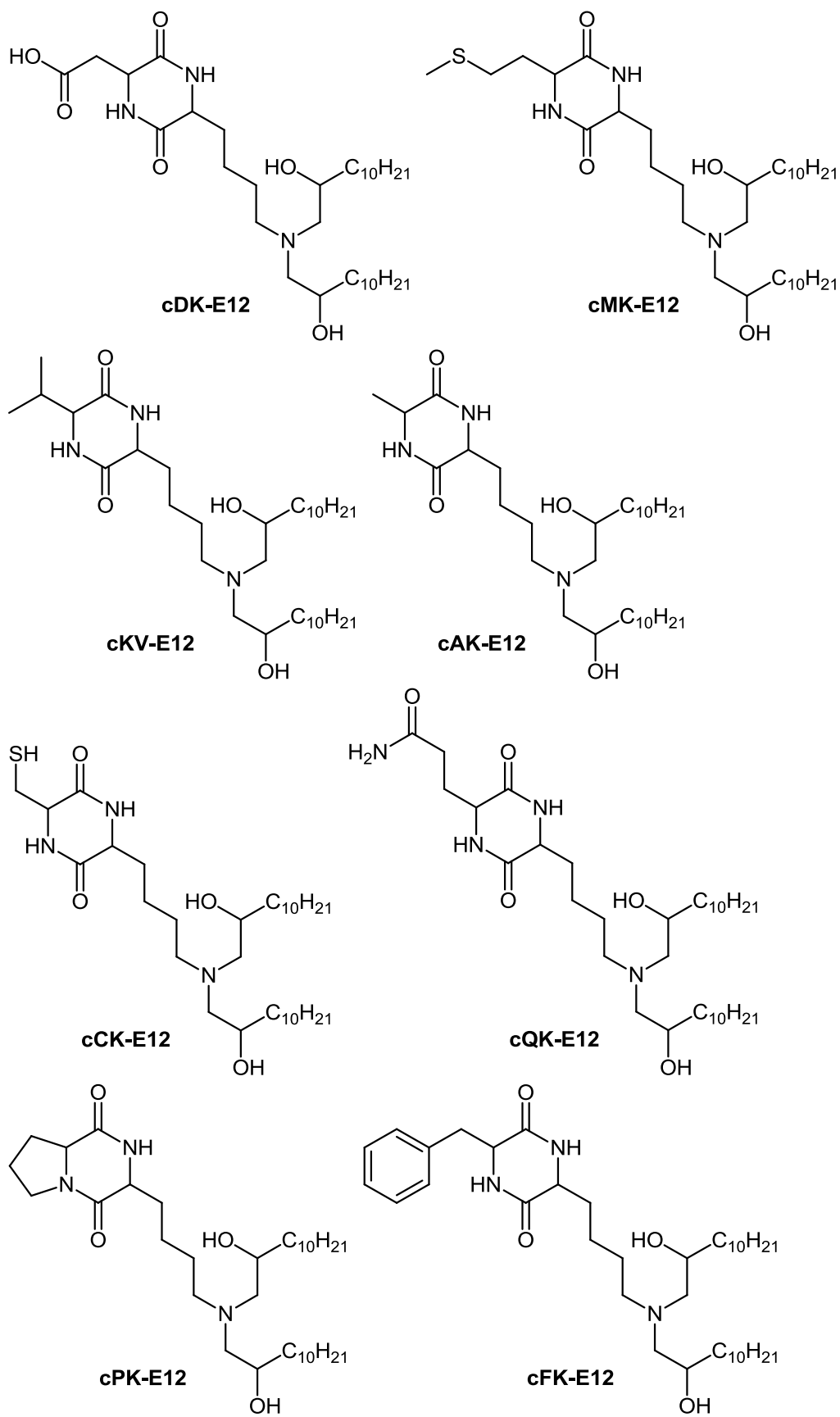
* утворення етилового складного ефіру. Не включені сполуки, одержані з полі-L-лізину.
Типові приклади сполук

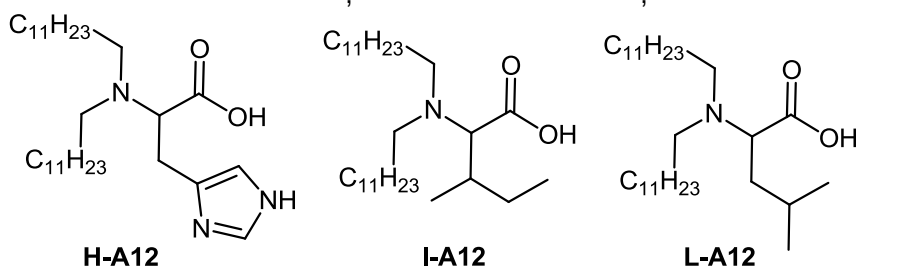
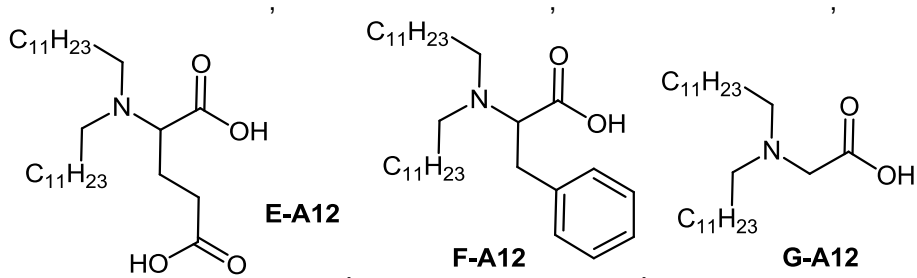
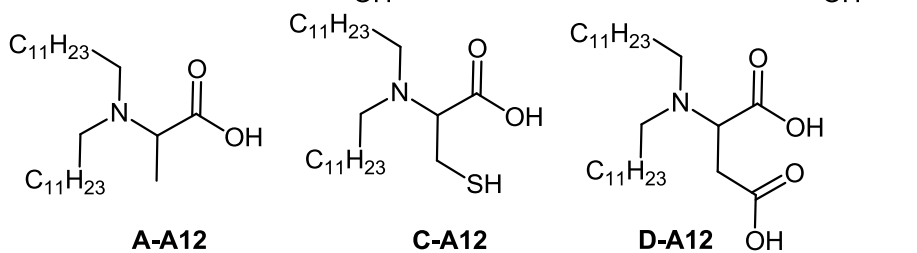
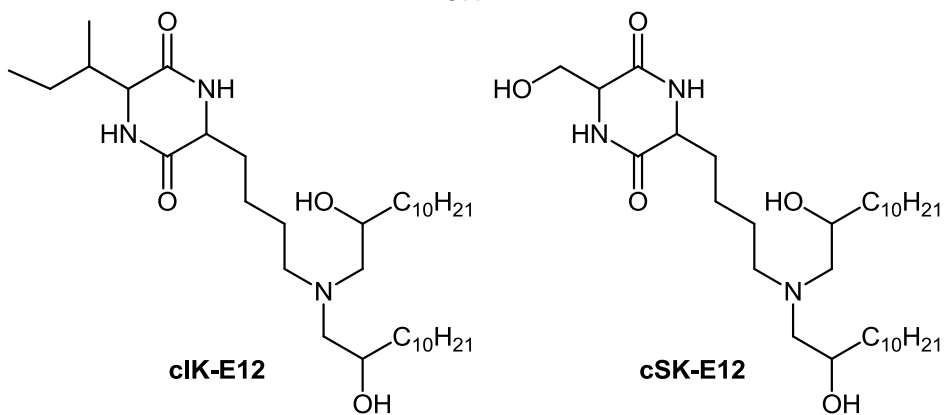
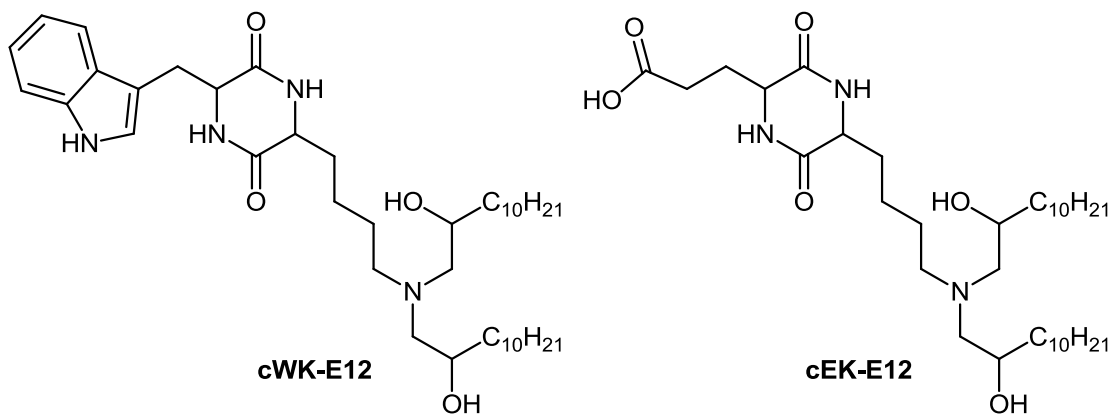
Таблиці 5:

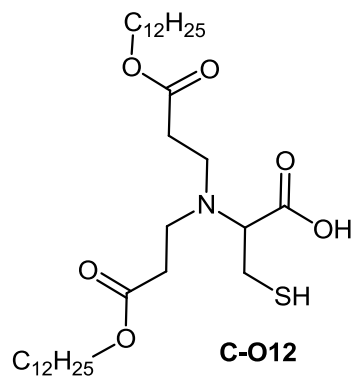
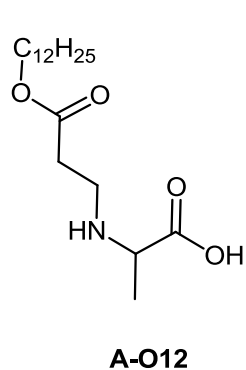
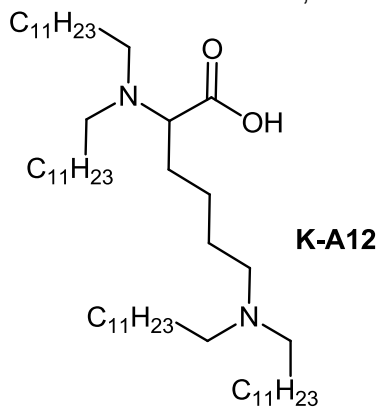
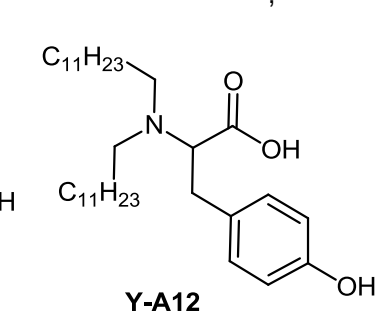
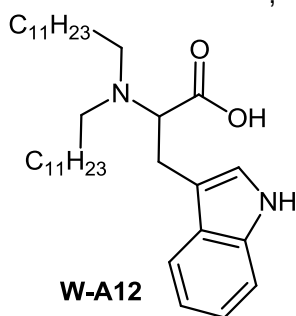
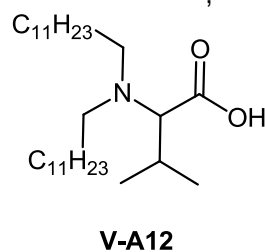
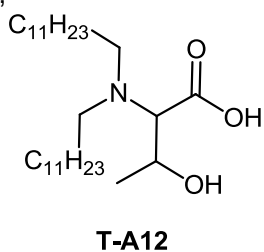
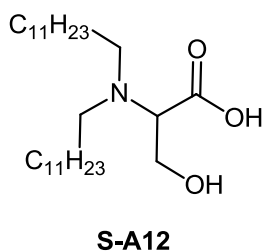
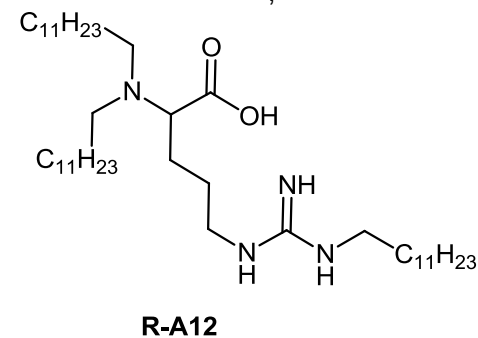
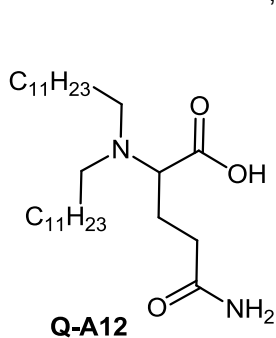
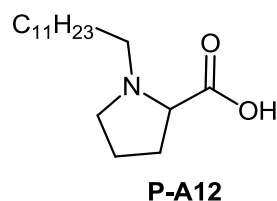
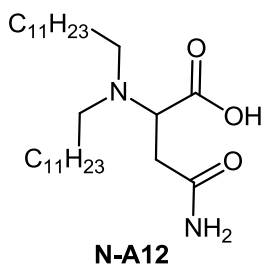
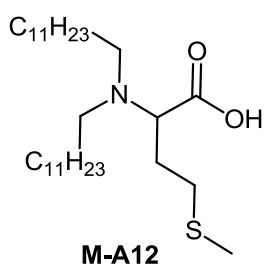


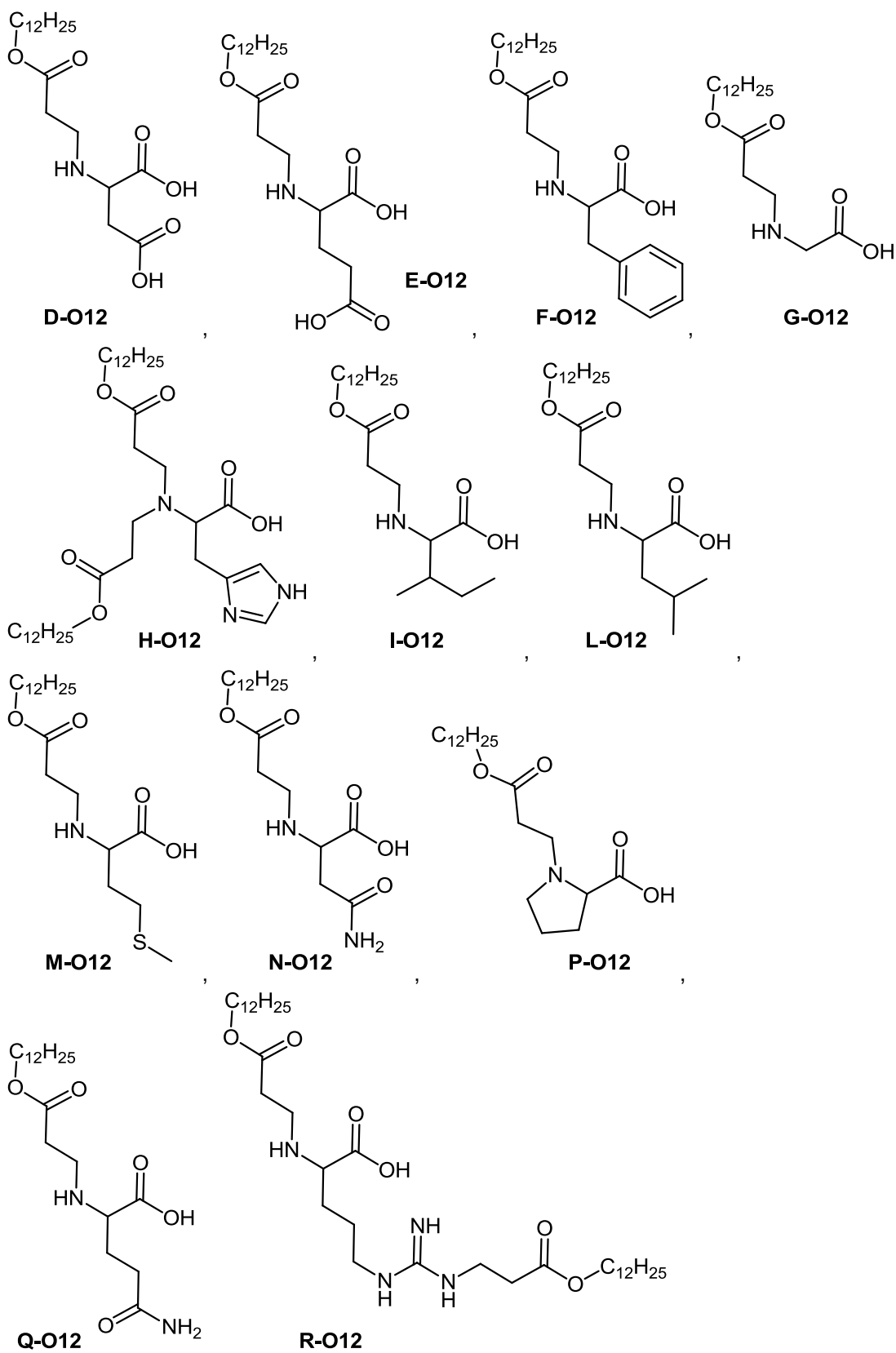


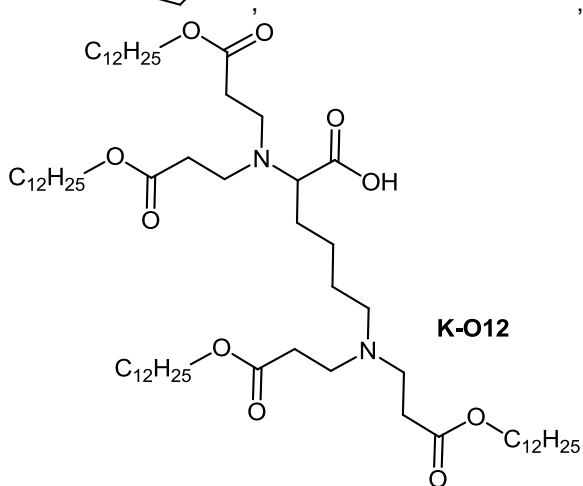
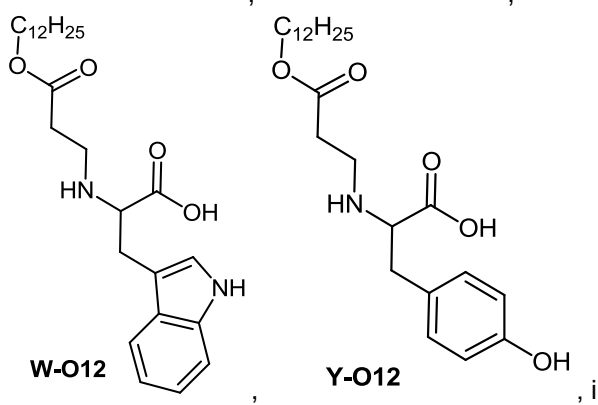
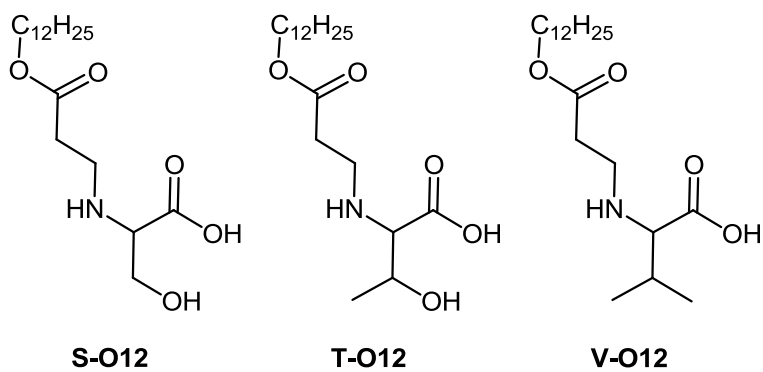




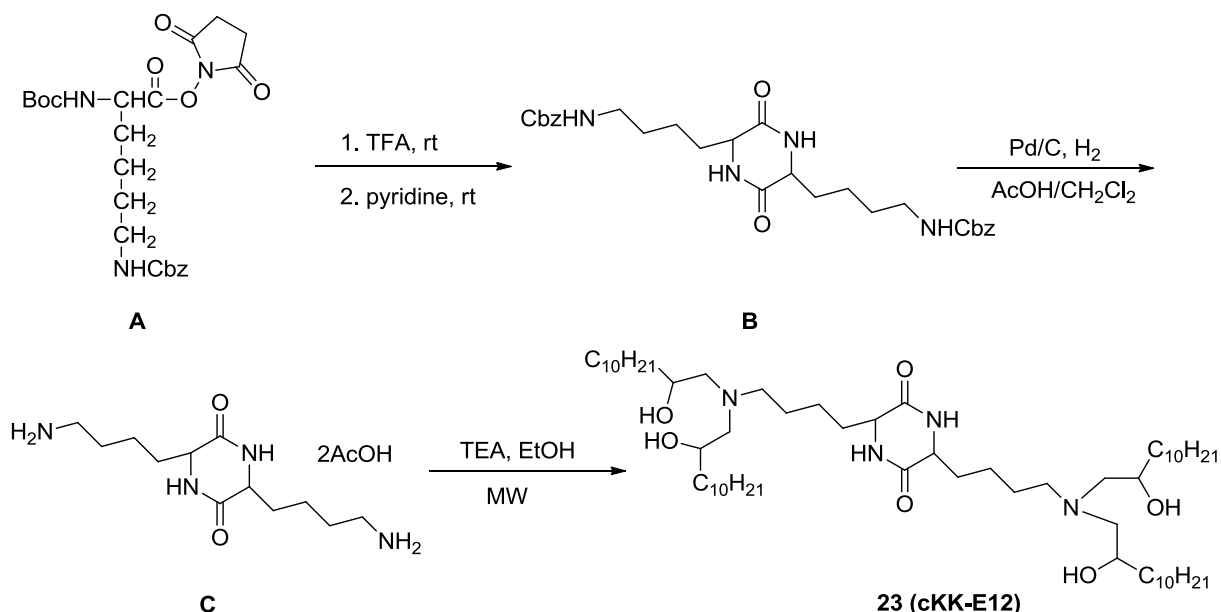








Приклад 2. Альтернативний синтез сполуки 23 (сКК-Е12)



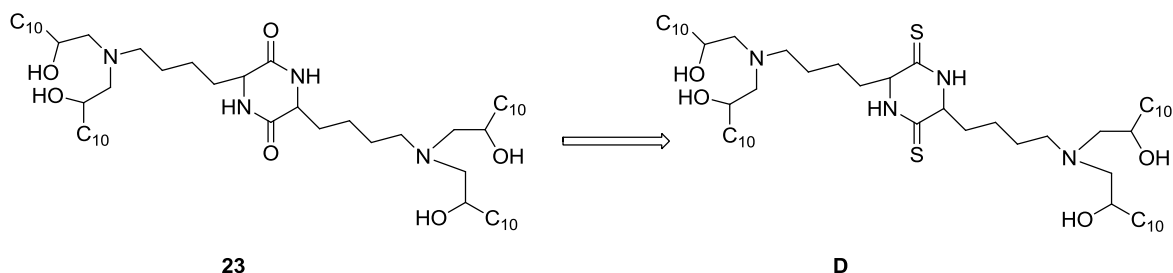
Синтез сполуки В. Сполуку А (487 мг, 1,02 ммоль) завантажують в колбу на 10 мл та додають по краплях трифтороцтову кислоту (TFA, 1,3 мл) при 0 °С. Реакційну суміш підігрівують до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хв. Розчинники випаровують при зниженому тиску і солі TFA в ДМФ (3,5 мл) додають по краплях до піридину (100 мл) при 0 °С. Реакційну суміш повільно підігрівують до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Розчинники випаровують при зниженому тиску і білу тверду речовину промивають EtOAc, одержуючи чисту сполуку В з виходом 69 %. MS: m/z 525 ($M+H^+$); 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО, ppm): δ 1,29-1,40 (м, 8H, CH_2CH_2), 1,61-1,68 (м, 4H, CH_2), 2,97 (дд, $J=6,0, 12,5$ Гц, 4H, NCH_2), 3,79 (шир., 2H, COCH), 7,22 (т, $J=5,5$ Гц, 2H, ароматичний), 7,33-7,37 (м, 8H, ароматичний), 8,10 (с, 2H, NH).

Синтез сполуки С. До каламутного розчину сполуки В (95 мг, 0,18 ммоль) в 50 % оцтовій кислоті/ CH_2Cl_2 (6 мл) додають Pd на вугіллі (10 % мас., 36,5 мг). Чорну суспензію дегазують протягом 5 хв. та подають газоподібний водень. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім фільтрують через шар целіту, який промивають декілька разів MeOH. Об'єднані фільтрати концентрують, одержуючи жовту в'язку маслянисту рідину, яка твердіє після додавання EtOAc. Тверду речовину промивають етилацетатом, одержуючи сполуку С з виходом 90 %. MS: m/z 257 ($M+H^+$); 1H ЯМР (500 МГц, D_2O , ppm): δ 1,39-1,52 (м, 4H, CH_2), 1,67-1,71 (м, 4H, CH_2), 1,84-1,88 (м, 4H, CH_2), 2,99 (т, $J=7,5$ Гц, 4H, NCH_2), 4,14 (т, $J=5,0$ Гц, 2H, COCH).

Синтез сполуки 23 (сКК-Е12). До суміші сполуки С (169,2 мг, 0,45 ммоль) та 1,2-епоксидодекану (523 мг, 2,7 ммоль) в EtOH додають триетиламін (182 мг, 1,8 ммоль) та перемішують 30 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім опромінюють у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 5 год. Суміш очищають флеш-хроматографією на колонці, одержуючи сполуку 23 (з виходом 52 %) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. MS: m/z 993 ($M+H^+$); 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО, ppm): δ 0,87 (т, $J=7,0$ Гц, 12H, CH_3), 1,21-1,39 (м, 80H, CH_2), 1,64-1,67 (м, 4H, CH_2), 2,25-2,44 (м, 12H, NCH_2), 3,44 (шир., 4H, CHOH), 3,79 (шир., 2H, COCH), 4,21 (д, $J=3,0$ Гц, 2H, CHOH), 4,27 (д, $J=3,0$ Гц, 2H, CHOH), 8,11 (шир., 2H, CONH).

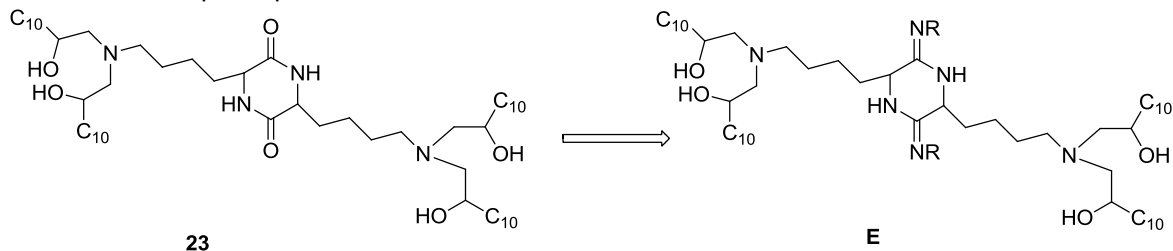
Приклад 3. Синтез сполуки D

Передбачається, що сполука D може бути синтезована за реакцією сполуки 23 з реагентом Лоусона в сухому толуолі.



Приклад 4. Синтез сполуки Е

5 Передбачається, що сполука Е може бути синтезована за реакцією сполуки 23 з гідроксиламіном гідрохлоридом або іншими заміщеними амінами в метанолі.



Біологічні способи

Композиції міРНК

10 Композиція А

APPL, дистеароїлфосфатидилхолін (DSPC), холестерин та mPEG2000-DMG солюбілізують в 90 % етанолі при молярному співвідношенні 50:10:38,5:1,5. міРНК (проти люциферази світлячка або fVII) солюбілізують в 10 мМ цитратному буфері, рН 3, в концентрації 0,4 мг/мл. Етанольний розчин ліпиду та водний розчин міРНК прокачують за допомогою шприц-помпи через мікрофлюїдну змішувальну камеру зі спонтанним утворенням міРНК-вмісних ліпідних наночастинок. Ліпіди об'єднували з міРНК при співвідношенні загального ліпиду до міРНК, рівному 7:1 (мас.:мас.). Ці композиції піддавали діалізу проти PBS (фосфатно-сольовий буфер) для видалення етанолу та заміни буфера.

Композиція В

20 Виготовляли композицію APPL з холестерином (Sigma-Aldrich), DSPC (1,2-дистеароїл-sn-гліцери-3-фосфохолін, Avanti), mPEG2000-DMG (синтезований фірмою Alnylam) та міРНК за допомогою мікрофлюїдного змішувального пристрою. Див., наприклад, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. J Am Chem Soc. Композиції потім піддавали діалізу проти PBS (фосфатно-сольовий буфер) в діалізних касетах з відсіканням по молекулярній вазі (MWCO) 3500 (Pierce) протягом 25 ночі. Частинки характеризували шляхом модифікованого аналізу Ribogreen (Invitrogen) на захоплення міРНК та динамічного світлорозсіювання (ZetaPALS, Brookhaven Instruments) для визначення середнього діаметра частинок. Композиції сКК-E12 виготовляли з холестерину, DSPC та mPEG2000-DMG з використанням схожої методики при молярному співвідношенні 30 50: 10: 38,5: 1,5. Ця композиція давала частинки діаметром 60-70 нм із захопленням міРНК приблизно 65 %.

In vitro "вимикання" гена люциферази

Клітини HeLa, що стабільно експресують люциферазу світлячка і люциферазу Renilla, висівали (14000 клітин/лунку) в кожну лунку непрозорого білого 96-лункового планшета (Corning-Costar) та залишали для прикріплення на ніч в живильному середовищі. Живильне середовище складалося з 90 % DMEM (модифіковане за Дульбекко середовище Ігла), що не містить фенольного червоного, 10 % FBS (сироватка плоду корови), 100 од./мл пеніциліну, 100 мг/мл стрептоміцину (Invitrogen). Клітини трансфекували LNP (ліпідні наночастинок) складеними з міРНК анти-люциферази шляхом додавання сформованих частинок до живильного 40 середовища. Трансфекцію здійснювали в чотирьох паралельних дослідах. Клітини вирощували протягом 1 доби при 37 °C, 5 % CO₂, і потім аналізували на експресію люциферази. Контрольні експерименти проводили з ліпофектаміном 2000, як описано постачальником (Invitrogen). Експресію люциферази світлячка і Renilla аналізували з використанням аналітичних наборів Dual-Glo (Promega). Люмінесценцію вимірювали за допомогою люмінометра Victor3 (Perkin Elmer). 45

In vivo "вимикання" гена фактора VII у мишей

Для експериментів з "вимикання" міРНК використовували мишей C57BL/6 (Charles River Labs). Перед ін'єкцією, композиції розводили в PBS (фосфатно-сольовий буфер) при таких концентраціях міРНК (SEQ ID NO 1 (siFVII смислова): 5'-GGAucAucucAAGucuuAcT*T-3'; SEQ ID NO 2 (антисмислова): 5'-GuAAGAcuuGAGAuGAucT*T-3'), щоб кожній миші була введена доза 0,01 мл/г ваги тіла. Композиції вводили внутрішньовенно ін'єкцією в хвостову вену. Через 48 або 72 год. вимірювали приріст/втрату ваги тіла і мишей анестизували інгаляцією ізофлуорану для взяття зразка крові ретроорбітальним кровопусканням з ока. Сироватку виділяли за допомогою пробірок для відокремлення сироватки (пробірки Falcon, Becton Dickinson) та рівні білка фактора VII аналізували шляхом хромогенного аналізу (Biophen FVII, Aniera Corporation). Будували калібрувальну криву з використанням зразків від мишей, яким робили ін'єкції PBS, і відносну експресію фактора VII визначали шляхом порівняння груп обробки з контрольними групами PBS без обробки.

Біорозподіл композиції Су5,5-міченої міРНК-сКК-E12 у мишей.

Вищезгаданим мишам робили системні ін'єкції композицій Су5,5-міченої міРНК в дозі 1 мг/кг загальної міРНК. Мишей умертвляли через 1 годину або 24 години після ін'єкції; потім видаляли підшлункову залозу, селезінку, печінку, нирки, яєчники, матку, серце, легені та тимус, а також робили зрізи жирової тканини та м'язової тканини і візуалізували. Органі аналізували за допомогою системою візуалізації Ivis фірми Caliper з використанням довжини хвилі збудження 675 нм та довжини хвилі емісії 720 нм. Дані обробляли за допомогою прикладної програми Living Image фірми Caliper. Силу сигналу для індивідуальних органів нормалізували по сумарній силі сигналу для усіх органів.

In vitro аналіз трансфекції міРНК та мікроскопія.

Вплив аполіпопротеїнів оцінювали за допомогою in vitro аналізу трансфекції міРНК в клітинах HeLa, як описано раніше. Клітини HeLa, що стабільно експресують люциферазу світлячка і люциферазу Renilla, висівали на непрозорий білий 96-лунковий планшет (Corning-Costar) на ніч. Клітини трансфekuвали композицією сКК-E12, складеною з 50 нг світлячок-специфічної siLuc в чотирьох паралельних дослідах. Аполіпопротеїни (Fitzgerald Industries) інкубували з композиціями сКК-E12 протягом 5 хвилин перед додаванням до клітин. Після 24 год. інкубації при 37 °C, 5 % CO₂, клітини аналізували на експресію люциферази з використанням аналітичних наборів Dual-Glo (Promega). Для візуалізації поглинання клітинами, складали композицію сКК-E12 з Alexa-Fluor 647-міченою міРНК та інкубували з клітинами HeLa протягом 3 год. Клітини потім фіксували в 4 % параформальдегіді, пермеабілізували 0,1 % сапоніном та забарвлювали Hoechst. Усі зображення отримували з використанням конфокальної системи з обертовим диском Opera (Perkin Elmer) і дані аналізували з використанням прикладної програми Acapella (Perkin Elmer).

Обговорення

Окремі амінокислоти вводили в реакцію з альдегідами, акрилатами та епоксидами для одержання produce APPL. Заново синтезовані ліпідні похідні на основі окремих амінокислот оцінювали на їх здатність "вимикати" печінкові гени у мишей. Атестована генетична мішень, фактор VII (фактор згортання крові), була вибрана як маркер "вимикання". Див., наприклад, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. Nat Biotechnol, 2008. 26(5): p. 561-9. Складали композиції нових ліпідних похідних з холестерином, DSPC, ПЕГ-ліпідом та міРНК з використанням мікрофлюїдної технології змішування. Див., наприклад, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. J Am Chem Soc. Композиції, які були нестабільними у розчині, або не демонстрували захоплення міРНК, не піддавали скринінгу. Робили мишам ін'єкції стабільних композицій шляхом системного введення в дозі 1 мг/кг (Фігура 1). За результатами цього початкового скринінгу, ми ідентифікували K-E12 як більш сильнодіючий, ніж інші. Результативність пошуку (більше 50 % "вимикання") становила одну з 60 сполук (тобто 1,7 %, включаючи сполуки, не піддані скринінгу через нестабільність частинок або відсутність захоплення міРНК).

Підвищена дієвість K-E12 привела нас до розробки другого набору пептид- та поліпептид-ліпідних похідних на основі лізину. Дипептиди на основі лізину вводили в реакцію з епоксидами для одержання дикетопіперазинових APPL. Для одержання таких каркасних структур використовували мікрохвильове опромінювання, що різко зменшувало час реакції з 3 днів до 5 годин. На додаток, для додаткового підтвердження хімічної структури та поліпшення хімічної доступності для великомасштабного синтезу, був розроблений альтернативний шлях синтезу для одержання сКК-E12 (Приклад 2). Діамін 5, синтезований згідно зі способом, описаним раніше (Bergeron, R.J., et al., Macromolecular Self-Assembly of Diketopiperazine Tetrareptides. J.

Am. Chem. Soc., 1994. 116(19): p. 8479-84; Kaur, N., et al., A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes: Understanding Molecular Events Involved in N-(Fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) Interactions. Mol. Pharmaceutics, 2008. 5(2): p. 294-315), вводили в реакцію з 1,2-епоксидодеканом, одержуючи сКК-Е12. Сполуку (С) піддавали реакціям відновного амінування або приєднання за Міхаелем з додеканалем або додецилакрилатом з утворенням сКК-А12 та сКК-О12. Реакції між лізин-лізином та полі-Л-лізином (молекулярна вага 500-70000 г/моль) і альдегідами та акрилатами були схожими з реакціями для одиничних амінокислот.

Потім оцінювали ефекти "вимикання". Десять з 43 сполук продемонстрували приблизно 50 % "вимикання" в дозі 1 мг/кг. Результативність пошуку для другого набору сполук становила 23 %, що означає більш ніж 10-кратний ріст результативності порівняно з першим набором матеріалів. Результати дозволяють припустити, що наш ітеративний процес скринінгу є ефективною стратегією ідентифікації найбільш перспективних сполук. Результати для другого набору також показали, що епоксидні похідні були більш сильнодіючими, ніж альдегідні та акрилатні похідні (наприклад, сКК-Е12 порівняно з сКК-А12 та сКК-О12). Відібрані матеріали додатково тестували в більш низькій дозі, рівній 0,1 мг/кг. Довжина хвоста істотно впливала на ефект "вимикання", і ланцюги довжиною 12-14 атомів вуглецю виявилися кращими (сКК-Е10, -Е12, -Е14, та -Е16). сКК-Е12 був найбільш сильнодіючим матеріалом і був вибраний для додаткових досліджень.

Дослідження біорозподілу

Дослідження біорозподілу проводили з "голою" Су5,5-міченою міРНК та складеною композицією сКК-Е12. Шляхом віднімання внеску вільної міРНК від композиції сКК-Е12 було визначено, що більше 80 % частинок локалізувалися у печінці через 1 год. і більшість залишкової міРНК виводилася за 24 год. через нирки (Фігура 2).

Вплив аполіпопротеїнів на поглинання клітинами та "вимикання" гена

Раніші дослідження показали, що аполіпопротеїн Е (АроЕ) був здатним підсилювати поглинання клітинами та "вимикання" гена для певного типу матеріалів. Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 18(7): p. 1357-64. Для проведення випробувань ефектів різноманітних аполіпопротеїнів (apolipoproteins) на поглинання клітинами і "вимикання" гена та вивчення механізму дії, були проведені експерименти з сКК-Е12 та 11 ізоформами АроА, АроВ, АроС, АроЕ та АроН. Результати для клітин HeLa показали, що більшість аполіпопротеїнів не впливали на життєздатність клітин, за винятком АроВ. АроА, АроС та АроН не продемонстрували значного впливу на "вимикання" у порівнянні з вільним сКК-Е12 (Фігура 3). Однак, чотири різні ізоформи АроЕ істотно підсилювали "вимикання" люциферази.

Порівнювали активність сКК-Е12, сКК-А12 та сКК-О12 з додаванням ароЕ3 та без нього (ароЕ3 є домінантною ізоформою у людей. Фігура 4А). Без додавання АроЕ3, сКК-А12 був більш сильнодіючим, ніж сКК-Е12 та сКК-О12. Однак, при додаванні АроЕ3, порядок ефектів "вимикання" змінювався на сКК-Е12 > сКК-А12 > сКК-О12, що добре корелює з активністю *in vivo*. Результати дозволяють припустити, що клітинний аналіз з додаванням АроЕ може бути практичною та ефективною моделлю для попереднього скринінгу "вимикання" гепатоцитів печінки. На додаток, клітинне поглинання композиції сКК-Е12 з Alexa-Fluor 647-міченою міРНК візуалізували з використанням методу автоматизованої конфокальної мікроскопії (Фігура 4В).

Інші варіанти втілення

У формулі винаходу форма однини (в англійському тексті - з артиклями "a", "an", та "the") може означати один чи декілька, якщо інше не вказано або не впливає з контексту. Пункти формули або описи, що включають "або" між одним чи декількома членами групи, вважаються адекватними, якщо один, декілька або усі члени групи є присутніми, використовуються в, або інакше мають відношення до даного продукту або способу, якщо інше не вказано або не впливає з контексту. Винахід включає варіанти втілення, у яких точно один член групи є присутнім в, використовуюється в, або інакше має відношення до даного продукту або способу. Винахід включає варіанти втілення, у яких декілька або всі члени групи є присутніми в, використовуються в, або інакше мають відношення до даного продукту або способу.

Крім того, винахід охоплює усі варіанти, комбінації та перестановки, у яких один чи декілька обмежень, елементів, умов та описових термінів з одного чи декількох перелічених пунктів формули включаються в інший пункт формули. Наприклад, будь-який пункт формули, який є залежним від іншого пункту формули, може бути модифікований з включенням одного чи декількох обмежень, присутніх в будь-якому іншому пункті формули, який є залежним від того самого основного пункту формули. У тих випадках, коли елементи представлені як списки, наприклад, у форматі групи Маркуша, кожна підгрупа елементів також є розкритою і будь-який елемент (елементи) може бути видалений з групи. Слід розуміти, що, загалом, коли винахід або

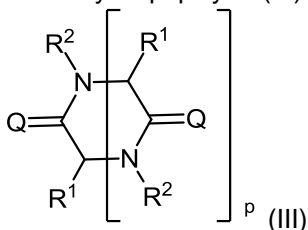
аспекти винаходу описаний/описані як такий/такі, що містять конкретні елементи та/або ознаки, певні варіанти втілення винаходу або аспекти винаходу складаються або складаються по суті з таких елементів та/або ознак. Для простоти, ці варіанти втілення не були конкретно сформульовані (in haec verba) в даному документі. Також відзначимо, що терміни "що включає" та "що містить" мають розглядатися як відкриті та дозволяють включати додаткові елементи або стадії. Якщо вказуються інтервали значень, то вони включають кінцеві точки. Крім того, якщо інше не вказано або не впливає з контексту та знань рядового фахівця в цій галузі техніки, величини, виражені як інтервали значень, можуть бути будь-яким конкретним значенням або піддіапазоном в межах зазначених діапазонів значення в різних варіантах втілення винаходу, з точністю до однієї десятої від значення нижньої межі інтервалу, якщо з контексту явно не випливає інше.

Ця заявка стосується різних виданих патентів, опублікованих патентних заявок, журнальних статей, книг, посібників та інших публікацій, які усі включені до даного документу як посилання. Якщо існує конфлікт між будь-яким з включених посилань та даним описом, то перевага надається цьому опису. На додаток, будь-який конкретний варіант втілення даного винаходу, який потрапляє у межі відомого рівня техніки, може бути недвозначно виключений з будь-якого одного чи декількох пунктів формули винаходу. Оскільки такі варіанти втілення вважаються відомими рядовому фахівцю в цій галузі техніки, вони можуть бути виключеними, навіть якщо таке виключення не вказано в даному документі у прямій формі. Будь-який конкретний варіант втілення винаходу може бути виключений з будь-якого пункту формули, з будь-якої причини, пов'язаної чи ні з існуванням відомого рівня техніки.

Кваліфікованим фахівцям будуть зрозумілі, або вони зможуть визначити за допомогою не більш ніж рутинних експериментів, багато еквівалентів конкретних варіантів втілення, описаних в даному документі. Обсяг варіантів втілення даного винаходу, викладених в даному документі, не повинен обмежуватися вищенаведеним описом, а визначається прикладеною формулою винаходу. Рядовим фахівцям в цій галузі техніки буде зрозуміло, що різні зміни та модифікації цього опису можуть бути зроблені без виходу за межі суті або обсягу даного винаходу, визначених у наведеній далі формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (III):



або її сіль;

де:

$p \in 1$

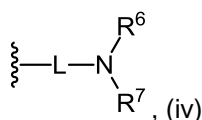
Q означає O;

кожний R^1 незалежно означає:

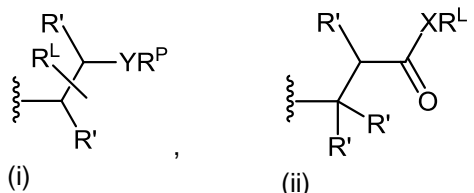
(i) водень;

(ii) C_{1-10} алкіл, що необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, C_{3-10} карбоциклілом, 3-14-членним гетероциклілом, який містить кільцеві атоми вуглецю та 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з кисню, сірки та азоту, C_{6-14} арилом або 5-10-членним гетероарилом, який містить кільцеві атоми вуглецю та 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з кисню, сірки та азоту, причому кожний з C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу та 5-10-членного гетероарилу незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 R^{dd} -групами, і причому кожний з R^{aa} та R^{ee} незалежно означає C_{1-10} алкіл, кожний з R^{bb} та R^{ff} незалежно означає водень або C_{1-10} алкіл, кожний R^{dd} незалежно означає C_{1-10} алкіл, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ або $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$; або

(iii) групу формули (iv):

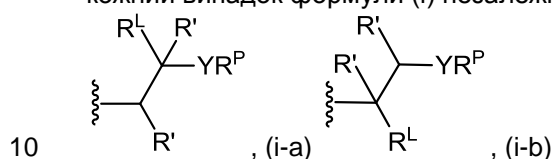


- за умови, що принаймні один R^1 є групою формули (iv);
 кожний випадок L означає незаміщений C_{1-20} алкілен;
 R^6 і R^7 кожний незалежно означає водень, захисну групу азоту або групу формули (i) або (ii), за
 5 умови, що принаймні один з R^6 і R^7 означає групу формули (i) або (ii);
 кожний R^2 незалежно означає водень, захисну групу азоту або групу формули (i) або (ii);
 формули (i) та (ii) є такими:



у яких:

кожний випадок формули (i) незалежно означає формулу (i-a) або формулу (i-b):



10

кожний випадок R' незалежно означає водень або C_{1-20} алкіл;
 кожний випадок X означає O, S або NR^{X} , де кожний R^{X} означає водень, C_{1-20} алкіл або захисну групу азоту;
 Y означає O;

15

R^{P} означає водень або захисну групу кисню; і
 кожний випадок R^{L} означає C_{6-20} алкіл, що необов'язково заміщений галогеном, або C_{6-20} алкеніл, що необов'язково заміщений галогеном;

20

за умови, що принаймні один із R^2 , R^6 , або R^7 є групою формули (i) або (ii);
 захисна група азоту вибрана із групи, що складається з $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} алкілу, аралкілу, гетероаралкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-10} карбоциклілу, 3-14-членного гетероциклілу, C_{6-14} арилу та 5-14-членних гетероарильних груп, причому кожний алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, гетероцикліл, аралкіл, арил і гетероарил незалежно заміщено 0, 1, 2, 3, 4 або 5 R^{dd} -групами, де кожний R^{cc} незалежно означає водень або C_{1-10} алкіл; і
 захисна група кисню вибрана із групи, що складається з $-\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ і $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$.

25

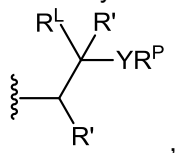
2. Сполука за п. 1, у якій принаймні один із R^2 означає водень.

30

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій кожний R^1 означає групу формули (iv).

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, у якій L означає незаміщений C_{1-10} алкілен.

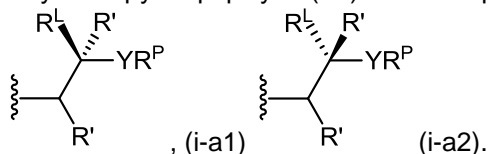
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, у якій група формули (i) представляє групу формули (i-a):



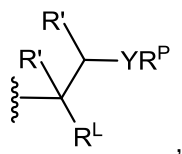
(i-a)

35

та у якій група формули (i-a) означає групу формули (i-a1) або групу формули (i-a2):

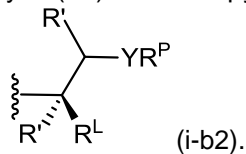
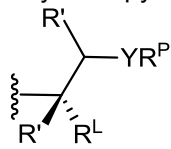


6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, у якій група формули (i) представляє групу формули (i-b):

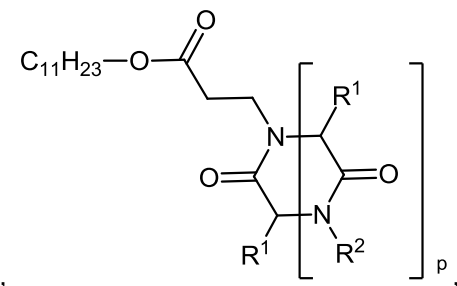
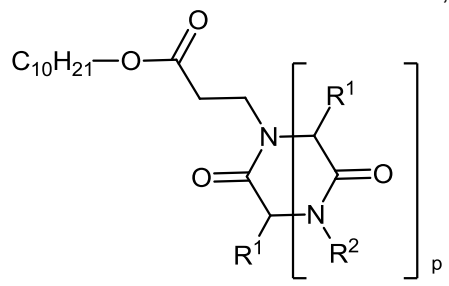
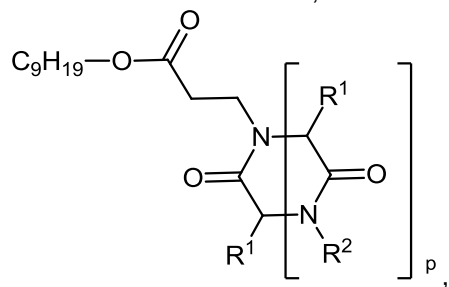
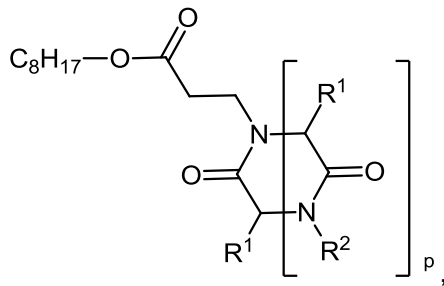
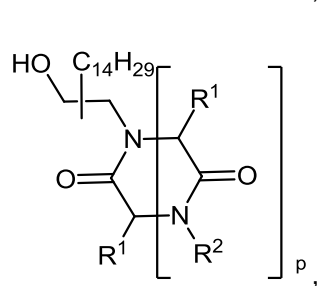
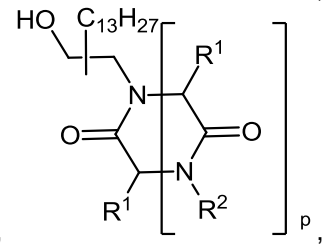
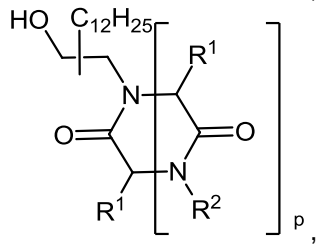
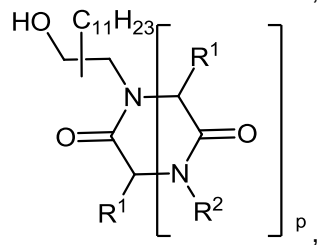
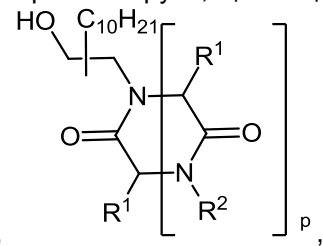
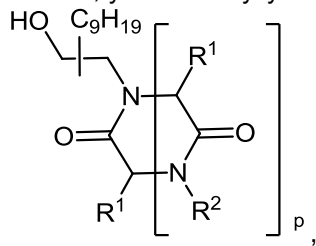
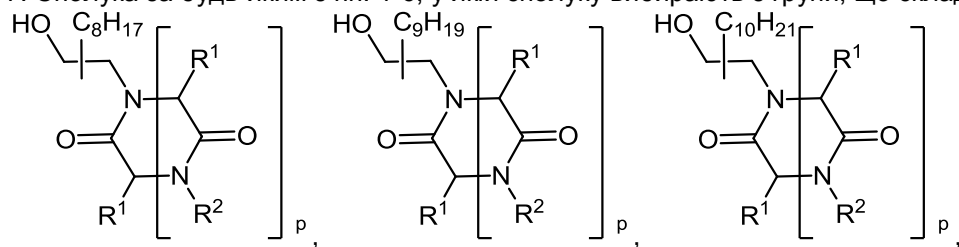


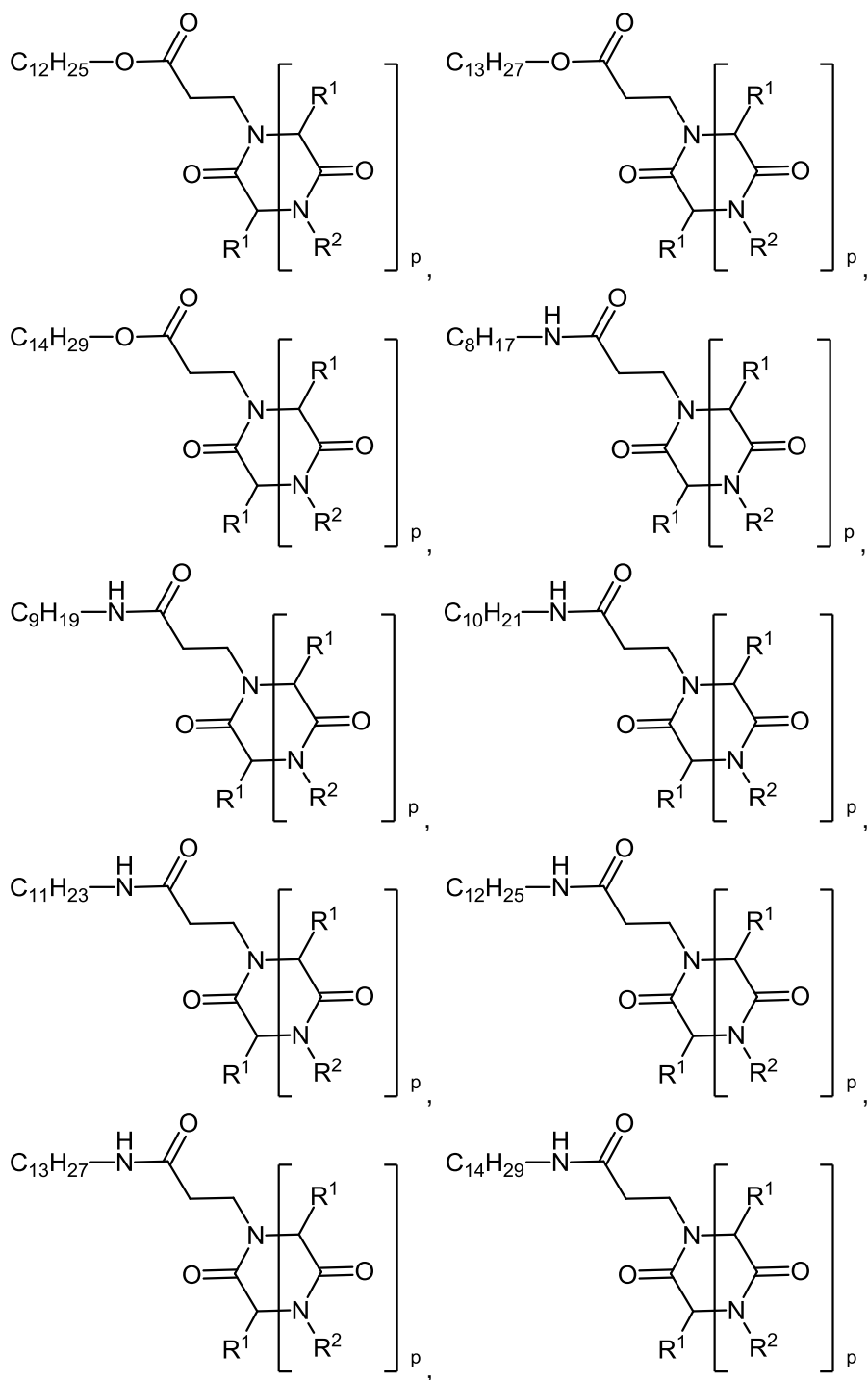
(i-b)

та у якій група формули (i-b) означає групу формули (i-b1) або групу формули (i-b2):



5 7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій сполуку вибирають з групи, що складається з:

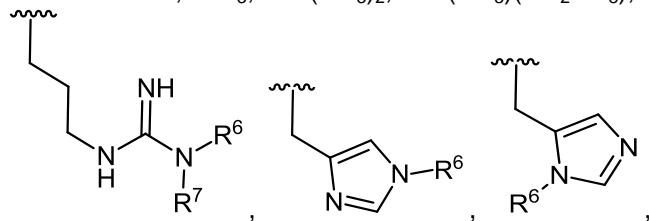


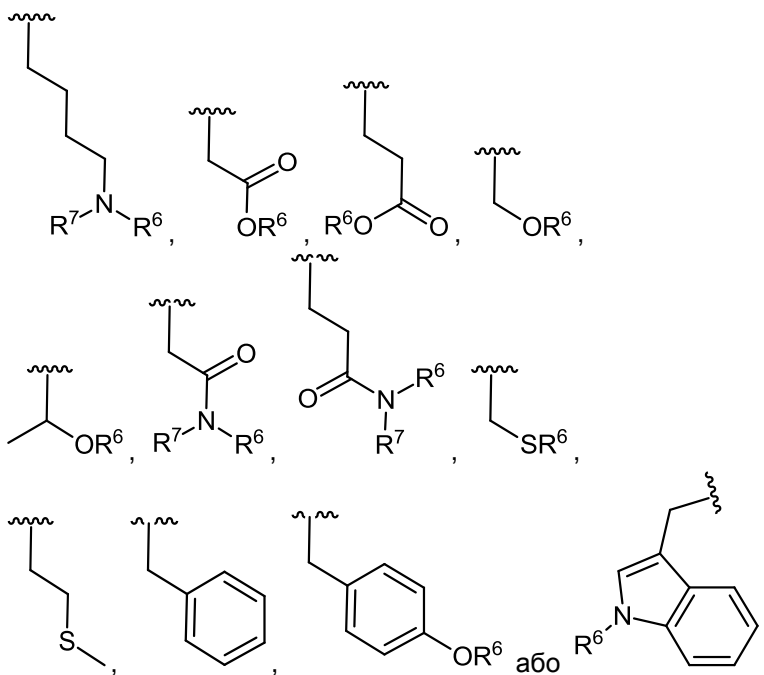


5

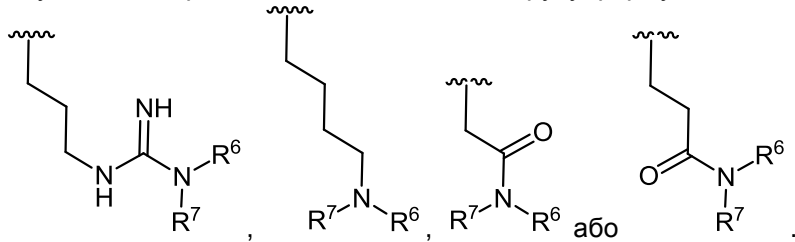
та їх солей,
p ∈ 1; та

R¹ означає -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₃)₂,

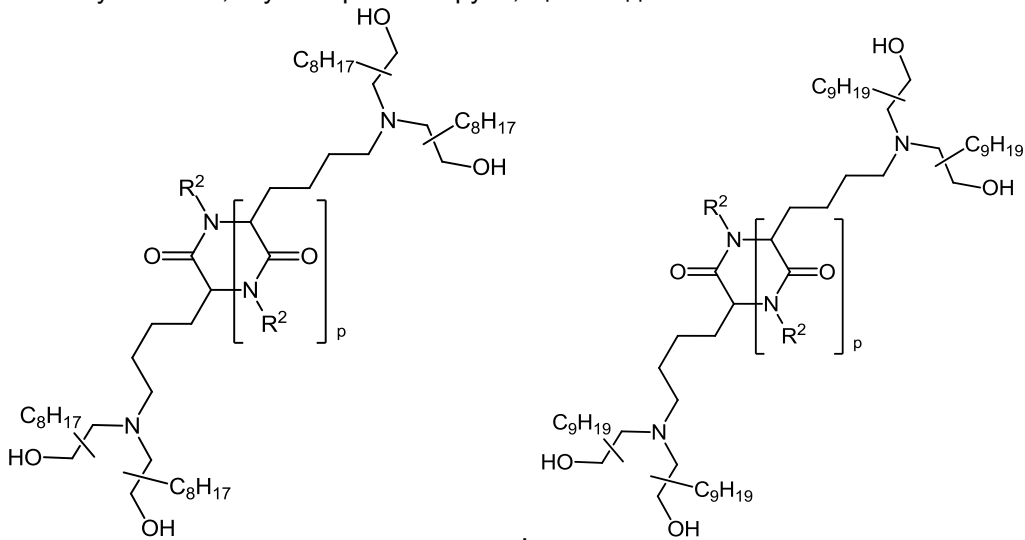




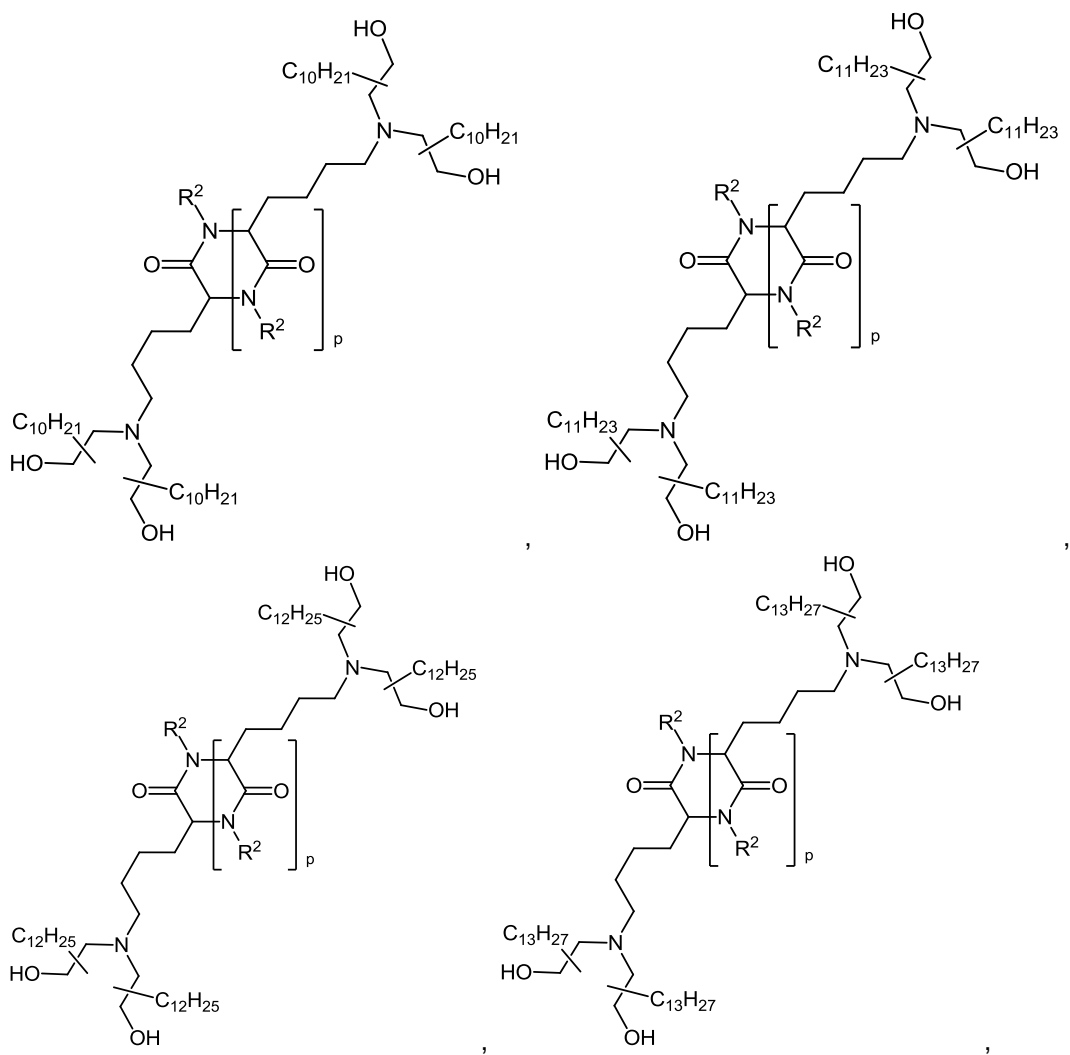
- 5 де R^6 і R^7 кожний незалежно означають водень, захисну групи азоту або групу формули (i) або (ii),
за умови, що принаймні один з R^6 і R^7 означає групу формули (i) або (ii); і
за умови, що принаймні один R^1 означає групу формули:

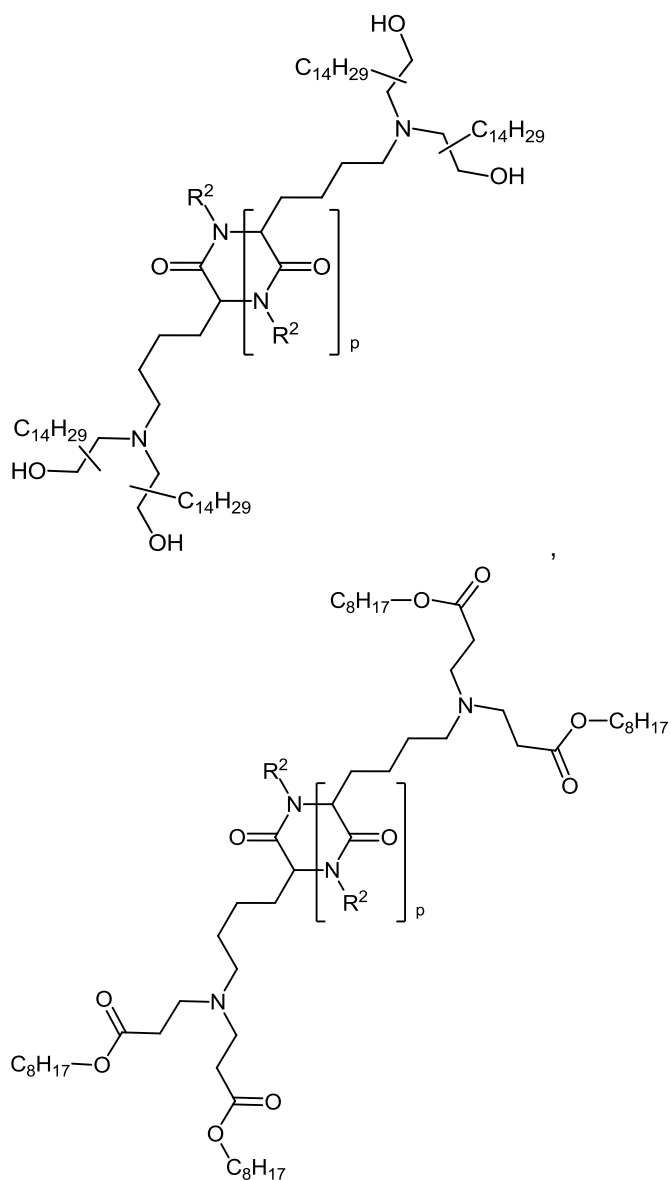


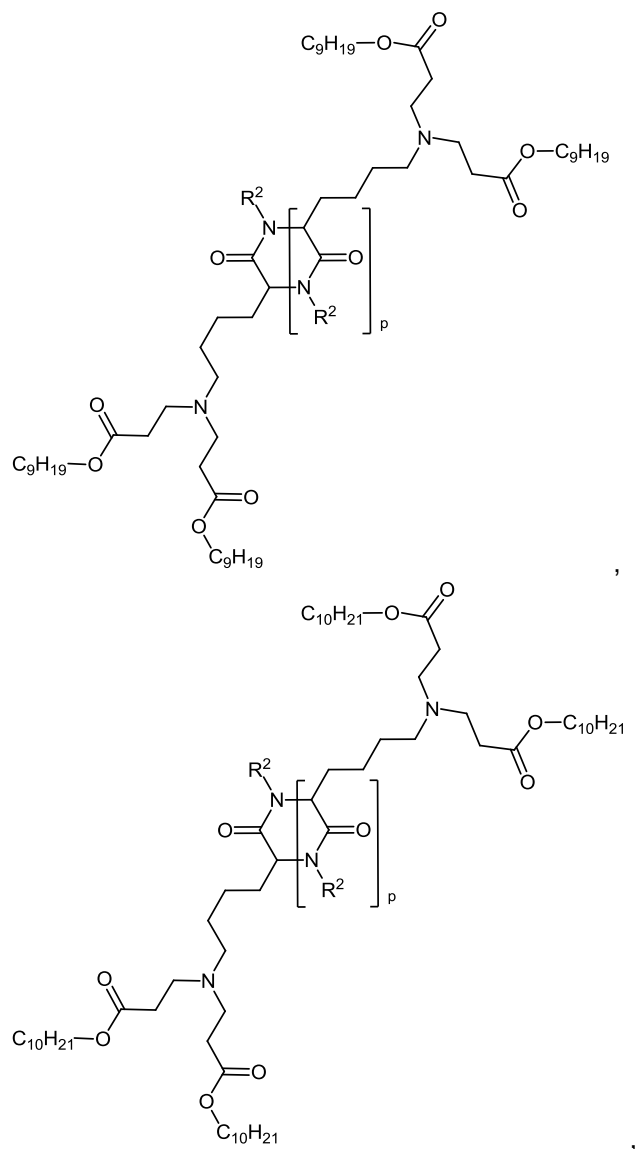
8. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що складається з:

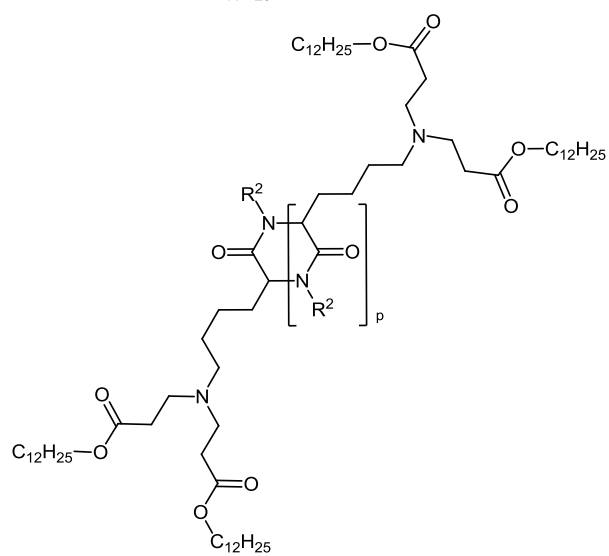
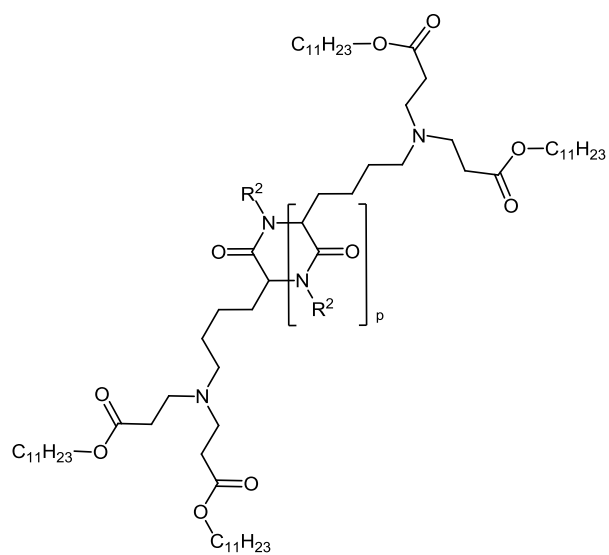


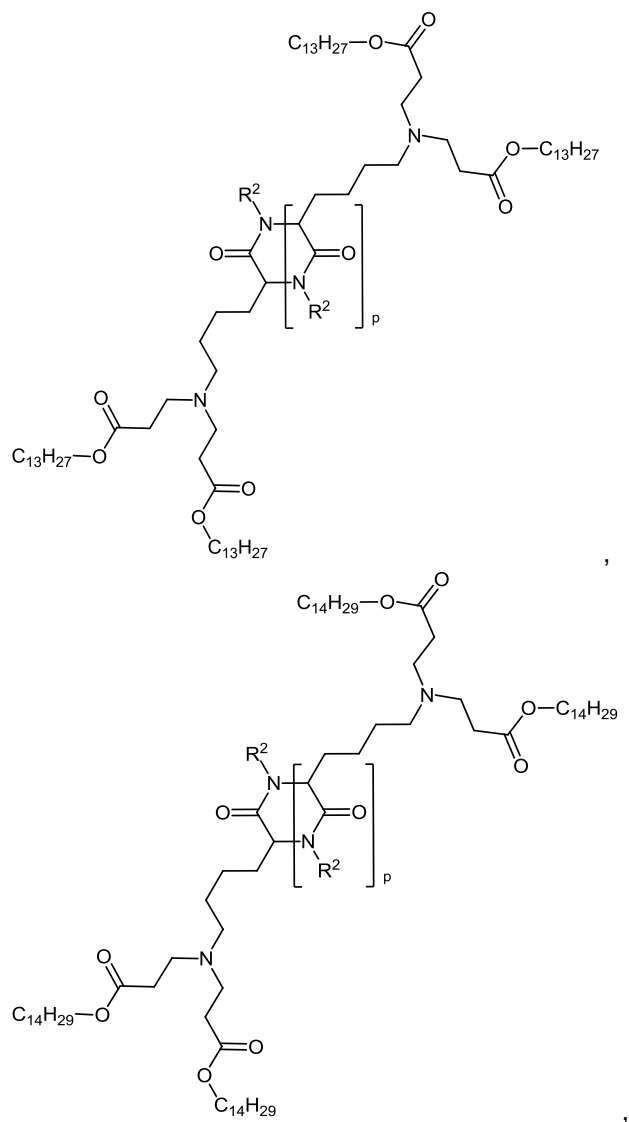
10

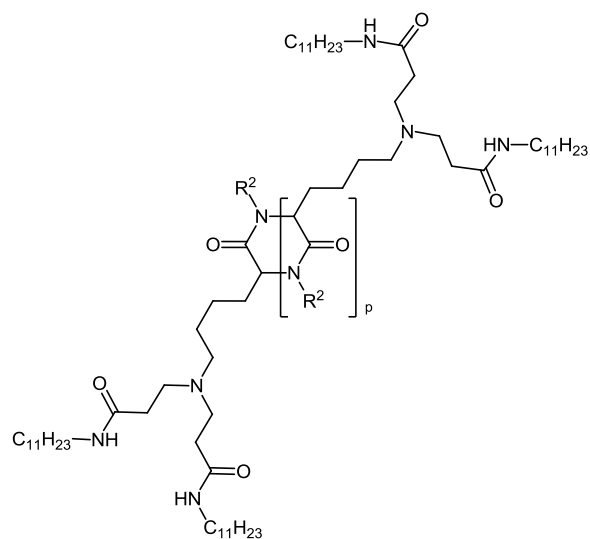
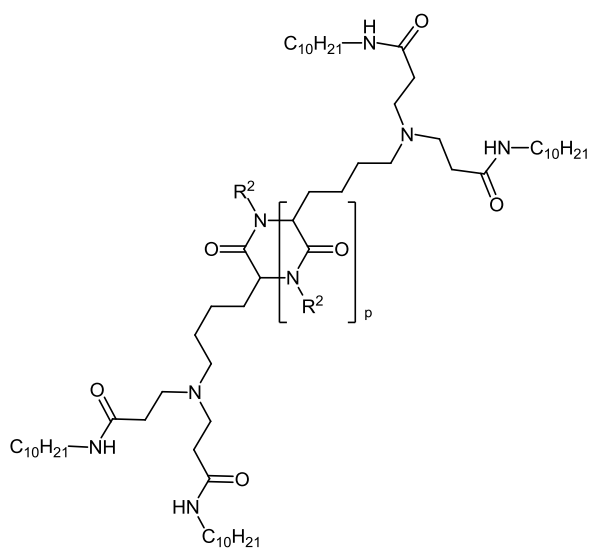
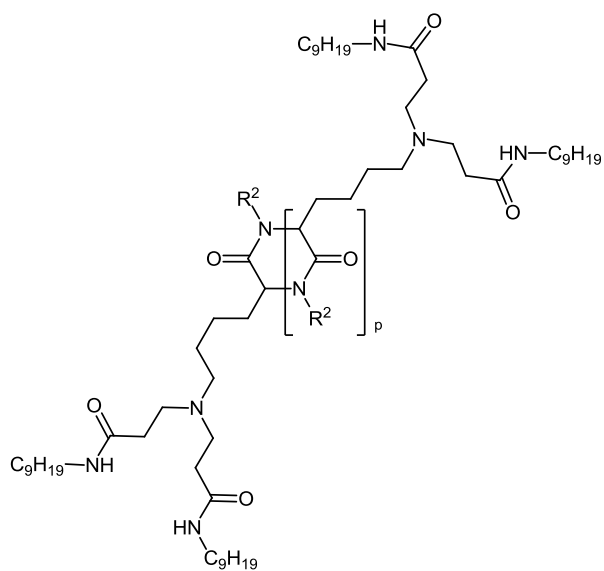
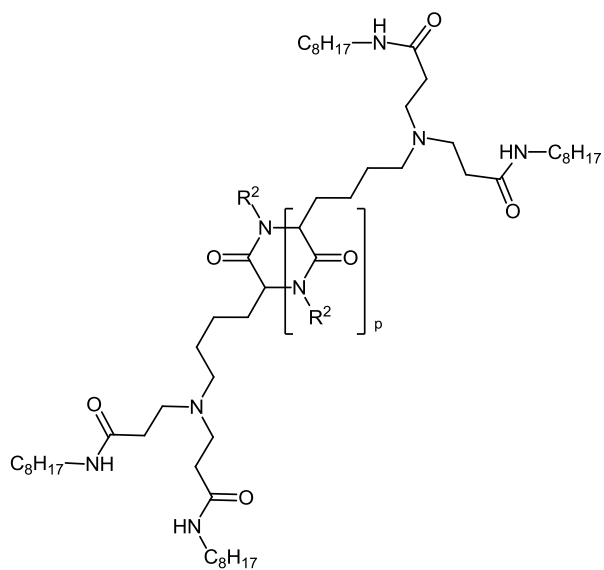


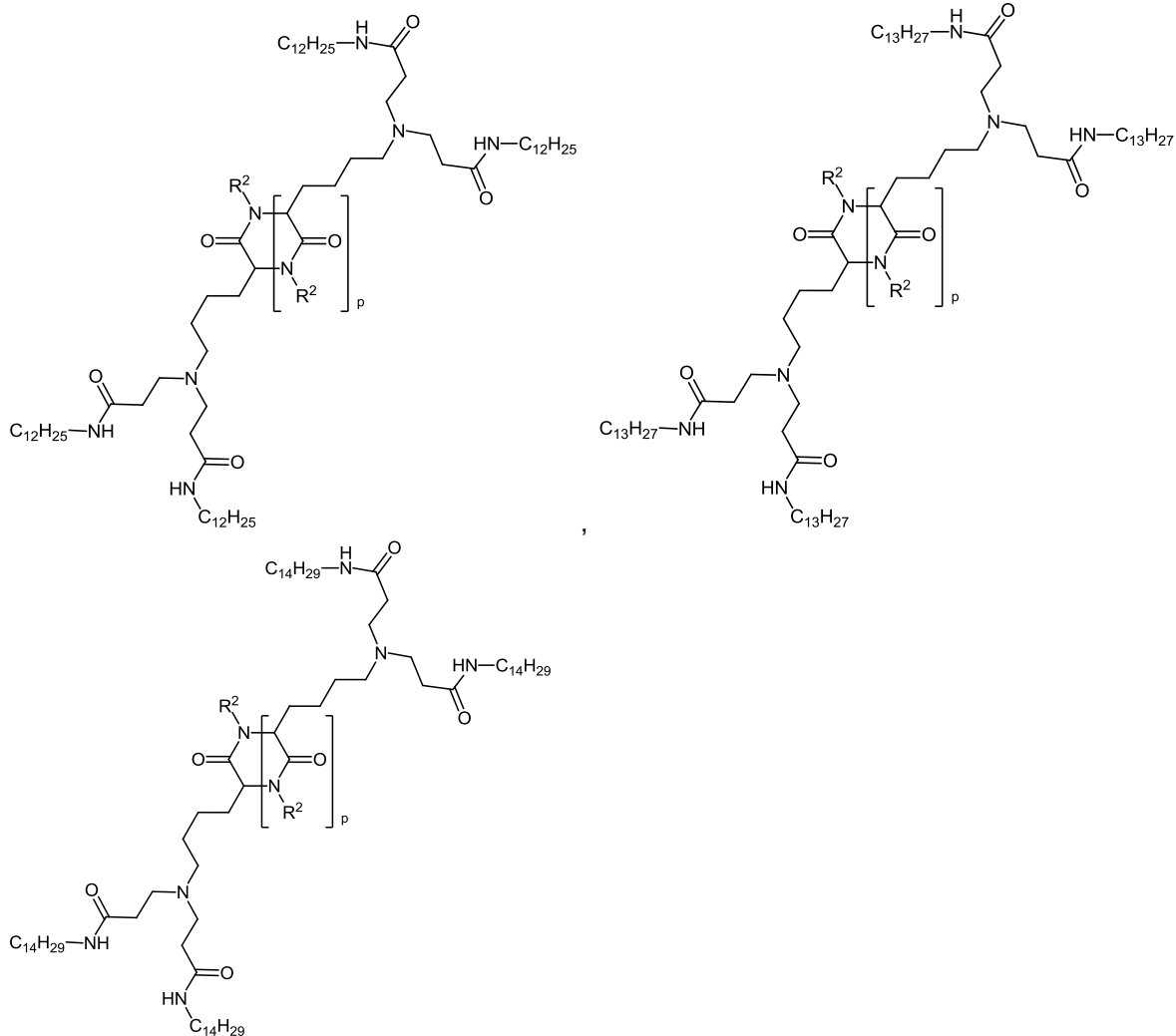






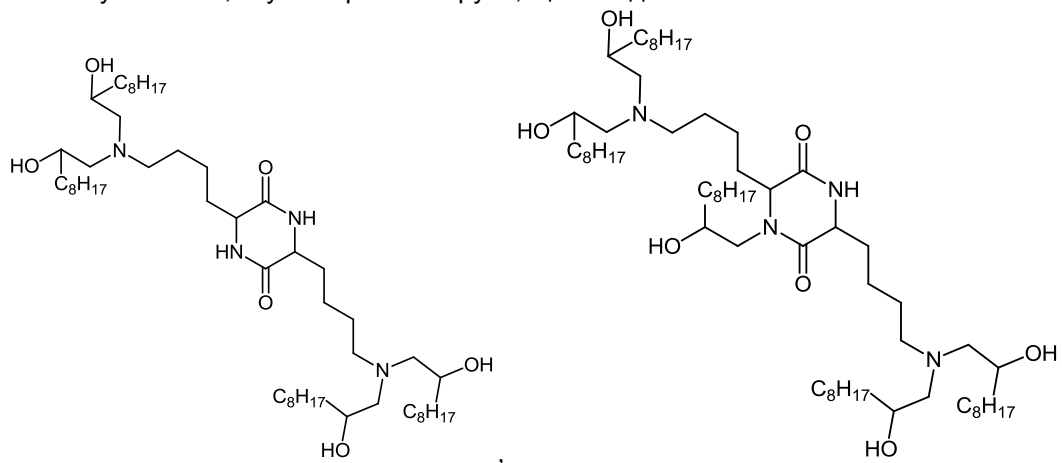


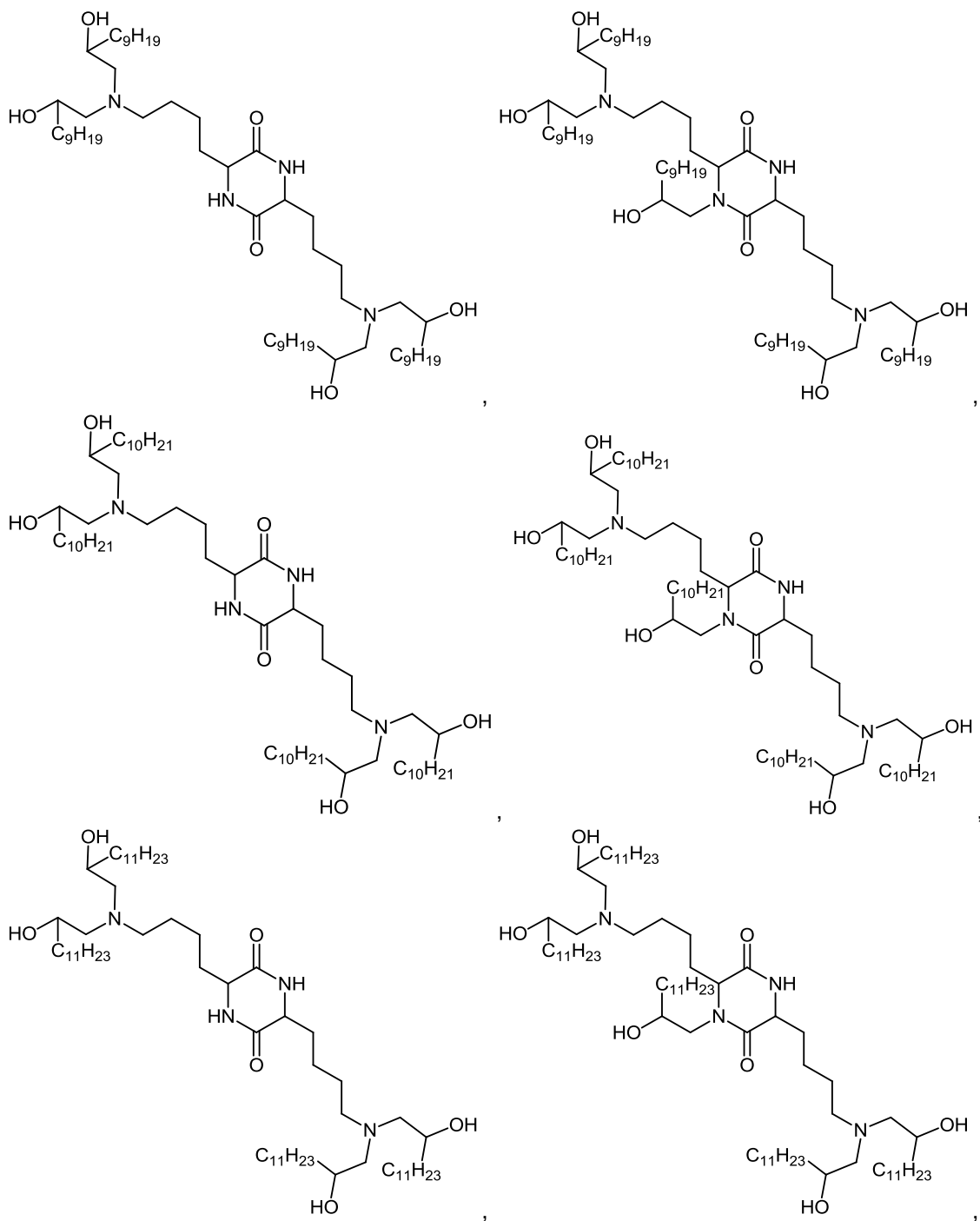


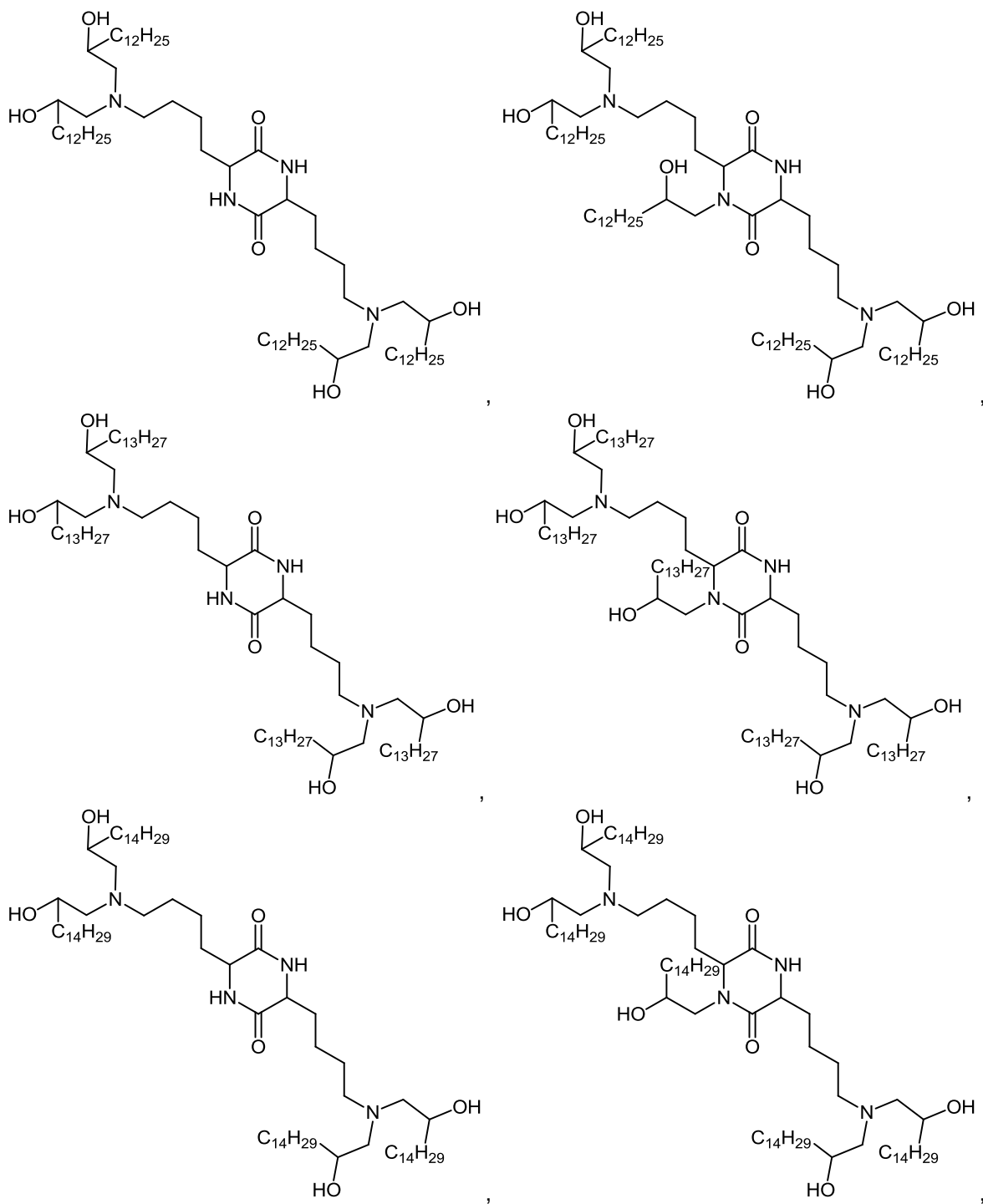


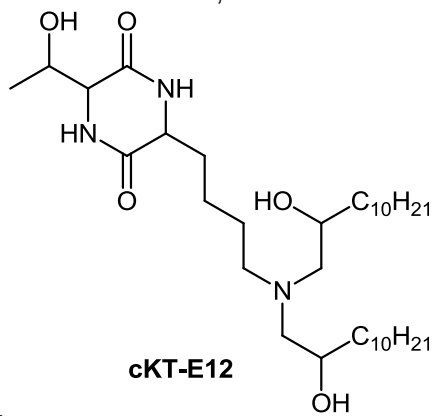
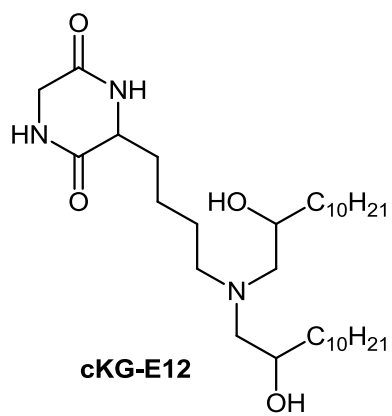
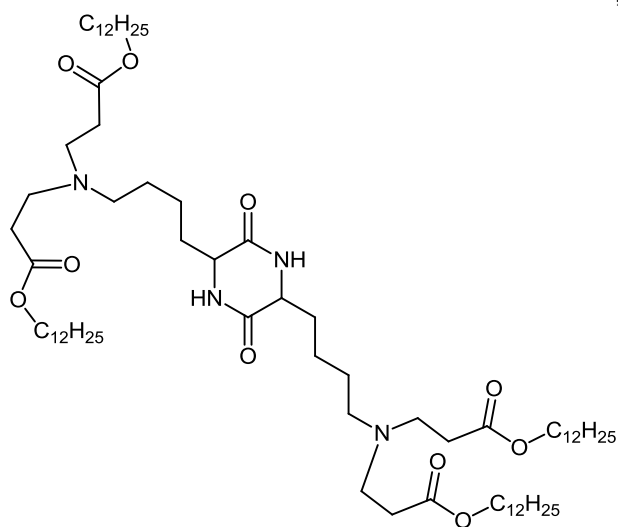
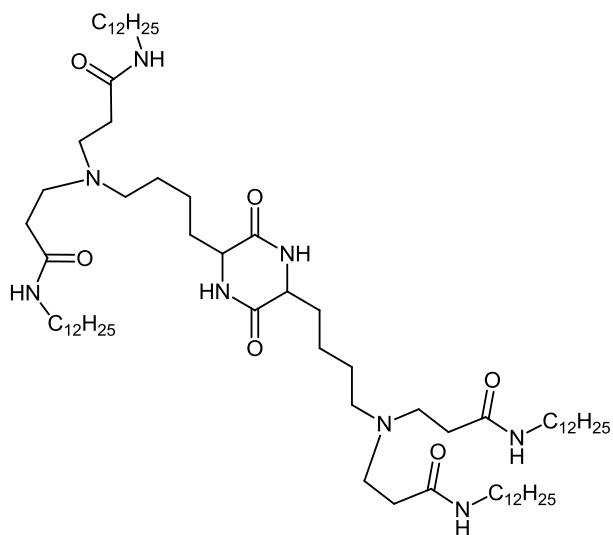
та їх солей, де $p \in 1$.

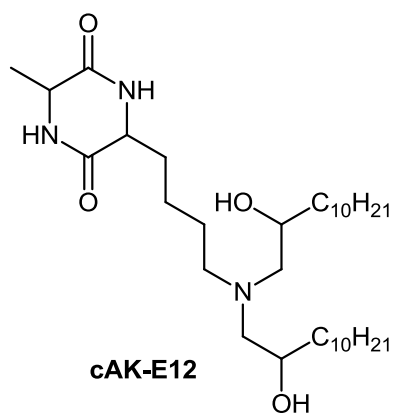
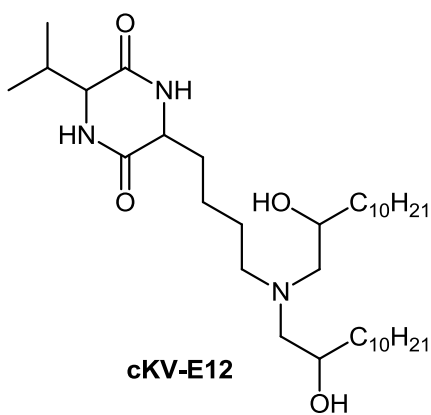
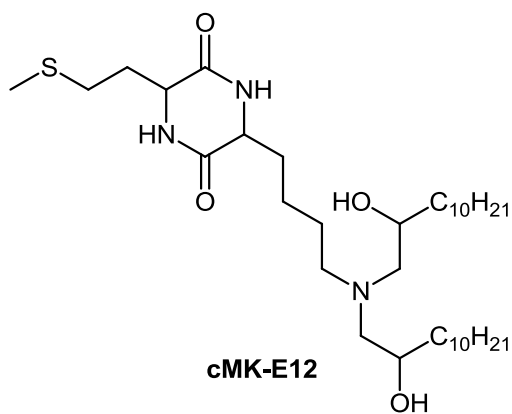
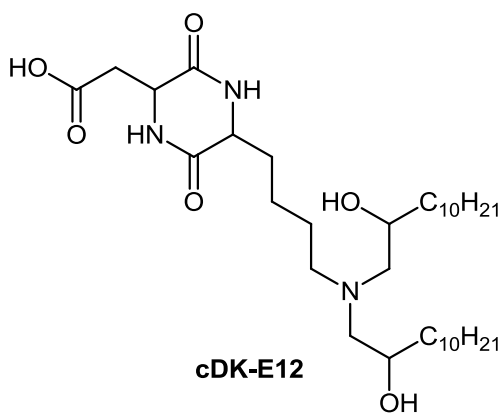
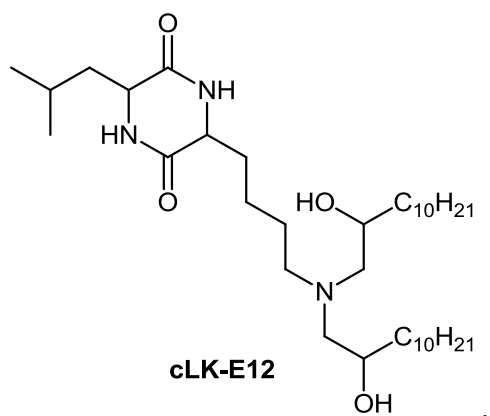
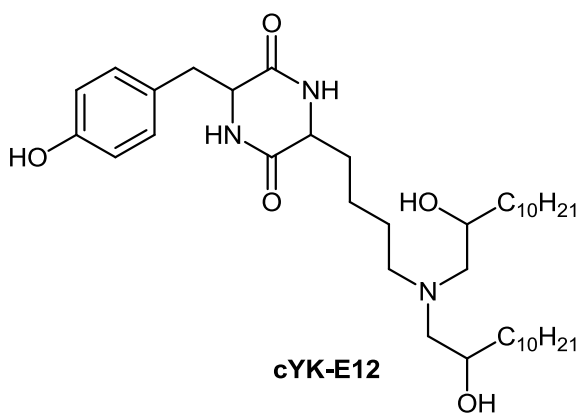
9. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що складається з:



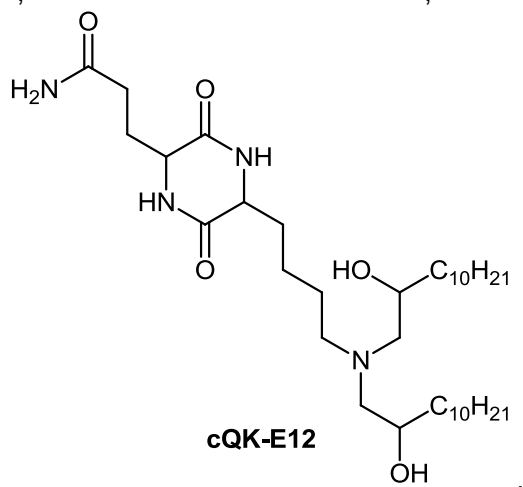
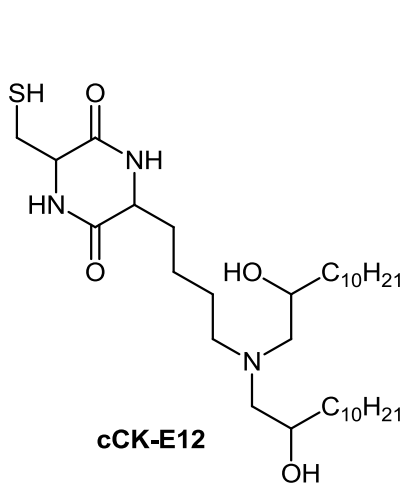


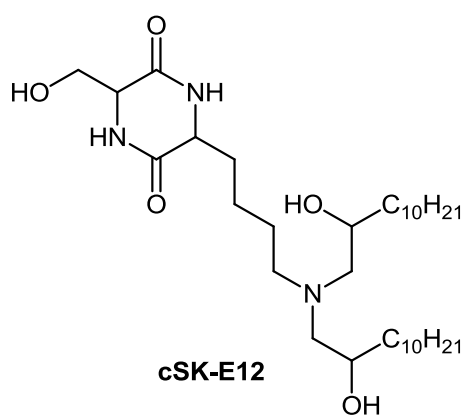
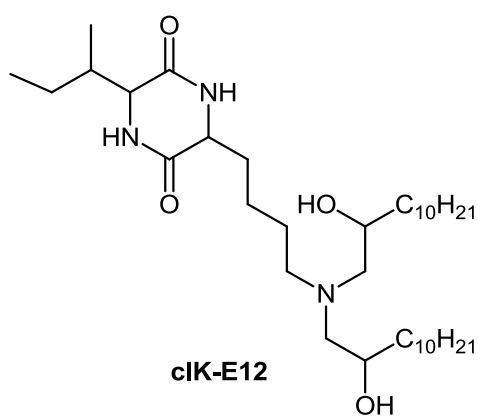
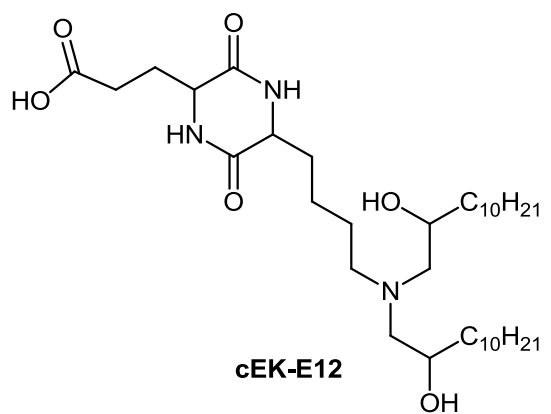
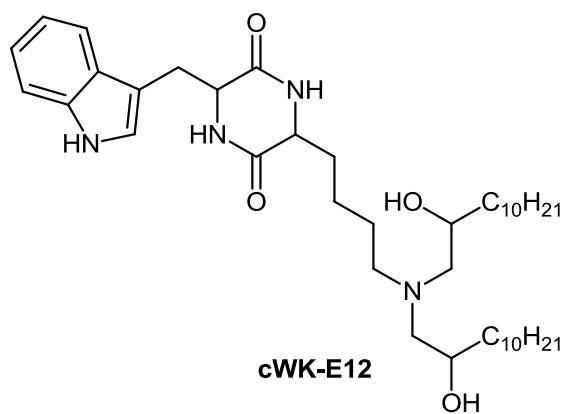
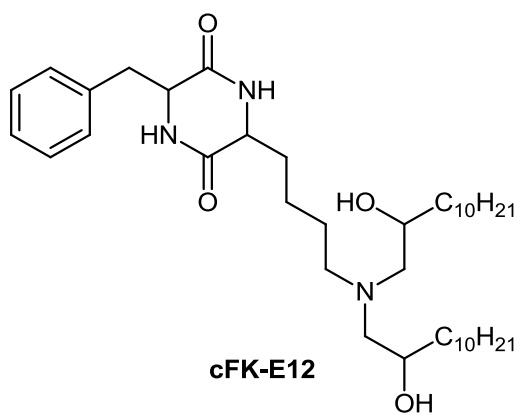






5

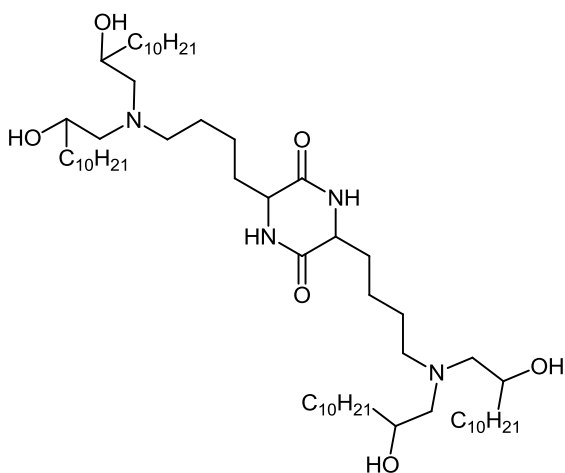




5

та їх солей.

10. Сполука за п. 9, яка являє собою:



або її сіль.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її сіль, у якій R^L означає незаміщений C_{6-20} алкіл.
12. Композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-11 або її сіль і ексципієнт.
- 5 13. Композиція за п. 12, яка є фармацевтичною композицією, косметичною композицією, нутрицевтичною композицією або композицією немедичного призначення.
14. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що композиція немедичного призначення є емульсією або емульсифікатором, застосовним як харчовий компонент, для гасіння пожеж, для дезінфекції поверхонь або для ліквідації розливів нафти.
- 10 15. Композиція за п. 12, яка є фармацевтичною композицією.
16. Композиція за п. 12, яка додатково включає холестерин.
17. Композиція за п. 12, яка додатково включає пегільований ліпід.
18. Композиція за п. 12, яка додатково включає фосфоліпід.
19. Композиція за п. 12, яка додатково включає аполіпропротеїн.
- 15 20. Композиція за п. 12, яка додатково включає агент, причому агент є органічною молекулою, неорганічною молекулою, нуклеїновою кислотою, білком, пептидом, полінуклеотидом, націлюючим агентом, ізотопно міченою хімічною сполукою, вакциною, імунологічним агентом або агентом, придатним для біопроектингу, і причому:
- 20 невелика органічна молекула є органічною молекулою з молекулярною масою 800 г/моль або менше;
велика органічна сполука є органічною молекулою з молекулярною масою більше 800 г/моль;
невелика неорганічна молекула є неорганічною молекулою з молекулярною масою 800 г/моль або менше;
- 25 велика неорганічна сполука є неорганічною молекулою з молекулярною масою більше 800 г/моль;
агент спрямованої дії є агентом, спрямованим на конкретну клітину, і вибраний із групи, яка складається з антитіл, фрагментів антитіл, ліпопротеїнів низької щільності, gp120-білка оболонки вірусу імунодефіциту людини, вуглеводів, лігандів рецепторів, сілової кислоти та аптамерів;
- 30 імуномодулюючий агент є агентом, застосовним у лікуванні раку і/або аутоімунних розладів; і агент, застосовний у біопроектингу, є агентом, застосовним для підтримання здоров'я і/або росту клітини і/або у клітинному біопроектингу комерційно застосовної хімічної речовини або палива.
- 35 21. Композиція за п. 20, у якій агент є полінуклеотидом, і полінуклеотид є ДНК.
22. Композиція за п. 20, у якій агент є полінуклеотидом, і полінуклеотид є РНК.
23. Композиція за п. 22, у якій РНК є РНКі, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК або антисмисловою РНК.
24. Композиція за п. 20, де пептид агент і сполука не є ковалентно сполученими.
- 40 25. Композиція за п. 12, де композиція знаходиться у формі частинки.
26. Композиція за п. 25, де частинка є наночастинкою або мікрочастинкою.
27. Композиція за п. 25, де частинка є міцелю, ліпосоною або ліпоплексом.
28. Композиція за п. 25, де частинка інкапсулює агент.
29. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її сіль для застосування у лікуванні хвороби, розладу або стану, від якого суб'єкт страждає.
- 45

30. Сполука за п. 29, де хворобу, розлад або стан вибирають з групи, що складається з проліферативних хвороб, запальних хвороб, аутоімунних хвороб, хворобливих станів, хвороби печінки і сімейних амілоїдних невропатій.
31. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її солі та полінуклеотиду у виробництві
- 5 фармацевтичної композиції для доставки полінуклеотиду в клітину.
32. Застосування за п. 31, у якому полінуклеотид є ДНК.
33. Застосування за п. 31, у якому полінуклеотид є РНК.
34. Застосування за п. 33, у якому РНК є РНКі, длРНК, міРНК, кшРНК, мікроРНК або антисмисловою РНК.
- 10 35. Застосування за п. 33, у якому полінуклеотид є РНК, і у якому, після доставки РНК в клітину, РНК є здатною перешкоджати експресії специфічного гена у клітині.
36. Композиція за п. 21, у якій полінуклеотид кодує білок або пептид.
37. Застосування за п. 31, у якому полінуклеотид кодує білок або пептид.

