



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201490847

(22) Дата подачи заявки
2012.10.26

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

(54) АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФУНКЦИОНАЛИЗОВАННЫЕ НА N-КОНЦЕ, СПОСОБНЫЕ ОБРАЗОВЫВАТЬ МИКРОСФЕРЫ, ИНКАПСУЛИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 61/552,423

(32) 2011.10.27

(33) US

(43) 2014.12.30

(86) PCT/US2012/062222

(87) WO 2013/063468 2013.05.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАССАЧУСЕТС ИНСТИТУТ ОФ
ТЕКНОЛОДЖИ (US)

(72) Изобретатель:
Дун Ичжо, Лав Кевин Томас, Лэнгер
Роберт С., Андерсон Дэниэл Гриффит,
Чэнь Делай, Чэнь И, Вегас Артуро
Хосе, Алаби Акинлейи, Чжан Юнлун
(US)

(74) Представитель:
Дементьев В.Н., Клюкин В.А.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Лыу Т.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Гизатуллина Е.М., Строкова
О.В. (RU)

(56) US-A-5976569
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, XP002570931, ISSN:
1543-8384, DOI: 10.1021/MP700096E [retrieved on
2008-02-07] compounds 26b, 9d, 9e

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,
XP055006821, ISSN: 0009-2665, DOI: 10.1021/cr800409e
page 262; figure 1; compound DOGS functionalization of
terminal amino groups by michael addition to acrylates: see
schemes 9B, 23, 28

WO-A1-2010114789

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, XP055046825,
ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja01592a082 N-
[2-diethylaminoethyl]-3,6-dioxo-2-pipera zinecarboxamide;
table II; compound 10th

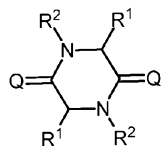
EP-A1-2045251

WO-A2-2011012746

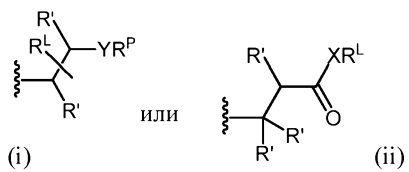
WO-A2-2004048345

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), pages 1820-1826, XP008048103, ISSN:
0022-3263, DOI: 10.1021/J00160928 entries 5-7; page
1823; table 2. Suitability of diketopiperazine derived
tetrapeptides to form microcapsules for drug delivery; page
1820, right-hand column, paragraph 1st

(57) В данном документе описаны соединения и композиции, которые характеризуются формулой Маркуша ниже, где по меньшей мере одна концевая аминокислота дополнительно функционализована так, что она несет группу типа (i) или (ii). Такие соединения получают с помощью реакции концевой или внутренней аминокислотной группы с эпоксидами, акрилатами или альдегидами, несущими липофильные группы. Полученные в результате аминокислотные, пептидные, полипептидные липиды (названные в заявке "APPL") считаются пригодными в качестве систем доставки лекарственных средств, в том числе доставки нуклеотидов в клетки.



Формулы (i) и (ii) представляют собой



Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(е) Патентного закона США раздела 35 на основании предварительной заявки на патент США U.S.S.N. 61/552423, подданной 27 октября 2011 г., которая включена в данный документ посредством отсылки.

Государственная поддержка

Настоящее изобретение было осуществлено при государственной поддержке по гранту № R37 EB000244, предоставленному Национальными институтами здравоохранения США. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

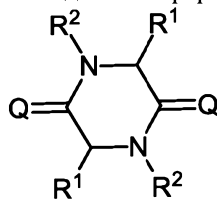
Предпосылки изобретения

В 1998 г. Мелло и Фаер сообщили о возможности сайленсинга генов с помощью РНК-интерференции. См. Fire et al., *Nature* (1998) 391:806-811. С тех пор ученые поспешили воспользоваться огромными лечебными возможностями, обусловленными целевым нокдауном гена. Это подтверждается тем фактом, что первое сообщение о RNAi, опосредованной малыми интерферирующими РНК (siRNA), у человека было опубликовано всего лишь через двенадцать лет после того, как этот феномен был описан у *Caenorhabditis elegans*. См. Davis et al., *Nature* (2010) 464:1067-1070. Хорошо понятно, что разработка генетических лекарственных средств замедляется из-за невозможности эффективно доставлять нуклеиновые кислоты *in vivo*. Будучи незащищенным, введенный в кровоток генетический материал может разрушаться ДНКазами и РНКазами, или, если он не разрушается, генетический материал может вызывать иммунную реакцию. См., например, Whitehead et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2009) 8:129-138; Robbins et al., *Oligonucleotides* (2009) 19:89-102. Затем интактная siRNA должна попасть в цитозоль, где антисмысловая нить встраивается в комплекс сайленсинга, индуцируемый РНК (RISC) (Whitehead *supra*). RISC связывается с комплементарными последовательностями мРНК и разрушает их, тем самым предотвращая трансляцию целевой мРНК в белок, т.е. осуществляет "сайленсинг" гена.

Для преодоления сложностей в доставке нуклеотиды включали в комплексы с различными системами доставки, в том числе полимерами, липидами, неорганическими наночастицами и вирусами. См., например, Peer et al. *Nature Nanotechnology*, (2007) 2:751-760. Однако несмотря на многообещающие данные продолжающихся клинических испытаний в отношении лечения респираторно-синцитиального вируса и типов рака печени (см., например, Zamora et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011) 183:531-538), для клинического применения siRNA все еще требуется разработка более безопасных и более эффективных систем доставки. С этой целью были разработаны многочисленные липидоподобные молекулы, в том числе сложные поли-β-аминоэфиры и аминокислот-липиды. См., например, публикации заявок по РСТ №№ WO 2002/031025; WO 2004/106411; WO 2008/011561; WO 2007/143659; WO 2006/138380 и WO 2010/053572. Аминокислота-, пептид-, полипептид-липиды (APPL) также были изучены для множества применений, в том числе применения их в качестве лечебных средств, биологических сурфактантов и систем доставки нуклеотидов. См., например, 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; и Damen et al., *Journal of Controlled Release* (2010) 145:33-39. Однако остается потребность в исследовании и разработке новых APPL-систем с улучшенными свойствами, таких как новые и улучшенные APPL-системы доставки нуклеотидов.

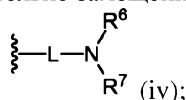
Краткое изложение сущности изобретения

В данном документе описаны соединения и композиции по настоящему изобретению, в определенных вариантах осуществления характеризующиеся конъюгацией различных групп, таких как липофильные группы, с аминогруппой или амидной группой аминокислоты, линейного или циклического пептида, линейного или циклического полипептида или их структурного изомера для получения соединений по настоящему изобретению, совместно называемых в данном документе "APPL". Считается, что такие APPL пригодны для множества применений, таких как, например, улучшенная доставка нуклеотидов. Иллюстративные APPL представляют собой соединения формулы

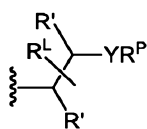


или его фармацевтически приемлемую соль; где каждый Q представляет собой O;

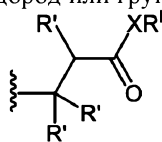
каждый R¹ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₁₀алкил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкенил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкинил или группу формулы (iv)



при условии, что по меньшей мере один R^1 представляет собой группу формулы (iv);
 L представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкилен;
каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или группу формулы (i) или (ii)

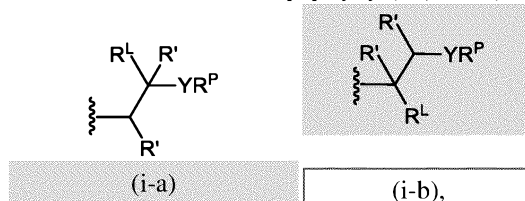


(i)



(ii)

при условии, что по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой группу формулы (i) или (ii);
каждый R^2 представляет собой водород; и
где формула (i) представляет собой независимо формулу (i-a) или (i-b)



каждый R^1 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-10} алкил;
 X представляет собой O, S, NR^X , где R^X представляет собой водород или защитную группу азота;
 Y представляет собой O;
 R^P представляет собой водород;

R^L представляет собой необязательно замещенный C_{6-20} алкил, необязательно замещенный C_{6-20} алкенил, необязательно замещенный C_{6-20} алкинил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкенил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкинил; причем

когда C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-10} алкилен, C_{6-20} алкил, C_{6-20} алкенил, C_{6-20} алкинил, гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил, или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме углерода, один или более заместителей на атоме углерода является независимо галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; или два геминальных водорода на атоме углерода замещены группой $=O$, $=S$, $=NR^{bb}$;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме азота, один или более заместителей на атоме азота является независимо защитной группой азота $-OH$, $-OR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил, и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме кислорода, один или более заместителей на атоме кислорода является независимо защитной группой кислорода; и

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме серы, один или более заместителей на атоме серы является независимо защитной группой серы, где каждая из защитных групп серы является независимо $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ или $-P(=O)(NR^{bb})_2$;

причем каждый R^{aa} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, или две R^{aa} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, вы-

бранных из кислорода, серы и азота, или две R^{bb} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{cc} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{cc} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{dd} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-N(R^{ff})_2$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами, или два геминальных R^{dd} заместителя соединены, образуя $=O$;

каждый R^{ee} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами;

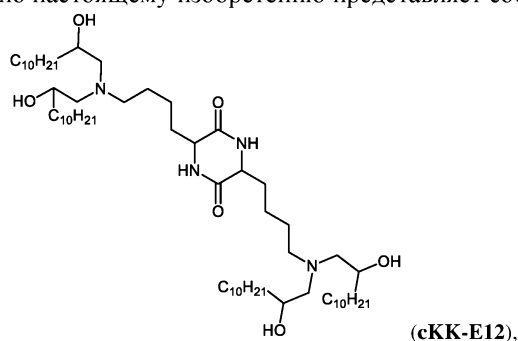
каждый R^{ff} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{ff} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами; и

каждый R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-10}$ алкил, $-N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SH$, $-SC_{1-10}алкил$, $-SS(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-10}алкил)$, $-OC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-OCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-10}алкил$, $-SO_2OC_{1-10}алкил$, $-OSO_2C_{1-6}алкил$, $-SOC_{1-6}алкил$, $-Si(C_{1-10}алкил)_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; или два геминальных R^{gg} заместителя связаны, образуя $=O$;

каждая защитная группа азота независимо выбрана из группы, состоящей из $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкил, аралкил, гетероалкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14 членный гетероцикл, C_{6-14} арил или 5-14 членные гетероарильные группы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; и

каждая защитная группа кислорода независимо выбрана из группы, состоящей из $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$ и $-Si(R^{aa})_3$.

Иллюстративный APPL по настоящему изобретению представляет собой соединение (сКК-E12)



или его соль.

В другом аспекте предусмотрены композиции, содержащие APPL или его соль.

Например, в определенных вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая

APPL или его соль и необязательно вспомогательное вещество, где APPL представляет собой аминокислоту, линейный или циклический пептид, линейный или циклический полипептид или их структурный изомер, и где аминогруппа или амидная группа APPL конъюгирована с группой формулы (i), (ii) или (iii). В определенных вариантах осуществления группа формулы (i), (ii) или (iii) присоединена к аминогруппе, расположенной на остоле APPL. В определенных вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию, косметическую композицию, нутрицевтическую композицию или композицию, которая не применяется в медицине. В определенных вариантах осуществления композиция, которая не применяется в медицине, представляет собой эмульсию или эмульгатор, пригодные в качестве компонента пищи, для тушения пожаров, для дезинфекции поверхностей или для очистки нефти.

В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит средство. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой органическую молекулу, неорганическую молекулу, нуклеиновую кислоту, белок, пептид, полинуклеотид, нацеливающее средство, изотопно-меченное химическое соединение, вакцину, иммунологическое средство или средство, пригодное для биотехнологии, например внутриклеточного производства белков. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой полинуклеотид, и полинуклеотид представляет собой ДНК или РНК. В определенных вариантах осуществления РНК представляет собой RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA или антисмысловую РНК. В определенных вариантах осуществления средство и APPL не соединены ковалентной связью, например средство и APPL не образуют комплекс с помощью нековалентной связи. Однако в определенных вариантах осуществления средство и APPL соединены ковалентной связью.

В определенных вариантах осуществления композиция находится в форме частицы. В определенных вариантах осуществления частица представляет собой наночастицу или микрочастицу. В определенных вариантах осуществления частица представляет собой мицеллу, липосому или липоплекс. В определенных вариантах осуществления частица инкапсулирует средство, например средство, которое необходимо доставить.

В другом аспекте предусмотрен способ доставки полинуклеотида в биологическую клетку, включающий получение композиции, содержащей APPL или его соль и полинуклеотид, и воздействие композицией на биологическую клетку при условиях, достаточных для облегчения доставки полинуклеотида внутрь биологической клетки; где APPL представляет собой аминокислоту, линейный или циклический пептид или линейный или циклический полипептид или их структурный изомер, где аминогруппа или амидная группа APPL конъюгирована с группой формулы (i), (ii) или (iii). В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК или РНК. В определенных вариантах осуществления РНК является РНКi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA или антисмысловой РНК. В определенных вариантах осуществления при доставке РНК в клетку РНК способна препятствовать экспрессии определенного гена в биологической клетке.

В еще одном аспекте предусмотрены способы применения APPL по настоящему изобретению для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний. Например, в определенных вариантах осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которыми страдает субъект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества APPL или его соли, где APPL представляет собой аминокислоту, линейный или циклический пептид, или линейный или циклический полипептид, или их структурный изомер, где аминогруппа или амидная группа APPL конъюгирована с группой формулы (i), (ii) или (iii).

Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложено в данном документе. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из подробного описания, фигур, примеров и формулы изобретения.

Определения

Химические определения.

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы указаны в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS в Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., на форзаце, и конкретные функциональные группы, как правило, определяются, как описано в данном документе. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны 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; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например энантиомеров и/или диастереомеров. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смесей стереоизомеров, в том числе рацемических смесей и смесей, обогащенных одним или несколькими

ми стереоизомерами. Изомеры можно выделять из смесей с помощью способов, известных специалистам в данной области, в том числе с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЕЖХ) и образования и кристаллизации хиральных солей; или предпочтительные изомеры можно получать с помощью асимметрических синтезов. См., например, 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); и 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). Настоящее изобретение дополнительно охватывает соединения как отдельные изомеры, фактически не содержащие другие изомеры, так и смеси различных изомеров.

При перечислении диапазона значений подразумевается, что он охватывает каждое значение, а также поддиапазон внутри диапазона. Например, подразумевается, что "C₁₋₆алкил" охватывает 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 и C₅₋₆алкил.

Как используется в данном документе, "алкил" относится к радикалу насыщенного углеводородной группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 50 атомов углерода ("C₁₋₅₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 40 атомов углерода ("C₁₋₄₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 30 атомов углерода ("C₁₋₃₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода ("C₁₋₂₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода ("C₁₋₁₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 9 атомов углерода ("C₁₋₉алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода ("C₁₋₈алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 7 атомов углерода ("C₁₋₇алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 5 атомов углерода ("C₁₋₅алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C₁алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆алкил"). Примеры C₁₋₆алкильных групп включают метильную (C₁), этильную (C₂), н-пропильную (C₃), изопропильную (C₃), н-бутильную (C₄), трет-бутильную (C₄), втор-бутильную (C₄), изобутильную (C₄), н-пентильную (C₅), 3-пентанильную (C₅), амильную (C₅), неопентильную (C₅), 3-метил-2-бутанильную (C₅), третичную амильную (C₅) и н-гексильную (C₆). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептильную (C₇), н-октильную (C₈) и т.п. Если не указано иное, каждый представитель алкильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный алкил") или замещенным ("замещенный алкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой незамещенный C₁₋₅₀алкил. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C₁₋₅₀алкил. Как используется в данном документе, "гетероалкил" относится к алкильной группе, как определено в данном документе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (например, от 1 до 25, например 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора, в пределах основной цепи (т.е. вставленный между смежными атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько конечных положений основной цепи. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, имеющей от 1 до 50 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₅₀алкил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, имеющей от 1 до 40 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₄₀алкил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, имеющей от 1 до 30 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₃₀алкил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, имеющей от 1 до 20 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₂₀алкил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенному группе, имеющей от 1 до 10 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₁₀алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 9 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₉алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 8 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₈алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 7 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₇алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 6 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода и 1

или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₅алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 4 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₄алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 3 атомов углерода и 1 гетероатом в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₃алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 1 до 2 атомов углерода и 1 гетероатом в пределах основной цепи ("гетероC₁₋₂алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая 1 атом углерода и 1 гетероатом ("гетероC₁алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильной группой является насыщенная группа, имеющая от 2 до 6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₆алкил"). Если не указано иное, каждый представитель гетероалкильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный гетероалкил") или замещенным ("замещенный гетероалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC₁₋₅₀алкил. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC₁₋₅₀алкил. Как используется в данном документе, "алкенил" относится к радикалу насыщенной углеводородной группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 50 атомов углерода и одну или несколько углерод-углеродных двойных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойные связи) ("C₂₋₅₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 40 атомов углерода ("C₂₋₄₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 30 атомов углерода ("C₂₋₃₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода ("C₂₋₂₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода ("C₂₋₁₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 4 атома углерода ("C₂₋₄алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет 2 атома углерода ("C₂алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄алкенильных групп включают этинильную (C₂), 1-пропенильную (C₃), 2-пропенильную (C₃), 1-бутенильную (C₄), 2-бутенильную (C₄), бутадииенильную (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄алкенильные группы, а также пентенильную (C₅), пентадienenильную (C₅), гексенильную (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и т.п. Если не указано иное, каждый представитель алкенильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный алкенил") или замещенным ("замещенный алкенил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₅₀алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C₂₋₅₀алкенил. Как используется в данном документе, "гетероалкенил" относится к алкенильной группе, как определено в данном документе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (например, от 1 до 25, например 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора, в пределах основной цепи (т.е. вставленный между смежными атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько конечных положений основной цепи. В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 50 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₅₀алкенил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 40 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₄₀алкенил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 30 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₃₀алкенил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₂₀алкенил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₁₀алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₉алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₈алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере

одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₇алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₆алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₅алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 4 атома углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₄алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 гетероатом в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₃алкенил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₆алкенил"). Если не указано иное, каждый представитель гетероалкенильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный гетероалкенил") или замещенным ("замещенный гетероалкенил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₅₀алкенил. В определенных вариантах осуществления гетероалкенильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₅₀алкенил.

Как используется в данном документе, "алкинил" относится к радикалу насыщенной углеводородной группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 50 атомов углерода и одну или несколько углерод-углеродных тройных связей (например, 1, 2, 3 или 4 тройные связи) и необязательно одну или несколько двойных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойные связи) ("C₂₋₅₀алкинил"). Алкинильная группа, которая имеет одну или несколько тройных связей и одну или несколько двойных связей, также относится к "ен-ин". В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 40 атомов углерода ("C₂₋₄₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 30 атомов углерода ("C₂₋₃₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода ("C₂₋₂₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода ("C₂₋₁₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода ("C₂₋₉алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода ("C₂₋₈алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода ("C₂₋₇алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃алкинил"). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет 2 атома углерода ("C₂алкинил"). Одна или несколько углерод-углеродных тройных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутиниле) или концевыми (такими как в 1-бутиниле). Примеры C₂₋₄алкинильных групп включают, без ограничения, этинильную (C₂), 1-пропинильную (C₃), 2-пропинильную (C₃), 1-бутинильную (C₄), 2-бутинильную (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆алкинильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄алкинильные группы, а также пентинильную (C₅), гексинильную (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C₇), октинил (C₈) и т.п. Если не указано иное, каждый представитель алкинильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный алкинил") или замещенным ("замещенный алкинил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₅₀алкинил. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой замещенный C₂₋₅₀алкинил. Как используется в данном документе, "гетероалкинил" относится к алкинильной группе, как определено в данном документе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (например, от 1 до 25, например 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора в пределах основной цепи (т.е. вставленный между смежными атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько конечных положений основной цепи. В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 50 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₅₀алкинил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 40 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₄₀алкинил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 30 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₃₀алкинил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₂₀алкинил"). В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₁₀алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в

пределах основной цепи ("гетероC₂₋₉алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₈алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₇алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₆алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₅алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₄алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 гетероатом в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₃алкинил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в пределах основной цепи ("гетероC₂₋₆алкинил"). Если не указано иное, каждый представитель гетероалкинильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный гетероалкинил") или замещенным ("замещенный гетероалкинил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₅₀алкинил. В определенных вариантах осуществления гетероалкинильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₅₀алкинил.

Как используется в данном документе, "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀карбоцикл") и ни одного гетероатома в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C₃₋₈карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 7 атомов углерода в кольце ("C₃₋₇карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 4 до 6 атомов углерода в кольце ("C₄₋₆карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 5 до 6 атомов углерода в кольце ("C₅₋₆карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C₅₋₁₀карбоцикл"). Иллюстративные C₃₋₆карбоциклильные группы включают, без ограничения, циклопропильную (C₃), циклопропенильную (C₃), циклобутильную (C₄), циклобутенильную (C₄), циклопентильную (C₅), циклопентенильную (C₅), циклогексильную (C₆), циклогексенильную (C₆), циклогексаденильную (C₆) и т.п. Иллюстративные C₃₋₈карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆карбоциклильные группы, а также циклогептильную (C₇), циклогептенильную (C₇), циклогептаденильную (C₇), циклогептатриенильную (C₇), циклооктильную (C₈), циклооктенильную (C₈), бицикло[2.2.1]гептанильную (C₇), бицикло[2.2.2]октанильную (C₈) и т.п. Иллюстративные C₃₋₁₀карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈карбоциклильные группы, а также циклононильную (C₉), циклононенильную (C₉), циклодецильную (C₁₀), циклодеценильную (C₁₀), октагидро-1Н-инденильную (C₉), декагидронафтанильную (C₁₀), спиро[4.5]деканильную (C₁₀) и т.п. Как показано в вышеизложенных примерах, в определенных вариантах осуществления карбоциклильная группа является или моноциклической ("моноциклический карбоцикл"), или полициклической (например, содержит конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоцикл") или трициклическая система ("трициклический карбоцикл")) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. "Карбоцикл" также включает кольцевые системы, где карбоциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклильном кольце, и в таких случаях число углеродных атомов продолжает обозначать число углеродных атомов в карбоциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый представитель карбоциклильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный карбоцикл") или замещенным ("замещенный карбоцикл") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления карбоциклильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₀карбоцикл. В определенных вариантах осуществления карбоциклильная группа представляет собой замещенный C₃₋₁₀карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к "циклоалкильной", т.е. моноциклической насыщенной карбоциклильной группе, имеющей от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C₃₋₈циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 4 до 6 атомов углерода в кольце ("C₄₋₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 5 до 6 атомов углерода в кольце ("C₅₋₆циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет

от 5 до 10 атомов углерода в кольце ("C₅₋₁₀циклоалкил"). Примеры C₅₋₆циклоалкильных групп включают цикlopентильную (C₅) и циклогексильную (C₆). Примеры C₃₋₆циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₅₋₆циклоалкильные группы, а также циклопропильную (C₃) и циклобутильную (C₄). Примеры C₃₋₈циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₃₋₆циклоалкильные группы, а также циклогептильную (C₇) и циклооктильную (C₈). Если не указано иное, каждый представитель циклоалкильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный циклоалкил") или замещенным ("замещенный циклоалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₀циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C₃₋₁₀циклоалкил.

Как используется в данном документе, "гетероциклил" или "гетероциклический" относится к радикалу 3-14-членной неароматической кольцевой системы, имеющей атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("3-14-членный гетероциклил"). В гетероциклических группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как допускает валентность. Гетероциклическая группа может быть или моноциклической ("моноциклический гетероциклил"), или полициклической (например, конденсированной, соединенной мостиковой связью или спирокольцевой системой, например бициклической системой ("бициклический гетероциклил") или трициклической системой ("трициклический гетероциклил")), и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. Гетероциклические полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или двух кольцах. "Гетероциклил" также включает кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими группами, где точка присоединения находится или на карбоциклическом кольце или гетероциклическом кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и, в таких случаях, число членов в кольце продолжает обозначать число членов в кольце в гетероциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый представитель гетероциклила независимо является незамещенным ("незамещенный гетероциклил") или замещенным ("замещенный гетероциклил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-14-членный гетероциклил. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-14-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-10-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-8-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-6-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил имеет 1 или несколько (например, 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, выбранных из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил имеет 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероциклил содержит 1 гетероатом в кольце, выбранный из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. Иллюстративные 3-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксатиоланил и дитиоланил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения,

азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные бициклические гетероциклические группы включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридирил, декагидро-1,8-нафтиридирил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-футо[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-футо[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридирил, 2,3-дигидрофуто[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидро-футо[3,2-с]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридирил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридирил и т.п.

Как используется в данном документе, "арил" относится к радикалу моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14 π -электронов, обобществленных в циклической структуре), содержащей 6-14 атомов углерода в кольце и предусматривающей наличия гетероатомов в ароматической кольцевой системе ("C₆₋₁₄арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце ("C₆арил"; например фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 10 атомов углерода в кольце ("C₁₀арил"; например нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет 14 атомов углерода в кольце ("C₁₄арил"; например антрацил). "Арил" также включает кольцевые системы, где арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в арильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый представитель арильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный арил") или замещенным ("замещенный арил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C₆₋₁₄арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C₆₋₁₄арил. Как используется в данном документе, "гетероарил" относится к радикалу 5-14-членной моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14 π -электронов, обобществленных в циклической структуре), имеющей атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатомов в кольце) гетероатомов в кольце, предусмотренных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-14-членный гетероарил"). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как допускает валентность. Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. "Гетероарил" включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе. "Гетероарил" также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится или на арильном, или на гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца обозначает число членов кольца в конденсированной полициклической (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. Полициклические гетероарильные группы, где одно кольцо не содержит гетероатом (например, индолил, хинолинил, карбазолил и т.п.), точка присоединения может быть на любом кольце, т.е. или на кольце, несущем гетероатом (например, 2-индолил), или на кольце, которое не содержит гетероатом (например, 5-индолил).

В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, предусмотренных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-10-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, имеющие атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, предусмотренных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-8-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую атомы углерода в кольце и 1 или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов в кольце, предусмотренных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора ("5-6-членный гетероарил"). В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет

1 или несколько (например, 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, выбранных из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1 гетероатом в кольце, выбранный из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. Если не указано иное, каждый представитель гетероарильной группы независимо является незамещенным ("незамещенный гетероарил") или замещенным ("замещенный гетероарил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5-14-членный гетероарил. В определенных вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14-членный гетероарил.

Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 4 гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиридилил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 3 или 4 гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил соответственно. Иллюстративные 7-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают, без ограничения, азапинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные 5,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриадолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиадолил, бензизотиадолил, бензтиадиадолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Иллюстративные трициклические гетероарильные группы включают, без ограничения, фенантридинил, дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил.

Как используется в данном документе, выражение "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что выражение "частично ненасыщенный" охватывает кольца, имеющие несколько центров ненасыщенности, но не подразумевает включения ароматических групп (например, арильных или гетероарильных фрагментов), как определено в данном документе.

Как используется в данном документе, выражение "насыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который не содержит двойную или тройную связь, т.е. в кольце все связи одинарные.

Прибавление суффикса "-ен" к группе указывает на то, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, например алкилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, алкилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкинила, алкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкинила, гетероалкилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкила, гетероалкиенилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкинила, гетероалкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен представляет собой двухвалентный фрагмент арила и гетероариленилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероарила.

Как понятно из вышесказанного, алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, карбоциклильные, гетероциклильные, арильные и гетероарильные группы, как определено в данном документе, являются в определенных вариантах осуществления необязательно замещенными. Необязательно замещенный относится к группе, которая может быть замещенной или незамещенной (например, "замещенная" или "незамещенная" алкильная, "замещенная" или "незамещенная" алкенильная, "замещенная" или "незамещенная" алкинильная, "замещенная" или "незамещенная" гетероалкильная, "замещенная" или "незамещенная" гетероалкенильная, "замещенная" или "незамещенная" гетероалкинильная, "замещенная" или "незамещенная" карбоциклильная, "замещенная" или "незамещенная" гетероциклильная, "замещенная" или "незамещенная" арильная или "замещенная" или "незамещенная" гетероарильная группа). Как правило, выражение "замещенный" означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе, замещен допустимым заместителем, например заместителем, при замещении которым получается устойчивое соединение, например соединение, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, реакция замыкания кольца, отщепление или другой реакции. Если не указано иное, "замещенная" группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы, и если в любой указанной структуре замещено более одного положения, то заместитель в каждом положении одинаковый или различный.

Предполагается, что выражение "замещенный" включает замещение всеми допустимыми замести-

телями органических соединений, любыми из заместителей, описанных в данном документе, которое приводит к образованию устойчивого соединения. Настоящее изобретение предполагает любую и все такие комбинации для достижения устойчивого соединения. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано в данном документе, который удовлетворяет валентностям гетероатомов и приводит к образованию устойчивого фрагмента.

Иллюстративные заместители атома углерода включают, но без ограничения, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SeH}$, $-\text{SeR}^{\text{aa}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-50} алкил, C_{2-50} алкенил, C_{2-50} алкинил, C_{3-14} карбоцикл, C_{3-14} членный гетероцикл, C_{6-14} арил и C_{5-14} членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} -группами;

или два геминальных водорода на атоме углерода замещены группой $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ или $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

каждый представитель R^{aa} независимо выбран из C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-14} членного гетероцикла, C_{6-14} арила и C_{5-14} членного гетероарила, или две R^{aa} -группы объединены с образованием C_{3-14} членного гетероциклического или C_{5-14} членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} -группами;

каждый представитель R^{bb} независимо выбран из водорода, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-14} членного гетероцикла, C_{6-14} арила и C_{5-14} членного гетероарила, или две R^{bb} -группы объединены с образованием C_{3-14} членного гетероциклического или C_{5-14} членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} -группами;

каждый представитель R^{cc} независимо выбран из водорода, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-14} членного гетероцикла, C_{6-14} арила и C_{5-14} членного гетероарила, или две R^{cc} -группы объединены с образованием C_{3-14} членного гетероциклического или C_{5-14} членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} -группами;

каждый представитель R^{dd} независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SSR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-10} членного гетероцикла, C_{6-10} арила, C_{5-10} членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} -группами, или два геминальных R^{dd} заместителя могут быть объединены с образованием $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

каждый представитель R^{ee} независимо выбран из C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{6-10} арила, C_{3-10} членного гетероцикла и C_{3-10} членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} -группами;

каждый представитель R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-50} алкила, C_{2-50} алкенила, C_{2-50} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-10} членного гетероцикла, C_{6-10} арила и C_{5-10} членного гетероарила, или две R^{ff} -группы объединены с образованием C_{3-14} членного гетероциклического или C_{5-14} членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} -группами; и

каждый представитель R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-50}$ алкил, $-\text{ON}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-50}$ алкил) $^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OC}_{1-50}$ алкил)(C_{1-50} алкил), $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-50}$ алкил, $-\text{SS}(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-50}$ алкил) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-50}$ алкил),

-NHCO₂(C₁₋₅₀алкил), -NHC(=O)N(C₁₋₅₀алкил)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₅₀алкил), -NHC(=O)NH₂, C(=NH)O(C₁₋₅₀алкил), -OC(=NH)(C₁₋₅₀алкил), -OC(=NH)OC₁₋₅₀алкил, C(=NH)N(C₁₋₅₀алкил)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₅₀алкил), -C(=NH)NH₂, OC(=NH)N(C₁₋₅₀алкил)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₅₀алкил), -OC(NH)NH₂, NHC(NH)N(C₁₋₅₀алкил)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(C₁₋₅₀алкил), -SO₂N(C₁₋₅₀алкил)₂, -SO₂NH(C₁₋₅₀алкил), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₅₀алкил, -SO₂OC₁₋₅₀алкил, -OSO₂C₁₋₆алкил, -SOC₁₋₆алкил, -Si(C₁₋₅₀алкил)₃, -OSi(C₁₋₆алкил)₃, -C(=S)N(C₁₋₅₀алкил)₂, -C(=S)NH(C₁₋₅₀алкил), -C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆алкил), -C(=S)SC₁₋₆алкил, -SC(=S)SC₁₋₆алкил, -P(=O)₂(C₁₋₅₀алкил), -P(=O)(C₁₋₅₀алкил)₂, -OP(=O)(C₁₋₅₀алкил)₂, -OP(=O)(OC₁₋₅₀алкил)₂, C₁₋₅₀алкил, C₂₋₅₀алкенил, C₂₋₅₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, C₆₋₁₀арил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил,

или два геминальных R^{gg} заместителя могут быть объединены с образованием =O или =S;

где X⁻ представляет собой противоион.

Как используется в данном документе, выражение "гало" или "галоген" относится к фтору (фтор, -F), хлору (хлор, -Cl), бром (бром, -Br) или йоду (йод, -I). Как используется в данном документе, "противоион" представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с положительно заряженным четвертичным аминном для поддержания электронной нейтральности. Иллюстративные противоионы включают галоидные ионы (например, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, сульфонатные ионы (например, метансульфонат, трифторметасульфат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорасульфат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоная кислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоная кислота-2-сульфонат и т.п.) и карбоксилат-ионы (например, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолат и т.п.).

Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, как допускает валентность, и включают первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные заместители атомов азота включают, но без ограничения, водород, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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, C₁₋₅₀алкил, C₂₋₅₀алкенил, C₂₋₅₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил, или две R^{cc} группы, присоединенные к атому N, объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} определены выше. Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, как допускает валентность, и включают первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные заместители атомов азота включают, но без ограничения, водород, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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, C₁₋₁₀алкил, C₁₋₁₀пергалогеналкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил или две R^{cc}-группы, присоединенные к атому азота, объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклического или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd}-группами, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} определены выше. В определенных вариантах осуществления заместитель, присутствующий на атоме азота, представляет собой защитную группу азота (также называемую аминозащитной группой). Защитные группы азота включают, но без ограничения, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀алкил (например, аралкил, гетероаралкил), C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, C₆₋₁₄арил и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, аралкил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd}-группами и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} определены в данном документе.

Защитные группы азота хорошо известны в данной области техники и включают таковые, подробно описанные в Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в данный документ посредством ссылки. Например, защитные группы азота, например амидные группы (например, -C(=O)R^{aa}), включают, но без ограничения, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, производное N-бензоилфенилаланина, бензамид, п-фенилбензамид, о-нитрофенилацетамид, о-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, N'-дифенилбензилоксиацетиламино)ацетамид, 3-(п-гидроксифенил)пропанамид, 3-(о-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(о-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, о-нитроциннамид, производное N-ацетилметионина, о-нитробензамид и о-(бензилоксиметил)бензамид.

Защитные группы азота, такие как карбаматные группы (например, -C(=O)OR^{aa}), включают, но без ограничения, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-фторенилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)фторенилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)фторенилметилкарбамат, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10-тетрагидроксиантис)]метилкарбамат (DBD-Fmoc), 4-метоксифенилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-

2,2-дибромэтилкарбамат (DB-трет-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (t-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N-дициклокарбоксамидо)этилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропил-аллилкарбамат (Iraoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроцинамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нитробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дителил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmtpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигидроксисборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tscoc), м-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, трет-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди-(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-(п'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Защитные группы азота, например сульфонамидные группы (например, $-S(=O)_2R^{aa}$), включают, но без ограничения, п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β -триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид. Другие защитные группы азота включают, но без ограничения, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное N'-п-толуолсульфониламиноацила, производное N'-фениламинотиоацила, производное N-бензоилфенилаланила, производное N-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, N-фталимид, N-дитиасукцинимид (Dts), N-2,3-дифенилмалеимид, N-2,5-диметилпиррол, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные соли аммония, N-бензиламин, N-ди-(4-метоксифенил)метиламин, N-5-дибензосубериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфторениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-фторенилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пикололамино-N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)метил]метиленамин, N-(N',N'-диметиламинометиленамин), N,N'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексидиенамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, N-хелат меди, N-хелат цинка, N-нитроамин, N-нитрозоамин, амин-N-оксид, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, о-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

В определенных вариантах осуществления заместитель, присутствующий при атоме кислорода, представляет собой защитную группу кислорода (также называемый защитной группой гидроксила). Защитные группы кислорода включают, но без ограничения, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} , и R^{cc} определены в данном документе. Защитные группы кислорода хорошо известны в данной области техники и включают таковые, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные защитные группы кислорода включают, но без ограничения, метил, метоксилметил (MOM),

метилтиометил (MTM), трет-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), трет-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис-(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротииопиранил, 4-метокситетрагидротииопиранил S,S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксизтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксизтил, 1-метил-1-бензилоксизтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, трет-бутил, аллил, п-хлорфенил, п-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенобензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, п-фенилбензил, 2-пиколлил, 4-пиколлил, 3-метил-2-пиколлил-N-оксида, дифенилметил, п,п'-динитробензгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, ди-(п-метоксифенил)фенилметил, три-(п-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис-(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис-(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис-(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис-(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис-(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антринил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антринил, 1,3-бензодисульфуранил-2-ил, бензизотиазолил-S,S-диоксида, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтексилсилил, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-п-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), трет-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), алкилметилкарбонат, 9-фторенилметилкарбонат (Fmoc), алкилэтилкарбонат, алкил-2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонио)этилкарбонат (Peos), алкилизобутилкарбонат, алкилвинилкарбонат, алкилаллилкарбонат, алкил-п-нитрофенилкарбонат, алкилбензилкарбонат, алкил-п-метоксибензилкарбонат, алкил-3,4-диметоксибензилкарбонат, алкил-о-нитробензилкарбонат, алкил-п-нитробензилкарбонат, алкил-S-бензилтиокарбонат, 4-этокси-1-нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2-йодобензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис-(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксиацил)бензоат, α-нафтоат, нитрат, алкил-N,N,N',N'-тетраметилфосфородиамидат, алкил-N-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts).

В определенных вариантах осуществления заместитель, присутствующий на атоме серы, представляет собой защитную группу серы (также называемую защитной группой тиола). Защитные группы серы включают, но без ограничения, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} , и R^{cc} определены в данном документе. Защитные группы серы хорошо известны в данной области техники и включают таковые, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в данный документ посредством ссылки.

Как используется в данном документе, "уходящая группа" представляет собой выражение, понятное в данной области техники, относящееся к молекулярному фрагменту, который уходит с парой электронов при гетеролитическом расщеплении связи, где молекулярный фрагмент является анионом или нейтральной молекулой. См., например, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502). Иллюстративные уходящие группы включают, но без ограничения, галогены (например, хлор, бром, йод) и сульфонилзамещенные гидроксильные группы (например, тозил, мезил, бензил). Эти и другие иллюстративные заместители описаны более подробно в подробном описании, примерах, фигурах и формуле изобретения. Предполагается, что настоящее изобретение не ограничивается, каким бы то ни было образом, выше приведенным иллюстративным списком заместителей.

Другие определения.

Как используется в данном документе, применение фразы "по меньшей мере один представитель" относится к одному представителю, но также охватывает два или более представителей, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 представителей и до 100 представителей.

"Аминокислота" относится к D/L α-аминокислотам природного и синтетического происхождения, а

также к β - и γ -аминокислотам природного и синтетического происхождения. "Пептид" относится к двум аминокислотам, соединенным пептидной связью. "Полипептид" относится к трём или более аминокислотам, соединенным пептидными связями. "Боковая цепь аминокислоты" относится к группе(ам), зависящей от α -углеродного атома (в случае α -аминокислоты), α - и β -углеродного атома (в случае β -аминокислоты) или α -, β - и γ -углеродного атома (в случае γ -аминокислоты). Иллюстративные боковые цепи аминокислоты изображены в данном документе; см., например, табл. 1 в примерах.

Как используется в данном документе, "полимер" относится к соединению, содержащему по меньшей мере 3 (например, по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 и т.д.) повторяющихся структурных единиц, связанных ковалентной связью. "Конъюгированный" и "присоединенный" относится к присоединению группы ковалентной связью, и они используются в данном документе взаимозаменяемо. Как используется в данном документе, "липофильный" относится к способности группы растворяться в жирах, маслах, липидах и липофильных неполярных растворителях, таких как гексан или толуол. Как правило, липофильная группа относится к незамещенной *n*-алкильной или незамещенной *n*-алкенильной группе, имеющей от 6 до 50 атомов углерода, например от 6 до 40, от 6 до 30, от 6 до 20, от 8 до 20, от 8 до 19, от 8 до 18, от 8 до 17, от 8 до 16 или от 8 до 15 атомов углерода. Подразумевается, что использование выражений "структурный изомер", "органическая молекула" и "неорганическая молекула" охватывает общепринятое значение каждого выражения, как известно в данной области техники. Как используется в данном документе, "малая органическая молекула" или "малая молекула" относится к органической молекуле с молекулярным весом 800 г/моль или меньше (например, меньше 700 г/моль, меньше 600 г/моль, меньше 500 г/моль, меньше 400 г/моль, меньше 300 г/моль, меньше 200 г/моль, меньше 100 г/моль, от 50 до 800 г/моль включительно, от 100 до 800 г/моль включительно или от 100 до 500 г/моль включительно). В определенных вариантах осуществления малая органическая молекула представляет собой терапевтически активное средство, такое как лекарственное средство (например, малая органическая молекула, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как это предусмотрено в Своде федеральных нормативных актов (CFR)). Малая органическая молекула может также образовывать комплексное соединение с металлом. В таком случае, малая органическая молекула также называется "малой металлоорганической молекулой".

Как используется в данном документе, "органическая макромолекула" или "макромолекула" относится к органическому соединению с молекулярным весом больше 800 г/моль (например, больше 800 г/моль, больше 900 г/моль, больше 1000 г/моль, больше 2000 г/моль, от 801 до 2000 г/моль включительно, от 900 до 2000 г/моль включительно, от 1000 до 2000 г/моль включительно или от 801 до 1000 г/моль включительно). В определенных вариантах осуществления органическая макромолекула представляет собой терапевтически активное средство, такое как лекарственное средство (например, органическая макромолекула, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как это предусмотрено в Своде федеральных нормативных актов (CFR)). Органическая макромолекула может также образовывать комплексное соединение с металлом. В таком случае, органическая макромолекула также называется "металлоорганическим макросоединением".

Как используется в данном документе, "малая неорганическая молекула" относится к неорганическому соединению с молекулярным весом 800 г/моль или меньше (например, меньше 700 г/моль, меньше 600 г/моль, меньше 500 г/моль, меньше 400 г/моль, меньше 300 г/моль, меньше 200 г/моль, меньше 100 г/моль, от 50 до 800 г/моль включительно, от 100 до 800 г/моль включительно или от 100 до 500 г/моль включительно). В определенных вариантах осуществления малая неорганическая молекула представляет собой терапевтически активное средство, такое как лекарственное средство (например, малая неорганическая молекула, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как это предусмотрено в Своде федеральных нормативных актов (CFR)).

Как используется в данном документе, "неорганическая макромолекула" относится к неорганическому соединению с молекулярным весом больше 800 г/моль (например, больше 800 г/моль, больше 900 г/моль, больше 1000 г/моль, больше 2000 г/моль, от 801 до 2000 г/моль включительно, от 900 до 2000 г/моль включительно, от 1000 до 2000 г/моль включительно или от 801 до 1000 г/моль включительно). В определенных вариантах осуществления неорганическая макромолекула представляет собой терапевтически активное средство, такое как лекарственное средство (например, неорганическая макромолекула, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как это предусмотрено в Своде федеральных нормативных актов (CFR)).

Как используется в данном документе, выражение "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, с медицинской точки зрения, пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные за счет приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей

присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, йодгидратные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и т.п. Соли, полученные за счет подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Представленные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, катионы нетоксического аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галоид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат и арилсульфонат. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные за счет кватернизации амина с помощью приемлемого электрофила, например алкилгалоида, с образованием четвертичной алкилированной аминной соли.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена разработка и оптимизация структуры при помощи *in vivo* оценки на мышах. Производные липидов с одиночной аминокислотой тестировали при дозе 1 мг/кг на мышах, при этом было показано, что наиболее предпочтительной аминокислотой являлся лизин. Затем лизиновые пептидные и полипептидные производные липидов исследовали при той же дозе. Показатель соответствия улучшался от 1,7 до 23% (включая те соединения, скрининг которых не проводили из-за нестабильности частиц или отсутствия захвата siRNA). Самые лучшие совпадения и их аналоги обследовали при более низкой дозе 0,1 мг/кг, в результате чего сКК-E12 был выбран в качестве соединения-прототипа. К-E12; К: аббревиатура лизина, Е: эпоксид, А: альдегид, О: акрилат, 12: длина углеродного хвоста. сКК-E12; с: циклический; контроль, фосфатно-солевой буфер.

На фиг. 2 изображено биораспределение свободной Cy5.5-меченой siRNA и состава Cy5.5-меченой siRNA-сКК-E12 у мышей через 1 и 24 ч.

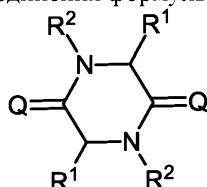
На фиг. 3 изображены влияния аполипопротеинов на сайленсинг с сКК-E12 в клетках HeLa. Аполипопротеины включали АроА-I (рекомбинантный человеческий белок АроА-I), АроА-II (нативный человеческий белок АроА-II), АроВ (нативный человеческий белок АроВ), АроС-I (нативный человеческий белок АроС-I), АроС-II (нативный человеческий белок АроС-II), АроС-III (нативный человеческий белок АроС-III), АроЕ (нативный человеческий белок АроЕ), АроЕ2 (рекомбинантный человеческий белок АроЕ2), АроЕ3 (рекомбинантный человеческий белок АроЕ3), АроЕ4 (рекомбинантный человеческий белок АроЕ4), АроН (нативный человеческий белок АроН).

На фиг. 4 изображено влияние АроЕ на сайленсинг гена и поглощение клеткой. А). Влияние АроЕ на сайленсинг с сКК-E12, сКК-A12 и сКК-O12 *in vitro* (siRNA: 50 нг/лунку). При добавлении АроЕ влияние на сайленсинг располагалось в следующем порядке: сКК-E12 > сКК-A12 > сКК-O12, что хорошо согласовывалось с *in vivo* активностью. В). Интернализация сКК-E12 с siRNA, меченной Alex-647, клеткой после 3 ч инкубации показана с помощью HT автоматизированной конфокальной микроскопии. АроЕ улучшал поглощение клеткой и выделение сКК-E12 из эндосом; масштабная полоска: 20 мкм.

Подробное описание определенных вариантов осуществления настоящего изобретения

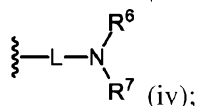
В данном документе описаны соединения и композиции по настоящему изобретению, определенные варианты осуществления которых включают конъюгацию различных групп, таких как липофильные группы, с аминогруппой или амидной группой аминокислоты, линейного или циклического пептида, линейного или циклического полипептида или их структурного изомера для получения соединений по настоящему изобретению, совместно называемых в данном документе "APPL". Считается, что такие APPL пригодны для множества применений, таких как, например, улучшенная доставка нуклеотидов.

Иллюстративные APPL включают, соединения формулы

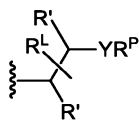


а также их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, где

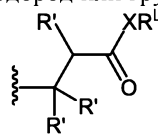
каждый Q представляет собой O;
 каждый R¹ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₁₀алкил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкенил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкинил или группу формулы (iv)



при условии, что по меньшей мере один R¹ представляет собой группу формулы (iv);
 L представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀алкилен;
 каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород или группу формулы (i) или (ii)

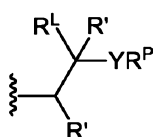


(i)

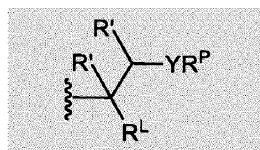


(ii)

при условии, что по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ представляет собой группу формулы (i) или (ii);
 каждый R² представляет собой водород; и
 где формула (i) представляет собой независимо формулу (i-a) или (i-b)



(i-a)



(i-b),

каждый R' независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₁₀алкил;
 X представляет собой O, S, NR^X, где R^X представляет собой водород или защитную группу азота;
 Y представляет собой O;
 R^P представляет собой водород и
 R^L представляет собой необязательно замещенный C₆₋₂₀алкил, необязательно замещенный C₆₋₂₀алкенил, необязательно замещенный C₆₋₂₀алкинил, необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкил, необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкенил, необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкинил; причем

когда C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₁₋₁₀алкилен, C₆₋₂₀алкил, C₆₋₁₀алкенил, C₆₋₂₀алкинил, гетероC₆₋₂₀алкил, гетероC₆₋₂₀алкенил или гетероC₆₋₂₀алкинил замещен одним или более заместителем на атоме углерода, один или более заместителей на атоме углерода является независимо галогеном, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -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(=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, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; или два гетероатомов водорода на атоме углерода замещены группой =O, =S, =NR^{bb};

когда гетероC₆₋₂₀алкил, гетероC₆₋₂₀алкенил или гетероC₆₋₂₀алкинил замещен одним или более заместителем на атоме азота, один или более заместителей на атоме азота является независимо защитной группой азота -OH, -OR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C₆₋₁₄арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

когда гетероC₆₋₂₀алкил, гетероC₆₋₂₀алкенил, или гетероC₆₋₂₀алкинил замещен одним или более заместителем на атоме кислорода, один или более заместителей на атоме кислорода является независимо защитной группой кислорода; и

когда гетероC₆₋₂₀алкил, гетероC₆₋₂₀алкенил или гетероC₆₋₂₀алкинил замещен одним или более заместителем на атоме серы, один или более заместителей на атоме серы является независимо защитной группой серы, где каждая из защитных групп серы является независимо -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, или -P(=O)(NR^{bb})₂; причем

каждый R^{aa} независимо представляет собой C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C₆₋₁₄

арил или 5-14-членный гетероарил, или две R^{aa} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{bb} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{cc} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{cc} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{dd} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-N(R^{ff})_2$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами, или два геминальных R^{dd} заместителя соединены, образуя $=O$;

каждый R^{ee} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами;

каждый R^{ff} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{ff} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами; и

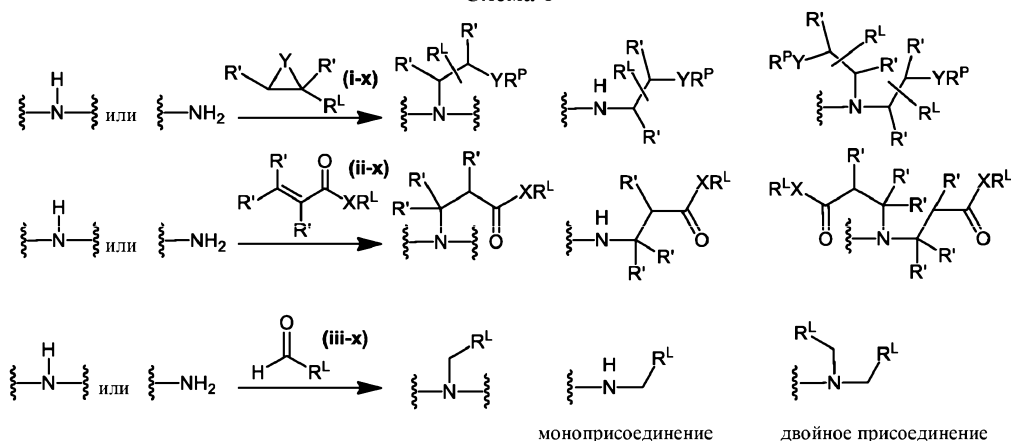
каждый R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-10}$ алкил, $-N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SH$, $-SC_{1-10}алкил$, $-SS(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-10}алкил)$, $-OC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-OCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-10}алкил$, $-SO_2OC_{1-10}алкил$, $-OSO_2C_{1-6}алкил$, $-SOC_{1-6}алкил$, $-Si(C_{1-10}алкил)_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; или два геминальных R^{gg} заместителя связаны, образуя $=O$;

каждая защитная группа азота независимо выбрана из группы, состоящей из $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкил, аралкил, гетероалкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14 членный гетероцикл, C_{6-14} арил, или 5-14 членные гетероарильные группы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, арил и гетероарил и независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; и

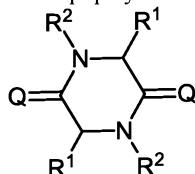
каждая защитная группа кислорода независимо выбрана из группы, состоящей из $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, и $-SiCR^{aa}_3$.

Различные R^L -группы, например липофильные группы, можно присоединять к APPL с помощью конъюгации первичной или вторичной аминогруппы или амидной группы аминокислоты, пептида или предшественника полипептида или их структурного изомера, с эпоксидом, тираном или азиридином формулы (i-x), присоединения по Михаэлю к α,β -ненасыщенному сложному эфиру, сложному тиоэфиру или амиду формулы (ii-x), или восстановительного аминирования до альдегида формулы (iii-x) (схема 1).

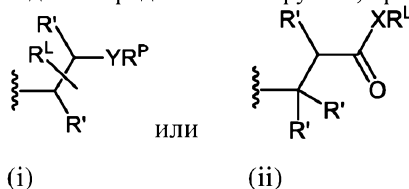
Схема 1



Таким образом, в самом широком аспекте в настоящем изобретении предусмотрены APPL и в определенных вариантах осуществления соединения формулы

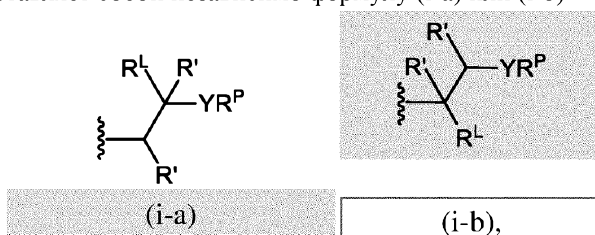


содержащие по меньшей мере одного представителя группы, присоединенной к ней, с формулой



где каждый R^2 представляет собой водород; и

где формула (i) представляет собой независимо формулу (i-a) или (i-b)



каждый R^1 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

X представляет собой O, S, NR^X , где R^X представляет собой водород или защитную группу азота;

Y представляет собой O;

R^P представляет собой водород;

R^L представляет собой необязательно замещенный C_{6-20} алкил, необязательно замещенный C_{6-20} алкенил, необязательно замещенный C_{6-20} алкинил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкенил, необязательно замещенный гетеро C_{6-20} алкинил; причем

когда C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-10} алкилен, C_{6-20} алкил, C_{6-20} алкенил, C_{6-20} алкинил, гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме углерода, один или более заместителей на атоме углерода является независимо галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; или два геминальных водорода на атоме углерода замещены группой $=O$, $=S$, $=NR^{bb}$;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме азота, один или более заместителей на атоме азота является независимо защитной группой азота $-OH$, $-OR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил,

C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил, или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме кислорода, один или более заместитель на атоме кислорода является независимо защитной группой кислорода; и

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме серы, один или более заместитель на атоме серы является независимо защитной группой серы, где каждая из защитных групп серы является независимо $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ или $-P(=O)(NR^{bb})_2$; причем

каждый R^{aa} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, или две R^{aa} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{bb} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{cc} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил, или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{cc} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{dd} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-N(R^{ff})_2$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами, или два геминальных R^{dd} заместителя соединены, образуя $=O$;

каждый R^{ee} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами;

каждый R^{ff} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{ff} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами; и

каждый R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SH$, $-SC(C_{1-10}алкил)$, $-SS(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-10}алкил)$, $-OC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-OCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-10}алкил$, $-SO_2OC(C_{1-10}алкил)$, $-OSO_2C_{1-6}алкил$, $-SOC_{1-6}алкил$, $-Si(C_{1-10}алкил)_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; или два геминальных R^{gg} заместителя связаны, образуя $=O$;

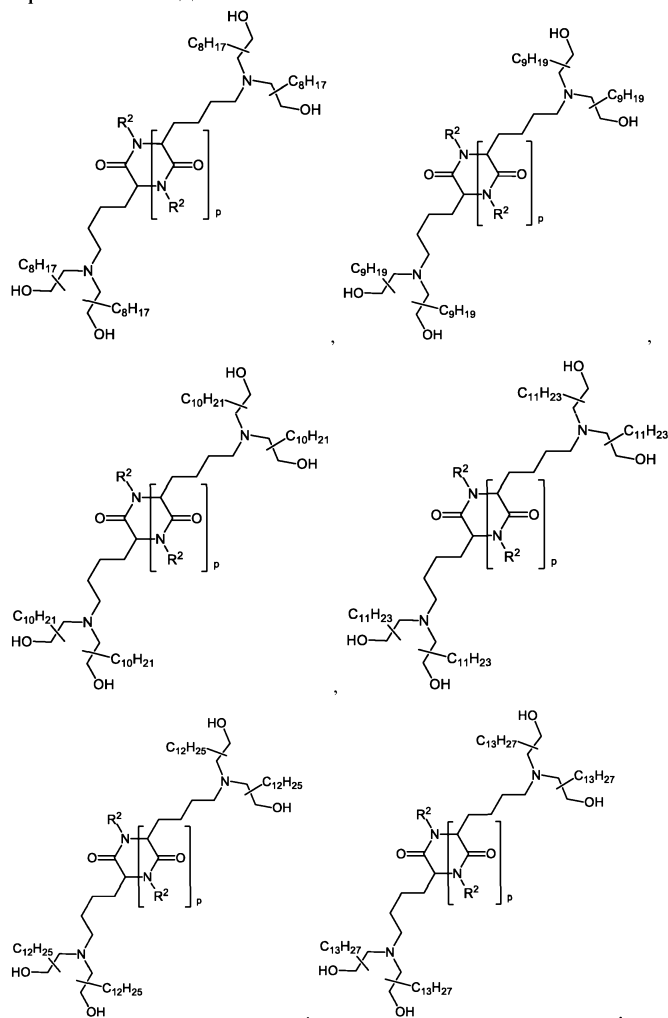
каждая защитная группа азота независимо выбрана из группы, состоящей из $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$,

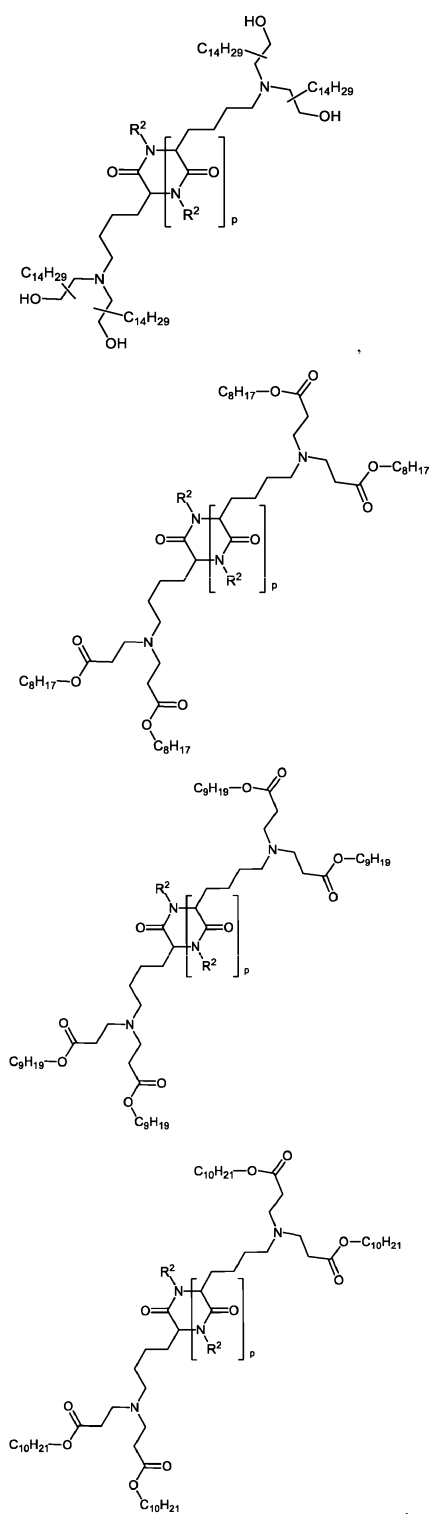
$-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} алкил, аралкил, гетероалкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14 членный гетероцикл, C_{6-14} арил или 5-14 членные гетероарильные группы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, арил и гетероарил и независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; и

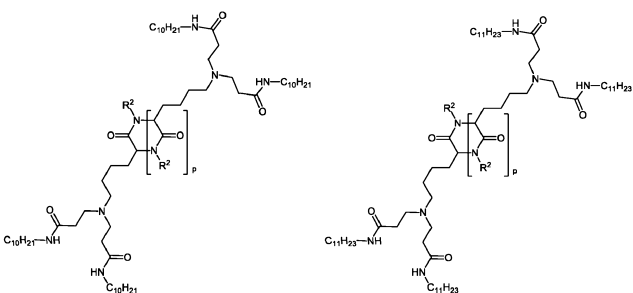
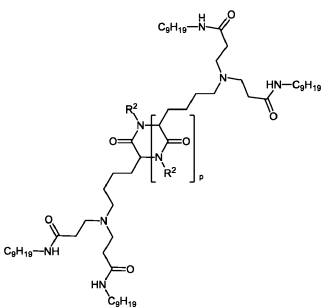
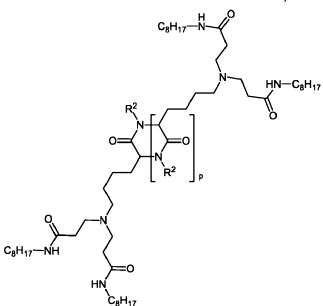
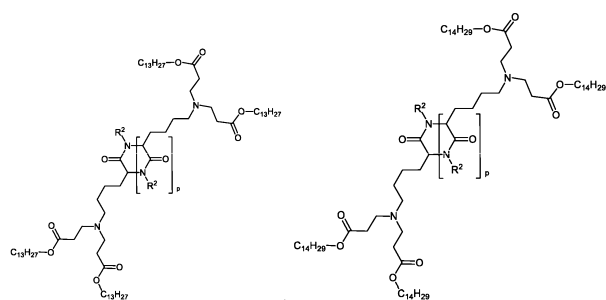
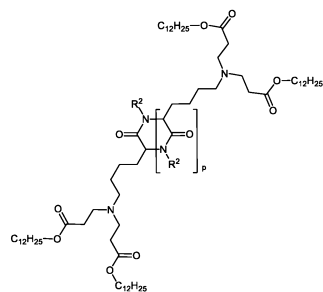
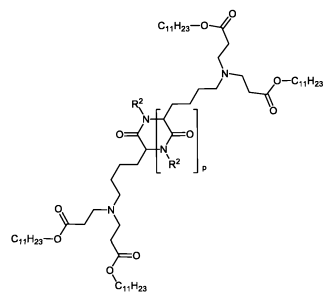
каждая защитная группа кислорода независимо выбрана из группы, состоящей из $-\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ и $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$.

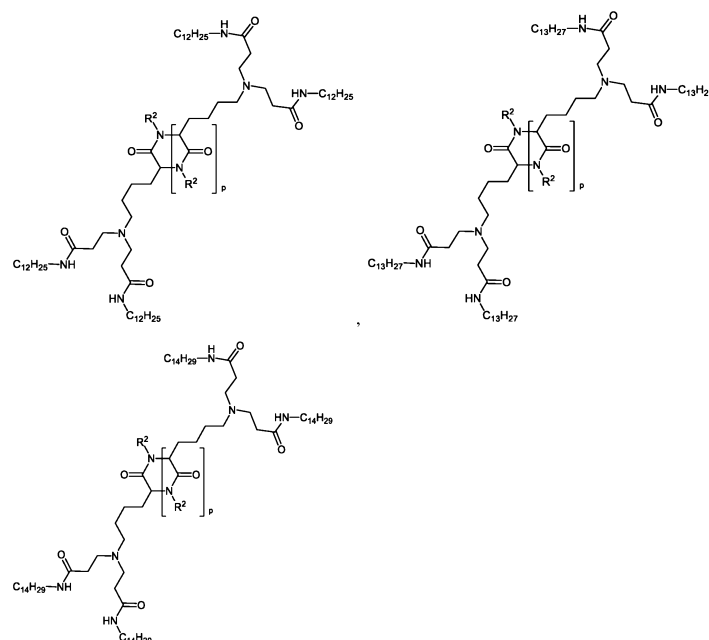
Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

В данном документе особым образом подразумеваются определенные соединения по настоящему изобретению. Иллюстративные соединения включают









или их фармацевтически приемлемые соли, причем p является 1.

Композиции.

Настоящее изобретение предусматривает APPL в качестве компонента композиции. Например, в определенных вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая APPL или его соль и вспомогательное вещество, где APPL представляет собой аминокислоту, линейный или циклический пептид, или линейный или циклический полипептид, или их структурный изомер, и где аминогруппа или амидная группа APPL конъюгирована с группой формулы (i) или (ii). Описываемые в данном документе композиции, содержащие APPL и какое-либо вспомогательное вещество, могут быть пригодны для различных медицинских и немедицинских применений. Например, фармацевтические композиции, содержащие APPL и вспомогательное вещество, могут быть пригодными при доставке эффективного количества средства субъекту, нуждающемуся в этом. Нутрицевтические композиции, содержащие APPL и вспомогательное вещество, могут быть пригодными при доставке эффективного количества нутрицевтика, например диетической добавки, субъекту, нуждающемуся в этом. Косметические композиции, содержащие APPL и вспомогательное вещество, можно составлять в виде крема, мази, бальзама, пасты, пленки или жидкости и т.д., и они могут быть пригодны в нанесении косметики, средств для волос, а также в качестве материалов для личной гигиены и т.д. Композиции, содержащие APPL и вспомогательное вещество, могут быть пригодны в немедицинских применениях, например в качестве эмульсии или эмульгатора, пригодных, например, в качестве компонента пищи, для тушения пожаров, для дезинфекции поверхностей, для очистки нефти и т.д.

Пептиды играют важные роли в эндогенных клеточных путях проведения сигнала и путях перемещения веществ и создают огромный потенциал для максимального использования таких взаимодействий с целью усиления эффективности доставки у систем, в которые внедрены пептидные фрагменты. Таким образом, композиции, содержащие APPL и вспомогательное вещество, могут также быть пригодными в биотехнологии, такой как клеточная биотехнология важных с хозяйственной точки зрения химических веществ или топлива. Например, внутриклеточная доставка APPL или средства, образующего комплекс с ним, может быть пригодной в биотехнологии за счет поддержания жизнеспособности и/или роста клетки, например, при производстве белков.

Композиция может содержать один тип APPL, но может также содержать любое количество различных типов APPL, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более различных типов APPL.

В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит средство, как описано в данном документе. Например, в определенных вариантах осуществления средство представляет собой малую молекулу, металлоорганическое соединение, нуклеиновую кислоту, белок, пептид, полинуклеотид, металл, нацеливающее средство, изотопно меченое химическое соединение, лекарственное средство, вакцину, иммунологическое средство или средство, пригодное в биотехнологии. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой полинуклеотид. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК или РНК. В определенных вариантах осуществления РНК представляет собой RNAi, dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA или антисмысловую РНК. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид и один или несколько APPL не соединены ковалентной связью.

В определенных вариантах осуществления один или несколько APPL находятся в форме частицы. В

определенных вариантах осуществления частица представляет собой наночастицу или микрочастицу. В определенных вариантах осуществления один или несколько APPL находятся в форме липосом или мицелл. Понятно, что в определенных вариантах осуществления такие APPL самособираются с образованием частицы, мицеллы или липосомы. В определенных вариантах осуществления частица, мицелла или липосома инкапсулируют средство. Средство, которое необходимо доставить с помощью частицы, мицеллы или липосомы, может находиться в форме газообразного вещества, жидкости или твердого вещества. APPL можно объединять с полимерами (синтетическими или природными), сурфактантами, холестерином, углеводами, белками, липидами и т.д. с образованием частиц. Эти частицы можно дополнительно объединять с вспомогательным веществом для образования композиции.

"Вспомогательные вещества" включают любой и все растворители, разбавители или другие жидкие наполнители, добавки для образования дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические средства, загустители или эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие материалы, скользящие вещества и т.п., подбираемые в зависимости от конкретной необходимой лекарственной формы. Общие соображения в отношении составления и/или производства можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Иллюстративные вспомогательные вещества включают, но без ограничений, любой нетоксичный, инертный твердый, полужидкий или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательные ингредиенты состава любого типа. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве вспомогательных веществ, включают, но без ограничений, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошкообразную трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; детергенты, такие как Tween 80; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апиогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и раствор фосфатного буфера, а также другие нетоксичные совместимые скользящие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие вещества, разделительные средства, покрывающие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, исходя из решения специалиста, занимающегося разработкой состава. Как будет понятно специалисту в данной области техники, вспомогательные вещества можно выбирать на основании того, для каких целей пригодна композиция. Например, в случае фармацевтической композиции или косметической композиции выбор вспомогательного вещества будет зависеть от пути введения, средства, которое доставляют, периода времени доставки средства и т.д., и ее можно вводить людям и/или животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраназально, внутривенно, местно (например, с помощью порошков, кремов, мазей или капель), трансбуккально или в виде перорального или назального спрея.

Иллюстративные разбавители включают карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, вторичный кислый фосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, сахарную пудру и т.д., а также их комбинации.

Иллюстративные гранулирующие и/или диспергирующие средства включают картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маниоковый крахмал, крахмалгликолят натрия, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовый жом, агар, бентонит, целлюлозу и продукты из древесины, природную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), карбоксиметилкрахмал натрия (крахмалгликолят натрия), карбоксиметилцеллюлозу, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (Veegum), лаурилсульфат натрия, соединения четвертичного аммония и т.д., а также их комбинации. Иллюстративные поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы включают природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, экстракт Chondrux, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [алюмосиликат] и Veegum [алюмосиликат магния]), производные аминокислот с длинной цепью, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетинмоностеарат, этиленгликольдистеарат, глицерилмоностеарат и пропиленгликольмоностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и полимер карбоксивинила), каррагинан, производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошкообразную целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), сложные эфиры жирной кислоты и

сорбита (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Span 80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [Muj 45], полиоксиэтилен-гидрогенизованное касторовое масло, полиэтокселированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и Solutol), сложные эфиры жирной кислоты и сахарозы, сложные эфиры жирной кислоты и полиэтиленгликоля (например, Cremophor), полиоксиэтиленовые эфиры (например, полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта [Brij 30]), поливинилпирролидон, диэтиленгликольмонолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic F 68, Poloxamer 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докузат натрия и т.д. и/или их комбинации.

Иллюстративные связующие средства включают крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту), желатин, сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелассу, лактозу, лактит, маннит и т.д.), природные и синтетические смолы (например, аравийскую камедь, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, камедь панвар, камедь гхатти, слизь из шелухи подорожника, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, ацетатцеллюлозу, поливинилпирролидон, алюмосиликат магния (Veegum) и арабиногалактан лиственницы), альгинаты, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль, неорганические соли кальция, кремниевую кислоту, полиметакрилаты, воски, воду, спирт и т.д. и/или их комбинации.

Иллюстративные консерванты включают антиоксиданты, хелатообразователи, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты.

Иллюстративные антиоксиданты включают α -токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, матабисульфит натрия и сульфит натрия.

Иллюстративные хелатообразователи включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и ее соли и гидраты (например, эдетат натрия, эдетат динатрия, эдетат тринатрия, эдетат кальция динатрия, эдетат дикалия и т.п.), лимонную кислоту и ее соли и гидраты (например, моногидрат лимонной кислоты), фумаровую кислоту и ее соли и гидраты, яблочную кислоту и ее соли и гидраты, фосфорную кислоту и ее соли и гидраты и винную кислоту и ее соли и гидраты.

Иллюстративные противомикробные консерванты включают хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидамочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тимеросал.

Иллюстративные противогрибковые консерванты включают бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту.

Иллюстративные спиртовые консерванты включают этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт.

Иллюстративные кислотные консерванты включают витамин А, витамин С, витамин Е, β -каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту.

Другие консерванты включают токоферол, токоферолацетат, детероксимезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилэфирсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, матабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl. В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой антиоксидант. В других вариантах осуществления консервант представляет собой хелатообразователь.

Иллюстративные буферные вещества включают растворы цитратного буфера, растворы ацетатного буфера, растворы фосфатного буфера, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбинат кальция, глюцептат кальций, глюконат кальция, D-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановую кислоту, леулинат кальция, пентановую кислоту, двухосновный фосфат кальция, фосфорную кислоту, трехосновный фосфат кальция, гидроксид-фосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, калийные смеси, двухосновный фосфат калия, одноосновный фосфат калия, фосфатно-калийные смеси, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, фосфатно-натриевые смеси, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апиогенную воду, изотонический раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и т.д., а также их комбинации. Иллюстративные скользкие средства включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния,

таляк, солод, глицерилбеганат, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия и т.д., а также их комбинации.

Иллюстративные природные масла включают миндальное масло, масло из косточек абрикоса, масло авокадо, масло бабассу, бергамотовое масло, масло из семян черной смородины, масло бурачника, можжевельное масло, ромашковое масло, масло канолы, тминное масло, масло карнаубы, касторовое масло, коричневое масло, масло какао, кокосовое масло, жир печени трески, кофейное масло, кукурузное масло, хлопковое масло, жир эму, эвкалиптовое масло, масло примулы вечерней, рыбий жир, льняное масло, гераниол, масло горлянки, масло из виноградных косточек, масло фундука, масло иссопа, изопропилмиристит, масло жожоба, масло из плодов лакового дерева, лавандиновое масло, лавандовое масло, лимонное масло, масло литцея кубебы, масло из орехов макадамии, масло мальвы, масло из семян манго, масло из семян пенника лугового, норковый жир, масло из мускатного ореха, оливковое масло, апельсиновое масло, жир исландского берикса, пальмовое масло, пальмоядровое масло, масло из косточек персика, арахисовое масло, маковое масло, масло из семян тиквы, рапсовое масло, масло из рисовых отрубей, розмариновое масло, сафлоровое масло, сандаловое масло, масло Sasquana, масло чабера, облепиховое масло, кунжутное масло, масло из семян ши, силиконовое масло, соевое масло, масло подсолнечника, масло чайного дерева, масло чертополоха, масло камелии, ветиверовое масло, масло грецкого ореха и масло зародышей пшеницы. Иллюстративные синтетические масла включают без ограничения бутилстеарат, каприловый триглицерид, каприновый триглицерид, циклометикон, диэтилсебагинат, диметикон 360, изопропилмиристит, минеральное масло, октилодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их комбинации. Дополнительно композиция может содержать фосфолипид. Иллюстративные фосфолипиды включают, но без ограничений, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и диолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DOPC), 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин (дилауроилфосфатидилхолин, DLPC), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (димиристоилфосфатидилхолин, DMPC), 1,2-дипентадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (дипентадеканоилфосфатидилхолин, DPDP), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (дипальмитоилфосфатидилхолин, DPPC), 1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (1-миристоил-2-пальмитоилфосфатидилхолин, MPDP), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-[фосфо-гас-(1-глицерол)] (DMPG) и 1,2-димиристоил-3-триметиламмоний-пропан.

Кроме того, композиция может дополнительно содержать полимер. Иллюстративные полимеры, предусматриваемые в данном документе, включают, но без ограничений, полимеры и сополимеры на основе целлюлозы, например простые эфиры целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (MC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), метилгидроксипропилцеллюлоза (MHEC), метилгидроксипропилцеллюлоза (MHP), карбоксиметилцеллюлоза (CMC), и ее различные соли, в том числе, например, натриевую соль, гидроксипропилкарбоксиметилцеллюлоза (HPCMC) и ее различные соли, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлоза (CMHEC) и ее различные соли, другие полисахариды и производные полисахаридов, такие как крахмал, декстран, производные декстрана, хитозан и альгиновая кислота и ее различные соли, каррагинан, различные смолы, в том числе ксантановую камедь, гуаровую камедь, гуммиарабик, камедь карайи, камедь гхатти, конжактовую камедь и трагакантовую камедь, гликозаминогликаны и протеогликаны, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, белки, такие как желатин, коллаген, альбумин и фибрин, другие полимеры, например полиоксикислоты, такие как полилактид, полигликолид, сополимер лактида и гликолида и сополимер эпсилон-капролактона и гликолида, карбоксивиниловые полимеры и их соли (например, карбомер), поливинилпирролидон (PVP), полиакриловую кислоту и ее соли, полиакриламид, сополимер полиакриловой кислоты/акриламида, полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид, полипропиленоксид, сополимер этиленоксида и пропиленоксида и полимер Pluronic, полиоксипропилен (полиэтиленгликоль), полиангидриды, поливиниловый спирт, полиэтиленамин и полипиридин, полимеры на основе полиэтиленгликоля (PEG), такие как ПЭГилированные липиды (например, ПЭГ-стеарат, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфозетаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-1000], 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфозетаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000] и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфозетаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-5000]), их сополимеры и соли.

Кроме того, композиция может дополнительно содержать эмульгирующее средство. Иллюстративные эмульгирующие средства включают, но без ограничений, полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, поли-N-винилпирролидон и их сополимеры, полоксамерные неионные сурфактанты, нейтральные водорастворимые полисахариды (например, декстран, фикоид, целлюлозы), некатионные полиметакрилаты, некатионные полиакрилаты, такие как поли(мет)акриловая кислота, и амиды сложных эфиров и их гидроксипропиламины, природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, экстракт Chondrus, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [алюмосиликат] и Veegum [алюмосиликат магния]), производные аминокислот с длинной цепью, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетинмоностеарат, этиленгликольдистеарат, глицерилмоностеарат и пропиленгликольмоно-

стеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и полимер карбоксивинил), каррагинан, производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошкообразную целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), сложные эфиры жирной кислоты и сорбита (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Span 80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [Mugl 45], полиоксиэтилен-гидрогенизованное касторовое масло, полиэтиоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и Solutol), сложные эфиры жирной кислоты и сахарозы, сложные эфиры жирной кислоты и полиэтиленгликоля (например, Cremophor), полиоксиэтиленовые эфиры (например, полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта [Brij 30]), поливинилпирролидон, диэтиленгликольмонолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic F 68, Poloxamer 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докүзат натрия и т.д., и/или их комбинации. В определенных вариантах осуществления эмульгирующее средство представляет собой холестерин. Кроме того, композиция может дополнительно содержать аполипопротеин. В предыдущих исследованиях сообщалось, что аполипопротеин E (ApoE) был способен повышать поглощение клеткой и сайленсинг генов для определенного типа материалов. См., например, Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther.* 18(7): p. 1357-64. В определенных вариантах осуществления аполипопротеин представляет собой ApoA, ApoB, ApoC, ApoE или ApoH, или их изоформы.

Жидкие композиции включают эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. Кроме APPL жидкая композиция может содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, масло земляного ореха, кукурузное масло, масло зародышей, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также содержать вспомогательные средства, такие как смачивающее средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства.

Инъекционные композиции, например, инъекционные водные или масляные суспензии можно составлять в соответствии с известным уровнем техники с применением диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу пригодных наполнителей и растворителей, которые можно применять для фармацевтических или косметических композиций, относятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Можно применять любые безвкусные нелетучие масла, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекционных лекарственных форм применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления частицы суспендируют в жидкости-носителе, содержащей 1% (вес./об.) карбоксиметилцеллюлозы натрия и 0,1% (об./об.) Tween 80. Инъекционную композицию можно стерилизовать, например, с помощью фильтрации через фильтр, задерживающий бактерий, или путем внедрения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или в другой стерильной инъекционной среде перед применением.

Композиции для ректального или вагинального введения могут находиться в форме суппозиториев, которые можно получать путем смешивания частиц с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль, или воском для суппозиториев, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и, таким образом, тает в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает частицы. Твердые композиции включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых композициях частицы смешаны по меньшей мере с одним вспомогательным веществом и/или

- a) заполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота,
- b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь,
- c) смачивателями, такими как глицерин,
- d) веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия,
- e) средствами для замедления растворения, такими как парафин,

- f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония,
- g) смачивающими среддами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоноостеарат,
- h) сорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глины, и
- i) скользящими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси.

В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве заполнителей в твердых и мягких заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления лекарственных препаратов. Они необязательно могут содержать замутняющие средства, а также могут характеризоваться таким составом, что они высвобождают только активный ингредиент(ы), или предпочтительно в определенной части кишечника, необязательно с отсроченным высвобождением. Примеры композиций для заключения, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве заполнителей мягких и твердых заполненных желатиновых капсул, с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Композиции для местного или трансдермального применения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, лекарственные формы для ингаляций или пластыри. APPL применяют к вспомогательному веществу и любому необходимому консерванту или буферу, который может потребоваться. Офтальмический состав, ушные капли и глазные капли также предусматриваются, как входящие в объем настоящего изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели кроме APPL могут содержать вспомогательные вещества, такие как животный и растительный жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи кроме APPL могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеродороды. Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом по обеспечению контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы можно получить путем растворения или диспергирования микрочастиц или наночастиц в подходящей среде. Также можно применять усилители поглощения для повышения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем получения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования частиц в полимерной матрице или полимерном геле.

Средства.

Средства, которые необходимо доставлять с помощью систем, описанных в данном документе, могут представлять собой лечебные, диагностические или профилактические средства. Любое химическое соединение, которое необходимо ввести субъекту, можно доставлять с помощью комплексов, пикочастиц, наночастиц, микрочастиц, мицелл или липосом, описанных в данном документе. Средство может представлять собой органическую молекулу (например, лечебное средство, лекарственное средство), неорганическую молекулу, нуклеиновую кислоту, белок, аминокислоту, пептид, полипептид, полинуклеотид, нацеливающее средство, изотопно меченую органическую или неорганическую молекулу, вакцину, иммунологическое средство и т.д.

В определенных вариантах осуществления средства представляют собой органические молекулы с фармацевтической активностью, например лекарственное средство. В определенных вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой антибиотик, противовирусное средство, анестетик, стероидное средство, противовоспалительное средство, противоопухолевое средство, средство против рака, антиген, вакцину, антитело, противоотечное средство, противогипертонический препарат, седативное средство, противозачаточное средство, средство, способствующее наступлению или сохранению беременности, антихолинергическое средство, анальгетик, антидепрессант, средство, уменьшающее частоту, длительность и проявление психотических эпизодов, β -адреноблокирующее средство, диуретик, сердечно-сосудистое активное средство, сосудистый препарат, нестероидное противовоспалительное средство, питательное вещество и т.д. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, средство, которое необходимо доставить, может представлять собой смесь средств. Диагностические средства включают газы, металлы, коммерчески доступные визуализирующие средства, применяемые в позитронно-эмиссионной томографии (PET), компьютерной томографии (CAT), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, рентгенографии, флуороскопии и магнитно-резонансной томографии (MRI); а также контрастные средства. Примеры подходящих веществ для применения в качестве контрастных средств для MRI включают хелаты гадолиния, а также железо, магний, марганец, медь и хром. Примеры веществ, пригодных для CAT и рентгенологического исследования включают йодсодержащие вещества. Лечебные и профилактические средства включают, но без ограничений, антибиотики, биоло-

гически активные добавки и вакцины. В состав вакцин могут входить выделенные белки или пептиды, инактивированные организмы и вирусы, мертвые организмы и вирусы, генетически измененные организмы и вирусы, а также экстракты клеток. Лечебные и профилактические средства можно объединять с интерлейкинами, интерфероном, цитокинами и адьювантами, такими как холерный экзотоксин, квасцы, адьювант Фрейнда и т.д. Профилактические средства включают антигены таких бактериальных организмов, как *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*, *Campylobacter jejuni* и т.п.; антигены таких вирусов, как вирус натуральной оспы, вирус гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, вирус кори, ВИЧ, вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, ротавирус, риновирус, аденовирус, папилломавирус, вирус полиомиелита, вирус эпидемического паротита, вирус бешенства, вирус краснухи, вирус Коксаки, вирус лошадиного энцефалита, вирус японского энцефалита, вирус желтой лихорадки, вирус лихорадки долины Рифт, вирус гепатита А, В, С, D и Е и т.п.; антигены грибов, простейших и паразитических организмов, таких как *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* и т.п. Эти антигены могут находиться в форме цельных убитых организмов, пептидов, белков, гликопротеинов, углеводов или их комбинаций.

Нацеливающие средства.

Поскольку зачастую необходимо нацеливаться на определенную клетку, скопление клеток или ткань APPL, а также комплексы, липосомы, мицеллы, микрочастицы, пикочастицы и наночастицы, полученные с ним, можно модифицировать таким образом, чтобы они включали нацеливающие средства или нацеливающие участки. Например, остов APPL может включать нацеливающий участок. Множество средств или участков, которые нацеливают на конкретные клетки, известны в соответствующей области техники. См., например, Cotten et al., *Methods Enzym.* 217:618, 1993. Нацеливающие средства могут быть включены по всему объему частицы или могут находиться только на поверхности. Нацеливающие средства могут представлять собой белок, пептид, углевод, гликопротеин, липид, малую молекулу, нуклеиновую кислоту и т.д. Нацеливающее средство можно применять для нацеливания на специфические клетки или ткани или можно применять для ускорения эндоцитоза или фагоцитоза частицы. Примеры нацеливающих средств включают, но без ограничения, антитела, фрагменты антител, липопротеины низкой плотности (LDL), трансферрин, асиалогликопротеины, белок gp120 оболочки вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), углеводы, лиганды рецепторов, сиаловую кислоту, аптамеры и т.д. Если нацеливающее средство включено по всему объему частицы, нацеливающее средство можно включать в смесь, которую применяют для образования частиц. Если нацеливающее средство находится только на поверхности, нацеливающее средство можно связывать (т.е. с помощью ковалентной связи, гидрофобного взаимодействия, водородной связи, ван-дер-ваальсового или других взаимодействий) с образованными частицами с применением стандартных химических методик.

Полинуклеотидные комплексы.

Настоящее изобретение предусматривает, что APPL особенно пригодны при введении полинуклеотидов. Например, APPL содержат вторичные или третичные амины, и хотя эти амины являются пространственно затрудненными, они способны нековалентно взаимодействовать с полинуклеотидом (например, ДНК, РНК, синтетическими аналогами ДНК и/или РНК, гибридами ДНК/РНК и т.д.). Полинуклеотиды или их производные приводят в контакт с APPL при условиях, пригодных для образования нековалентного комплекса полинуклеотид/APPL. Полагают, что взаимодействие APPL с полинуклеотидом, по меньшей мере частично, препятствует разрушению полинуклеотида. Вследствие нейтрализации заряда на скелете полинуклеотида нейтральный или слабopоложительно заряженный комплекс также легче способен проходить через гидрофобные мембраны клетки (например, цитоплазматическую, лизосомальную, эндосомальную, ядерную). В определенных вариантах осуществления комплекс является слабopоложительно заряженным. В определенных вариантах осуществления комплекс имеет положительный ζ -потенциал. В определенных вариантах осуществления ζ -потенциал составляет от 0 до +30. В одном аспекте предусматривается способ доставки полинуклеотида в биологическую клетку, включающий получение композиции, содержащей APPL или его соль и полинуклеотид; и воздействие композицией на биологическую клетку при условиях, достаточных для облегчения доставки полинуклеотида во внутреннюю часть биологической клетки; где APPL представляет собой аминокислоту, линейный или циклический пептид, или линейный или циклический полипептид, или их структурный изомер, где аминокислотная или амидная группа APPL конъюгирована с группой формулы (i), (ii) или (iii). В определенных вариантах осуществления способ представляет собой способ *in vivo*. В определенных вариантах осуществления

способ представляет собой способ *in vitro*.

APPL, по меньшей мере частично, может обеспечиваться в форме соли (например, протонированной) так, чтобы образовывать комплекс с отрицательно заряженным полинуклеотидом. В определенных вариантах осуществления комплекс полинуклеотид/APPL образует частицы, которые пригодны для доставки полинуклеотидов в клетки. В определенных вариантах осуществления несколько APPL могут связываться с полинуклеотидной молекулой. Например, комплекс может включать 1-100 APPL, 1-1000 APPL, 10-1000 APPL или 100-10000 APPL, связанных с полинуклеотидной молекулой.

Было показано, что увеличение соотношения азот:фосфат положительно влияет на доставку генетического материала вследствие увеличения связывания нуклеиновых кислот и отрицательно влияет на доставку вследствие возрастающей токсичности. См., например, Incani et al., *Soft Matter* (2010) 6:2124-2138. В определенных вариантах осуществления соотношение азот:фосфат (т.е. соотношение между аминогруппами, присутствующими в APPL, и фосфатными группами, присутствующими в полинуклеотиде) составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 50:1 включительно. В определенных вариантах осуществления соотношение азот:фосфат составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 45:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 45:1 или от приблизительно 20:1 до приблизительно 40:1 включительно. В определенных вариантах осуществления массовое соотношение APPL:полинуклеотид составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 20:1 включительно. В определенных вариантах осуществления отношение масс APPL: полинуклеотид составляет приблизительно 15:1. В определенных вариантах осуществления молярное соотношение APPL:полинуклеотид составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 включительно. В определенных вариантах осуществления молярное соотношение APPL:полинуклеотид составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 350:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 300:1 или от приблизительно 20:1 до приблизительно 250:1 включительно.

В определенных вариантах осуществления комплекс может образовывать частицу. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 500 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 1200 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 50 до 150 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 500 нм, в определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 1200 нм и в определенных вариантах осуществления составляет от 50 до 150 нм. Частицы можно связывать с нацеливающим средством, как описано ниже. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 500 пм, в определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 1200 пм и в определенных вариантах осуществления составляет от 50 до 150 пм. Частицы можно связывать с нацеливающим средством, как описано ниже.

Конфигурация пленки разработана очень точно, и ее можно регулировать с точностью в 1 нм в диапазоне от 1 до 150000 нм и с определенным пониманием ее молекулярного состава.

Полинуклеотид может образовывать комплексное соединение, инкапсулироваться с помощью APPL или включаться в композицию, содержащую APPL. Полинуклеотид может представлять собой любую нуклеиновую кислоту, в том числе, но без ограничений, РНК и ДНК. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой РНК. В определенных вариантах осуществления при доставке РНК в клетку, РНК способна препятствовать экспрессии конкретного гена в биологической клетке.

В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой РНК, которая осуществляет РНК-интерференцию (RNAi). Феномен RNAi обсуждают подробнее, например, в следующих ссылках: 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; и Morris and Rossi, 2006, *Gene Ther.*, 13:553. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой dsRNA (двухцепочечную РНК). В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой siRNA (малую интерферирующую РНК). В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой shRNA (короткую шпилечную РНК). В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой miRNA (микро-РНК). Микро-РНК (miRNA) представляют собой закодированные в геноме некодирующие РНК длиной приблизительно 21-23 нуклеотида, которые помогают регулировать генную экспрессию, в частности, в ходе развития. См., например, Bartel, 2004, *Cell*, 116:281; Novina and Sharp, 2004, *Nature*, 430:161; и публикацию патента США 2005/0059005; также обзоры в Wang and Li, 2007, *Front. Biosci.*, 12:3975; и Zhao, 2007, *Trends Biochem. Sci.*, 32:189. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой антисмысловую РНК.

В определенных вариантах осуществления полинуклеотид может обеспечиваться в виде антисмыслового средства или РНК-интерференции (RNAi). См., например, Fire et al., *Nature* 391:806-811, 1998. Подразумевается, что антисмысловая терапия включает, например, введение или обеспечение *in situ* одно- или двухцепочечных олигонуклеотидов или их производных, которые специфически гибридизируются, например связываются, в условиях клетки с клеточной мРНК и/или геномной ДНК или их мутантами так, чтобы ингибировать экспрессию кодируемого белка, например, путем ингибирования транс-

крипции и/или трансляция. См., например, 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, discussion 127, 2000; *Methods in Enzymology* volumes 313-314, 1999. Связывание может осуществляться при помощи стандартной комплементарности пар оснований или, например, в случае связывания с двуспиральной ДНК, специфических взаимодействий в большой бороздке двойной спирали (т.е. с образованием тройной спирали). См., например, Chan et al., *J. Mol. Med.* 75(4):267-282, 1997.

В некоторых вариантах осуществления dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA, антисмысловая РНК и/или RNAi можно разрабатывать и/или предсказывать с применением одного или нескольких из большого количества пригодных алгоритмов. В качестве нескольких примеров для разработки и/или предсказания полинуклеотидов можно использовать следующие источники: алгоритмы, находящиеся в Alnylum Online, Dharmacon Online, OligoEngine Online, Molecuла 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 и Jia et al., 2006, *BMC Bioinformatics*, 7: 271.

Полинуклеотиды могут иметь любой размер или последовательность, и они могут быть одно- или двухцепочечными. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид имеет длину более 100 пар оснований. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид имеет длину более 1000 пар оснований и может иметь длину более 10000 пар оснований. Полинуклеотид необязательно очищают и он является, по сути, чистым. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид является чистым более чем на 50%, в определенных вариантах осуществления является чистым более чем на 75% и в определенных вариантах осуществления является чистым более чем на 95%. Полинуклеотид можно получать любыми способами, известными в данной области техники. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид был сконструирован с применением методики рекомбинации. См., например, 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, и Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989). Полинуклеотид также можно получать из природных источников и очищать от загрязняющих компонентов, обычно встречающихся в природе. Полинуклеотид также можно получать путем химического синтеза в лаборатории. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид синтезируют с помощью химии стандартного твердофазного синтеза. Полинуклеотид можно модифицировать химическими или биологическими способами. В определенных вариантах осуществления такие модификации приводят к повышенной стабильности полинуклеотида. Модификации включают метилирование, фосфорилирование, присоединение концевых функциональных групп и т.д. В настоящем изобретении также можно применять производные полинуклеотидов. Такие производные включают модификации в основаниях, сахарах и/или фосфатных связях полинуклеотида. Модифицированные основания включают, но без ограничений, основания, обнаруженные в следующих нуклеозидных аналогах: 2-аминоаденозин, 2-тиотимидин, инозин, пирролопиримидин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C5-бромуридин, C5-фторуридин, C5-йодуридин, C5-пропинилуридин, C5-пропинилцитидин, C5-метилцитидин, 7-дезаадеинозин, 7-дезагуанозин, 8-оксоаденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанин и 2-тиоцитидин. Модифицированные сахара включают, но без ограничений, 2'-фторрибозу, рибозу, 2'-дезоксирибозу, 3'-азидо-2',3'-дидезоксирибозу, 2',3'-дидезоксирибозу, арабинозу (2'-эпимер рибозы), ациклические сахара и гексозы. Нуклеозиды могут быть связаны связями, не являющимися фосфодиэфирной связью, которая встречается в ДНК и РНК природного происхождения. Модифицированные связи включают, но без ограничений, фосфотиоатную и 5'-N-фосфорамидитную связи. В одном полинуклеотиде можно использовать сочетания различных модификаций. Такие модифицированные полинуклеотиды можно получать любыми способами, известными в данной области техники; однако, как будет понятно специалистам в данной области техники, модифицированные полинуклеотиды можно получать с помощью синтетической химии *in vitro*.

Полинуклеотиды, которые необходимо доставить, могут находиться в любой форме. Например, полинуклеотид может представлять собой кольцевую плазмиду, линейаризованную плазмиду, космиду, вирусный геном, модифицированный вирусный геном, искусственную хромосому и т.д.

Полинуклеотид может представлять собой любую последовательность. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует белок или пептид.

Кодируемые белки могут быть ферментами, структурными белками, рецепторами, растворимыми рецепторами, ионными каналами, фармацевтически активными белками, цитокинами, интерлейкинами, антителами, фрагментами антител, антигенами, факторами свертывания крови, альбумином, факторами роста, гормонами, инсулином и т.д. Полинуклеотид может также включать регуляторные участки для контроля экспрессии гена. Такие регуляторные участки могут включать, но без ограничений, промоторы, энхансерные элементы, репрессорные элементы, ТАТА-бокс, сайты связывания рибосом, стоп-сайты для транскрипции и т.д. В определенных вариантах осуществления подразумевается, что полинуклеотид не кодирует белок. Например, полинуклеотид может использоваться для исправления ошибки в геноме клетки, которую подвергли трансфекции.

В определенных вариантах осуществления полинуклеотид, который необходимо доставить, включает последовательность, кодирующую антигенный пептид или белок. Наночастицы, содержащие такие полинуклеотиды, могут доставляться в организм индивидуума для индукции иммунного ответа, достаточного для снижения возможности последующей инфекции и/или уменьшения симптомов, ассоциированных с указанной инфекцией. Полинуклеотид в таких вакцинах можно объединять с интерлейкинами, интерфероном, цитокинами и адъювантами, такими как холерный экзотоксин, квасцы, адъювант Фрейнда и т.д. Известно большое количество адъювантных соединений; полезный каталог-справочник множества таких соединений подготовлен Национальными институтами здравоохранения. См., например, Allison Dev. Biol. Stand. 92:3-11, 1998; Unkeless et al., Annu. Rev. Immunol. 6:251-281, 1998; и Phillips et al., Vaccine 10:151-158, 1992.

Антигенный белок или пептиды, кодируемые полинуклеотидом, могут происходить от таких бактериальных организмов, как *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* и т.п.; из таких вирусов, как вирус натуральной оспы, вирус гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса кори, ВИЧ, вируса ветряной оспы, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, ротавируса, риновируса, аденовируса, папилломавируса, вируса полиомиелита, вируса эпидемического паротита, вируса бешенства, вируса краснухи, вируса Коксаки, вируса лошадиного энцефалита, вируса японского энцефалита, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки долины Рифт, вируса гепатита А, В, С, D и Е и т.п.; и из таких грибов, простейших и паразитических организмов, как *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* и т.п.

Частицы.

Настоящее изобретение также предусматривает, что APPL пригодны в качестве средства доставки. APPL обладают некоторыми свойствами, которые делают их особенно пригодными для доставки, в том числе: 1) способность APPL образовывать комплексы и "защищать" лабильные средства; 2) способность буферизовать pH в эндосоме; 3) способность действовать в качестве "протонной губки" и вызывать эндосомолизис и 4) способность нейтрализовать заряд на отрицательно заряженных средствах.

В определенных вариантах осуществления APPL применяют для образования частиц, содержащих средство, которое необходимо доставить. APPL можно применять для инкапсулирования средств, в том числе, но без ограничений, органических молекул (например, холестерина, лекарственных средств), неорганических молекул, нуклеиновых кислот, белков, пептидов, полинуклеотидов, нацеливающих средств, изотопно меченых органических или неорганических молекул, вакцин, иммунологических средств и т.д. Другие иллюстративные средства описаны подробнее в данном документе. Такие частицы могут включать другие вещества, такие как полимеры (например, синтетические полимеры (например, PEG, PLGA), природные полимеры (например, фосфолипиды)). В определенных вариантах осуществления APPL смешивают с одним или несколькими средствами (например, холестерином) и/или одним или несколькими другими веществами (например, полимерами). В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 микрометра до 1000 микрометров. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 100 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 10 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 100 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 100 до 1000 мкм. В определенных вариантах осуществления частицы варьируют от 1 до 5 мкм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 1000 нм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 100 нм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 10 нм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 100 нм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 100 до 1000 нм. В определенных вариантах осуществления частицы варьируют от 1 до 5 нм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 1000 пм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 100 пм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 1 до 10 пм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 10 до 100 пм. В определенных вариантах осуществления диаметр частиц варьирует от 100 до 1000 пм. В определенных вариантах осуществления частицы варьируют от 1 до 5 пм.

Частицы можно получать с помощью любого способа, известного в данной области техники. Они включают, но без ограничений, сушку распылением, испарение растворителя в одинарной и двойной эмульсии, экстракцию растворителем, разделение фаз, простую и сложную коацервацию и другие способы, хорошо известные специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществле-

ния способы получения частиц представляют собой способ двойного эмульгирования и сушку распылением. Условия, применяемые при получении частиц, можно менять для получения частиц с необходимым размером или свойством (например, гидрофобностью, гидрофильностью, внешней морфологией, "адгезивностью", формой и т.д.). Применяемый способ получения частицы и условия (например, растворитель, температура, концентрация, скорость потока воздуха и т.д.) также могут зависеть от средства, которое инкапсулируют, и/или состава матрицы.

Способы, разработанные для получения частиц для доставки инкапсулированных средств, описаны в литературе. См., например, Doubrow, M., Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy", CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz and Langer, J. *Controlled Release* 5:13-22, 1987; Mathiowitz et al., *Reactive Polymers* 6:275-283, 1987; Mathiowitz et al., *J. Appl. Polymer Sci.* 35:755-774, 1988.

Если частицы, полученные любым из вышеуказанных способов, имеют диапазон размеров за пределами необходимого диапазона, частицы можно отсортировать по размеру, например, с помощью сита. Частица может также быть покрытой. В определенных вариантах осуществления частицы покрывают нацеливающим средством. В других вариантах осуществления частицы покрывают для достижения необходимых свойств поверхности (например, определенного заряда).

Мицеллы и липосомы.

Настоящее изобретение также предусматривает применение APPL при получении мицелл или липосом. Любое средство может быть дополнительно включено в мицеллу или липосому. Мицеллы и липосомы особенно пригодны при доставке гидрофобных средств, таких как гидрофобные малые молекулы. Когда мицелла или липосома образует комплекс с полинуклеотидом (например, инкапсулирует или покрывает его), ее также называют "липоплекс". В данной области техники известно множество методик получения мицеллы и липосом, и любой такой способ можно применять вместе с APPL для получения мицелл и липосом.

В определенных вариантах осуществления липосомы образуются посредством самопроизвольной сборки. В других вариантах осуществления липосомы образуются, когда гидратируют тонкие липидные пленки или липидные осадки и стопки липидных кристаллических бислоев становятся текучими и набухшими. Гидратированные липидные листы разделяются в процессе встряхивания и замыкаются с образованием крупных многослойных пузырьков (LMV). В результате этого вода не взаимодействует с углеводородным центральным слоем двухслойных структур по краям. Как только эти частицы образовались, можно регулировать уменьшение размера частицы путем применения энергии звуковой волны (разрушение ультразвуком) или механической энергии (экструдирование). См., например, Walde, P. "Preparation of Vesicles (Liposomes)" In *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; каждая из которых включена в данный документ. Получение липосом включает получение APPL для гидратирования, гидратирование APPL при встряхивании и доводку пузырьков по размеру для достижения однородного распределения липосом. APPL сначала растворяют в органическом растворителе, чтобы обеспечить однородную смесь APPL.

Затем растворитель удаляют, чтобы образовалась полимерная пленка. Эту полимерную пленку тщательно высушивают для удаления остаточного органического растворителя путем помещения сосуда или флакона под вакуумный насос на всю ночь. Гидратацию полимерной пленки завершают путем добавления водной среды и встряхивания смеси. При разрушении суспензий LMV с помощью энергии звуковой волны, как правило, образуются небольшие монослойные пузырьки (SUV) с диаметром в диапазоне 15-50 нм. Экструдирование липидов представляет собой методику, в ходе которой суспензию липид/полимер продавливают через поликарбонатный фильтр с определенным размером пор с получением частиц, имеющих диаметр близкий к размеру пор применяемого фильтра. При экструдировании через фильтры с порами в 100 нм, как правило, образуются крупные монослойные полимерные пузырьки (LUV) со средним диаметром 120-140 нм. В определенных вариантах осуществления количество APPL в липосоме варьирует от 30 до 80 мол.%, в определенных вариантах осуществления от 40 до 70 мол.% и в определенных вариантах осуществления от 60 до 70 мол.%. В определенных вариантах осуществления применяемый APPL дополнительно образует комплекс со средством, таким как ДНК и РНК. В таких вариантах осуществления применение липосомы представляет собой доставку полинуклеотидов. В следующих научных публикациях описаны другие способы получения липосом и мицелл: 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 Pharma-

ceutical Applications" Medicinal Research Rev. 24(3):299-324, 2004.

Способы лечения.

Установлено, что более 10000 заболеваний человека вызваны генетическими нарушениями, которые представляют собой аномалии в генах или хромосомах. См., например, 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. Многие из этих заболеваний летальны, такие как рак, тяжелая гиперхолестеринемия и семейная амилоидотическая полинейропатия. См., например, 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 USA*, 2008. 105(33): p. 11915-20; Coelho, T., Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neural*, 1996. 9(5): p. 355-9. С момента открытия Fire и Mello сайленсинга экспрессии генов посредством РНК-интерференции (RNAi) (Fire, A., et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998. 391(6669): p. 806-11) были проведены большой объем работ по разработке лечебных применений RNAi для людей. См., например, 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. and 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; and Thiel, K.W. and P.H. Giangrande, Therapeutic applications of DNA and RNA aptamers. *Oligonucleotides*, 2009. 19(3): p. 209-22. В настоящее время еще делятся или уже завершены более 20 клинических испытаний, в которых задействованы лечебные средства с siRNA, которые показали многообещающие результаты в лечении различных заболеваний. См., например, 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. Однако, эффективная и безопасная доставка siRNA до сих пор является ключевой проблемой при разработке лечебных средств с siRNA. См., например, Juliano, R., et al., Biological barriers to therapy with antisense and siRNA oligonucleotides. *Mol Pharm*, 2009. 6(3): p. 686-95.

Таким образом, в другом аспекте предусмотрены способы применения APPL, например, для лечения заболевания, нарушения или состояния, которым страдает субъект. Предполагается, что APPL будут пригодны в лечении множества заболеваний, нарушений или состояний, в частности система для доставки средств будет пригодна для лечения такого конкретного заболевания, нарушения или состояния. "Заболевание", "нарушение" и "состояние" в данном документе используются взаимозаменяемо. В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, от которого страдает субъект, вызвано аномалией в гене или хромосоме субъекта. Например, в одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которым страдает субъект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей APPL или его соль. Предполагают, что иллюстративное заболевание, нарушение или состояния включают, но без ограничений, пролиферативные нарушения, воспалительные нарушения, аутоиммунные нарушения, болезненные состояния, заболевания печени и амилоидные невропатии.

Как используется в данном документе, "активный ингредиент" представляет собой любое средство, которое вызывает необходимую биологическую реакцию. Например, APPL может быть активным ингредиентом в композиции. Другие средства, например лечебные средства, как описано в данном документе, могут также классифицироваться как активный ингредиент. В определенных вариантах осуществления композиция кроме APPL дополнительно содержит лечебное средство, пригодное при лечении заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления APPL инкапсулирует другое (лечебное) средство. В определенных вариантах осуществления APPL и другое (лечебное) средство образуют частицу (например, наночастицу, микрочастицу, мицеллу, липосому, липоплекс). В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой пролиферативное нарушение, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает средство против рака. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают, но без ограничений, опухоли, доброкачественные новообразования, предзлокачественные новообразования (эпителиома *in situ*) и злокачественные новообразования (виды рака).

Иллюстративные виды рака включают, но без ограничений, невриноу слухового нерва, аденокарциному, рак надпочечников, рак анального канала, ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиальную саркому, гемангиосаркому), рак аппендикса, доброкачественную моноклональную гаммопатию, рак желчных путей (например, холангиокарциному), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, грудной рак, медуллярный рак молочной железы), рак головного мозга (например, менингиому; глиому, например астроцитому, олигодендроглиому; медуллобластому), рак бронхов, карциноид, рак шейки мат-

ки (например, аденокарциному шейки матки), хориокарциному, хордому, краниофарингиому, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному), эпителиальную карциному, эпендимому, эндотелиальную саркому (например, ангиоматоз Капоши, множественную идиопатическую геморрагическую саркому), рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки), рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта), саркому Юинга, рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому), семейную гиперэозинофилию, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарциному желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак полости рта (например, плоскоклеточную карциному полости рта (OSCC), рак горла (например, рак гортани, фарингеальный рак, нозофарингеальный рак, рак ротоглотки)), рак кроветворных клеток (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), виды В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (например, виды лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфатического узла, В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфоплазмочитарную лимфому (т.е. "макроглобулинемию Вальденстрема"), злокачественный ретикулоэндотелиоз (HCL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS) и Т-клеточную NHL, такую как Т-лимфобластная лимфома/Т-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) (например, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL) (например, грибовидный микоз, ретикулез Сезари), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому из натуральных киллеров, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому подкожной клетчатки по типу панникулита, анапластическую крупноклеточную лимфому); комбинацию одного или нескольких лейкозов/лимфом, которые описаны выше; а также множественную миелому (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь α -цепей, болезнь γ -цепей, болезнь μ -цепей), гемангиобластому, виды воспалительной миофибробластической опухоли, амилоидоз иммуноцитов, рак почки (например, нефробластому, называемую также опухоль Вильмса, гипернефрому), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому), рак легких (например, бронхогенный рак, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого), лейомиосаркому (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиому, миелолифферативные нарушения (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM)), также называемую миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), синдром гиперэозинофилии (HES)), нейробластому, нейрофибромату (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз), нейроэндокринный рак (например, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NET), карциноид), остеосаркому, рак яичников (например, цистаденокарциному, эмбриональный рак яичников, аденокарциному яичников), папиллярную аденокарциному, рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), инсулиному), рак полового члена (например, болезнь Паджета полового члена и мошонки), пинеалому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак прямой кишки, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточный рак (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)), рак тонкого кишечника (например, рак аппендикса), саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому), карциному слюнной железы, карциному потовых желез, синовиому, рак яичка (например, семиному, эмбриональный рак яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы (PTC), медулярный рак щитовидной железы), рак уретры, вагинальный рак и рак вульвы (например, болезнь Паджета наружных женских половых органов).

Средства против рака охватывают биотерапевтические средства против рака, а также химиотерапевтические средства.

Иллюстративные биотерапевтические средства против рака включают, но без ограничений, интерфероны, цитокины (например, фактор некроза опухоли, интерферон α , интерферон γ), вакцины, гемато-

поэтические факторы роста, средства для серотерапии моноклональными антителами, иммуностимуляторы и/или иммуномодулирующие средства (например, IL-1, 2, 4, 6 или 12), факторы роста иммунных клеток (например, GM-CSF) и антитела (например, HERCEPTIN (трастузумаб), T-DM1, AVASTIN (бевацизумаб), ERBITUX (цетуксимаб), VECTIBIX (панитумумаб), RITUXAN (ритуксимаб), BEXXAR (тозигумумаб)). Иллюстративные химиотерапевтические средства включают, но без ограничений, антиэстрогены (например, тамоксифен, ралоксифен и мегестрол), агонисты LHRH (например, гoserelin и лейпролид), антиандрогены (например, флутамид и бикалутамид), средства для фотодинамической терапии (например, верпорфин (BPD-MA), фталоцианин, фотосенсибилизатор Pc4 и деметокси-гипокреллин A (2BA-2-DMHA)), азотистые иприты (например, циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид, хлорамбуцил, эстрамустин и мелфалан), нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU)), алкилсульфонаты (например, бусульфан и треосульфат), триазены (например, дакарбазин, темозоломид), соединения, содержащие платину (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин), таксаны (например, паклитаксел или эквивалент паклитаксела, такой как наночастицы паклитаксела, связанного с альбумином (ABRAXANE), паклитаксел, связанный с докозагексаеновой кислотой (DHA-паклитаксел, Taxorexin), паклитаксел, связанный с полиглутаматом (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглукс, CT-2103, XYOTAX), пролекарство, активируемое опухолью (TAP) ANG1005 (Angiorep-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела), паклитаксел-EC-1 (паклитаксел, связанный с erbB2-распознающим пептидом EC-1) и паклитаксел, конъюгированный с глюкозой, например 2'-паклитаксел-метил-2-глюкопиранозилсукцинат; доцетаксел, таксол), эпиподофиллины (например, этопозид, фосфат этопозиды, тенипозид, топотекан, 9-аминокамптотецин, камптоиринотекан, иринотекан, кризантол, митомицин C), ингибиторы обмена веществ, ингибиторы DHFR (например, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, эдотрексат), ингибиторы IMP-дегидрогеназы (например, микофеноловую кислоту, тиазофуридин, рибавирин и EICAR), ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (например, гидроксимочевину и дефероксамин), аналоги урацила (например, 5-фторурацил (5-FU), флоксуридин, доксифлуридин, ралтитрексед, тегафур-урацил, капецитабин), аналоги цитозина (например, цитарабин (ara C), цитозинарабинозид и флударабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин и тиогуанин), аналоги витамина D3 (например, EB 1089, CB 1093 и KH 1060), ингибиторы изопренилирования (например, ловастатин), допаминэргические нейротоксины (например, ион 1-метил-4-фенилпиридиний), ингибиторы клеточного цикла (например, стауроспорин), актиномицин (например, актиномицин D, дактиномицин), блеомицин (например, блеомицин A2, блеомицин B2, пепломицин), антрациклин (например, даунорубин, доксорубин, эгилитированный липосомальный доксорубин, идарубин, эпирубин, пирарубин, зорубин, митоксантрон), ингибиторы MDR (например, верапамил), ингибиторы Ca²⁺ АТФазы (например, тапсигаргин), иматиниб, талидомид, леналидомид, ингибиторы тирозинкиназы (например, акситиниб (AG013736), босутиниб (SKI-606), цедираниб (RECENTINTM, AZD2171), дазатиниб (SPRYCEL[®], BMS-354825), эрлотиниб (TARCEVA[®]), гефинитиб (IRESSA[®]), иматиниб (Gleevec[®], CGP57148B, STI-571), лапатиниб (TYKERB[®], TYVERB[®]), лестауртиниб (CEP-701), нератиниб (HKI-272), нилотиниб (TASIGNA[®]), семаксаниб (семаксиниб, SU5416), сунитиниб (SUTENT[®], SU11248), тоцераниб (PALLADIA[®]), вандетаниб (ZACTIMA[®], ZD6474), ваталаниб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (HERCEPTIN[®]), бевацизумаб (AVASTIN[®]), ритуксимаб (RITUXAN[®]), цетуксимаб (ERBITUX[®]), панитумумаб (VECTIBIX[®]), ранибизумаб (Lucentis[®]), нилотиниб (TASIGNA[®]), сорафениб (NEXAVAR[®]), эверолимус (AFINITOR[®]), алемтузумаб (CAMPATH[®]), гемтузумаб озогамин (MYLOTARG[®]), темсилолимус (TORISEL[®]), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиниб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF[®]), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаниб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 и/или XL228), ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб (VELCADE)), ингибиторы mTOR (например, рапамицин, темсилолимус (CCI-779), эверолимус (RAD-001), ридафоролимус, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) и OSI-027 (OSI)), облимержен, гемцитабин, карминомин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамид, дакарбазин, прокарбазин, преднизолон, дексаметазон, кампатедин, пликамицин, аспарагиназа, аминоптерин, метоптерин, порфирамицин, мелфалан, лейрозилин, лейрозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолид, карминомицин, аминоптерин и гексаметил меламин. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное нарушение, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает противовоспалительное средство. Выражение "воспалительное нарушение" обозначает те заболевания, нарушения или состояния, которые характеризуются признаками боли (dolor в результате образования токсических веществ и раздражения нервов), повышения температуры тела (calor в результате вазодилатации), покраснения (rubor в результате вазодилатации и усиленного кровотока), припухлости (tumor в результате чрезмерного притока или ограниченного оттока жидкости) и/или потери функции (functio laesa, которая может быть частичной или полной, временной или постоянной). Воспаление принимает различные формы и включает, но без ограничений, острое, спонтанное, атрофическое, катаральное,

хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, репаративное, продуктивное, пролиферативное, дифтеритическое, гнойное, склерозирующее, серозно-фибринозное, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, воспаление с нагноением, токсическое, травматическое и/или язвенное воспаление.

Иллюстративные воспалительные нарушения включают, но без ограничений, воспаление, ассоциированное с акне, анемию (например, гипопластическую анемию, гемолитическую аутоиммунную анемию), астму, артериит (например, множественный артериит, артериит височных артерий, узелковый периартериит, синдром Такаюсу), артрит (например, кристаллический артрит, остеоартрит, псориатический артрит, подагрический артрит, реактивный артрит, ревматоидный артрит и артрит Рейтера), анкилозирующий спондилоартрит, амилоз, боковой амиотрофический склероз, аутоиммунные заболевания, аллергии или аллергические реакции, атеросклероз, бронхит, бурсит, хронический простатит, конъюнктивит, болезнь Шагаса, хроническое обструктивное заболевание легких, дерматомиозит, дивертикулит, диабет (например, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа), заболевания кожи (например, псориаз, экзему, ожоги, дерматит, зуд (зудневую чесотку)), эндометриоз, синдром Гийена-Барре, инфекцию, ишемическую болезнь сердца, болезнь Кавасаки, гломерулонефрит, гингивит, повышенную чувствительность, головные боли (например, головные боли при мигрени, головные боли напряжения), непроходимость кишечника (например, непроходимость кишечника после оперативного вмешательства и непроходимость кишечника во время сепсиса), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит (синдром болезненного мочевого пузыря), болезнь желудочно-кишечного тракта (например, выбранную из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения, эозинофильных болезней желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного колита), гастрита, диареи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GORD или ее синоним GERD), воспалительного заболевания кишечника (IBD) (например, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, коллагенозного колита, лимфоцитарного колита, ишемического колита, колита отключенной кишки, синдрома Бехчета, недифференцированного колита) и синдрома воспаленного кишечника (IBS)), волчанку, рассеянный склероз, кольцевидную склеродермию, тяжелую миастению, ишемию миокарда, нефротический синдром, обыкновенную пузычатку, злокачественную анемию, пептические язвы, полимиозит, первичный билиарный цирроз, нейровоспаление, ассоциированное с нарушениями мозговой деятельности (например, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и болезнь Альцгеймера), простатит, хроническое воспаление, ассоциированное с радиационным поражением головы, воспалительное заболевание тазовых органов, реперфузионное повреждение, регионарный энтерит, острый ревматизм, системную красную волчанку, склеродермию, болезнь Рейно, саркоидоз, спондилоартропатии, синдром Шегрена, тиреоидит, отторжение при трансплантации, тендинит, травму или повреждение (например, отморожение, под действием химических раздражителей, токсинов, рубцевание, ожоги, механическое травмирование), васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера.

В определенных вариантах осуществления воспалительное нарушение является воспалением, ассоциированным с пролиферативным заболеванием, например воспаление, ассоциированное с раком.

В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой аутоиммунное нарушение, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает иммуномодулирующее средство. Иллюстративные аутоиммунные нарушения включают, но без ограничений, артрит (в том числе ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные заболевания суставов, такие как остеоартрит, системную красную волчанку, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилоартрит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, виды гемолитической аутоиммунной анемии, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, амилоз, острый плечекистевой синдром, псориатический артрит и болезнь Стилла), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, заболевание кожи (например, псориаз, экзему, ожоги, дерматит, зуд (зудневую чесотку)), энурез, эозинофильное заболевание, болезнь желудочно-кишечного тракта (например, выбранную из пептических язв, регионарного энтерита, дивертикулита, желудочно-кишечного кровотечения, эозинофильных болезней желудочно-кишечного тракта (например, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного колита), гастрита, диареи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GORD или ее синоним GERD), воспалительного заболевания кишечника (IBD) (например, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, коллагенозного колита, лимфоцитарного колита, ишемического колита, колита отключенной кишки, синдрома Бехчета, недифференцированного колита) и синдрома воспаленного кишечника (IBS)) и нарушения, облегчаемые с помощью средств, улучшающих перистальтику желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, непроходимость кишечника после оперативного вмешательства и непроходимость кишечника во время сепсиса; гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GORD или ее синоним GERD); эозинофильный эзофагит, парез желудка, такой как диабетический парез желудка; пищевая непереносимость и пищевые аллергии, а также другие функциональные нарушения пищеварительного тракта, такие как неязвенная

диспепсия (NUD) и некардиальная боль в грудной клетке (NCCP, в том числе костохондрит)). В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой болезненное состояние, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает болеутоляющее средство. "Болезненное состояние" включает без ограничения невропатическую боль (например, периферическую невропатическую боль), центральную боль, деафферентационную боль, хроническую боль (например, хроническую ноцицептивную боль и другие формы хронической боли, такие как послеоперационная боль, например боль, возникающая после реконструктивной хирургии на бедре, колене или других видов реконструктивной хирургии), дооперационную боль, раздражение ноцицептивных рецепторов (ноцицептивную боль), острую боль (например, фантомную и проходящую острую боль), боль невоспалительного характера, боль воспалительного характера, боль, ассоциированную с раком, боль от раны, боль от ожогов, послеоперационную боль, боль, ассоциированную с медицинскими манипуляциями, боль, возникшую в результате зуда, синдром болезненного мочевого пузыря, боль, ассоциированную с предменструальным дисфорическим расстройством и/или предменструальным синдромом, боль, ассоциированную с синдромом хронического переутомления, боль, ассоциированную с преждевременными родами, боль, ассоциированную с симптомами отмены наркотических веществ, боль в суставах, артритическую боль (например, боль, ассоциированную с кристаллическим артритом, остеоартритом, псориатическим артритом, подагрическим артритом, реактивным артритом, ревматоидным артритом или артритом Рейтера), пояснично-крестцовую боль, скелетно-мышечную боль, головную боль, мигрень, мышечную боль, люмбаго, боль в шее, зубную боль, дентальную/ челюстно-лицевую боль, внутренностную боль и т.п. Одно или несколько болезненных состояний, рассматриваемых в данном документе, могут включать комбинации различных типов боли, предусмотренных выше и здесь (например, ноцицептивную боль, боль воспалительного характера, невропатическую боль и т.д.). В некоторых вариантах осуществления может преобладать отдельная боль. В других вариантах осуществления болезненное состояние включает два или более типов боли без преобладания одной. Опытный практикующий врач может определить дозировку, которая нужна для достижения терапевтически эффективного количества для конкретного субъекта, на основании болезненного состояния.

В определенных вариантах осуществления болезненное состояние представляет собой боль воспалительного характера. В определенных вариантах осуществления болезненное состояние (например, боль воспалительного характера) ассоциировано с воспалительным нарушением и/или аутоиммунным нарушением.

В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой заболевание печени, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает средство, применяемое для лечения заболевания печени. Иллюстративные заболевания печени включают, но без ограничений, повреждение печени, вызванное лекарственными средствами (например, повреждение печени, вызванное ацетаминофеном), гепатит (например, хронический гепатит, вирусный гепатит, гепатит, вызванный алкоголем, аутоиммунный гепатит, стеатогепатит), неалкогольную жировую дистрофию печени, заболевание печени, вызванное алкоголем (например, алкогольную печень, алкогольный гепатит, цирроз, связанный с чрезмерным употреблением алкоголя), гиперхолестеринемия (например, тяжелую гиперхолестеринемия), наследственный амилоидоз, связанный с транстиретином, цирроз печени, рак печени, первичный билиарный цирроз, холестаза, поликистозную болезнь печени и первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления заболевания печени ассоциированы с воспалением. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой наследственную амилоидную невропатию, и в определенных вариантах осуществления композиция дополнительно включает средство, применяемое при наследственной амилоидной невропатии.

Предполагается, что "субъект", которому проводят введение, включает, но без ограничений, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого совершеннолетнего, взрослого средних лет или взрослого пожилого возраста)) и/или других животных, отличных от человека, например млекопитающих [например, приматов (например, яванских макаков, макаков-резус); и важных с хозяйственной точки зрения млекопитающих, таких как мыши, крысы, хомяки, крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козлы, кошки и/или собаки], и птиц (например, птиц, важных с хозяйственной точки зрения, таких как куры, утки, гуси и/или индейки). В определенных вариантах осуществления субъект является животным, отличным от человека. Животное, отличное от человека, может быть самцом или самкой и находиться на любой стадии развития. Животное, отличное от человека, может быть трансгенным животным.

Как используется в данном документе и если не указано иное, выражения "лечить", "процесс лечения" и "лечение" предполагают действие, которое имеет место в то время, когда субъект страдает от определенного заболевания, нарушения или состояния, при этом действие уменьшает тяжесть заболевания, нарушения или состояния, или тормозит или замедляет развитие заболевания, нарушения или состояния ("терапевтическое лечение"), а также предполагает действие, которое имеет место до того, как субъект начинает страдать от определенного заболевания, нарушения или состояния ("профилактическое лечение").

В целом, "эффективным количеством" активного ингредиента называют количество, достаточное для вызывания необходимой биологической реакции. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьировать в зависимости от таких факторов, как необходимый биологический ожидаемый результат, фармакокинетика активного ингредиента, заболевание, которое необходимо лечить, способ введения и возраст, состояние здоровья и состояние субъекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" активного ингредиента представляет собой количество, достаточное для того, чтобы обеспечить лечебное действие при лечении заболевания, нарушения или состояния, или чтобы отсрочить или свести к минимуму один или несколько симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или состоянием. Терапевтически эффективное количество активного ингредиента означает количество активного ингредиента, отдельно или в сочетании с другими средствами или терапиями, которое обеспечивает лечебное действие при лечении заболевания, нарушения или состояния. Выражение "терапевтически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает терапию в целом, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния, или повышает терапевтическую эффективность другого лечебного средства.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "профилактически эффективное количество" активного ингредиента представляет собой количество, достаточное для того, чтобы предупредить заболевание, нарушение, или состояние, или один или несколько симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или состоянием, или предотвратить рецидив. Профилактически эффективное количество активного ингредиента означает количество активного ингредиента, отдельно или в сочетании с другими средствами или терапиями, которое обеспечивает профилактическое действие при предупреждении заболевания, нарушения или состояния. Выражение "профилактически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает профилактику в целом или повышает профилактическую эффективность другого профилактического средства. Активный ингредиент можно вводить в таких количествах, в такое время и таким путем, которые считаются необходимыми для достижения необходимого результата. Точное количество активного ингредиента будет варьировать от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного активного ингредиента, его способа введения, его механизма действия и т.п. Активный ингредиент, либо APPL сам по себе, либо APPL в сочетании со средством, предпочтительно составляют в форму единицы дозирования для легкости введения и постоянства дозировки. Будет понятно, однако, что общесуточное применение активного ингредиента будет определяться лечащим врачом в рамках результатов тщательной медицинской оценки. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого определенного субъекта будет зависеть от множества факторов, в том числе от нарушения, которое необходимо лечить, и тяжести нарушения; активности применяемого активного ингредиента; конкретной применяемой композиции; возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и рациона пациента; времени введения, пути введения и скорости экскреции конкретного применяемого активного ингредиента; продолжительности лечения; лекарственных средств, используемых в сочетании с конкретным применяемым активным ингредиентом или совместно с ним; и аналогичных факторов, хорошо известных в области медицины.

Активный ингредиент можно вводить любым путем. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент вводят с помощью ряда путей, в том числе пероральным, внутривенным, внутримышечным, внутриартериальным, интрамедуллярным, внутриболоочечным, подкожным, внутрижелудочковым, трансдермальным, внутрикожным, ректальным, интравагинальным, внутрибрюшинным, местным (как с помощью порошков, мазей, кремов и/или капель), чрезслизистым, интраназальным, буккальным, кишечным, сублингвальным; с помощью интратрахеального вливания, бронхиального вливания и/или ингаляции; и/или как пероральный спрей, назальный спрей и/или аэрозоль. В целом, наиболее подходящий путь введения будет зависеть от ряда факторов, в том числе от природы активного ингредиента (например, его стабильности в желудочно-кишечном тракте), состояния субъекта (например, способен ли субъект переносить пероральное введение) и т.д.

Точное количество активного ингредиента, необходимое для достижения терапевтически или профилактически эффективного количества, будет варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести побочных эффектов или нарушения, отличительных признаков определенного соединения(соединений), способа введения и т.п. Количество, которое необходимо ввести, например, ребенку или подростку, может определять практикующий врач или специалист в данной области техники, и оно может быть ниже или таким же, как вводится взрослому.

Примеры

Следующие примеры изложены для того, чтобы можно было максимально полно понять настоящее изобретение, описанное в данном документе. Должно быть понятно, что эти примеры служат только для иллюстративных целей и не расцениваются как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение.

Аминокислота-, пептид- и полипептид-липиды (APPL) для доставки лекарственных средств.

Для разрешения проблем, связанных с эффективностью доставки, специфичностью и токсичностью биологических средств, за счет использования рационального дизайна и оптимизации новых аминокислотных производных липидов была разработана высокоактивная и селективная система доставки siRNA с широким терапевтическим окном.

Ранее наша группа выполнила комбинаторный синтетический подход для разработки новых катионных липидов (липиоидов) для доставки siRNA. См., например, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat Biotechnol*, 2008. 26(5): p. 561-9; Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 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 USA*. 108(32): p. 12996-3001. Целый ряд этих соединений продемонстрировал значительные эффекты сайленсинга in vivo. См., например, Leuschner, F., et al., Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nat Biotechnol*. 29(11): p. 1005-10. В ходе более ранних исследований были обнаружены ключевые химические и структурные признаки, а также способы получения составов для разработки новых веществ. См., например, 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 of 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. К примеру, активные соединения имеют хвост длиной в 12 или более атомов углерода, а также несколько хвостов. См., например, Love Kevin, T., et al., Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107(5): p. 1864-9. Для того чтобы повысить эффективность, селективность в отношении ткани и типа клеток и переносимость, необходимо разрабатывать и исследовать новые химические остовы. Аминокислоты представляют собой природные строительные блоки пептидов и белков в природе. Производные аминокислот могут метаболизироваться в организме человека; следовательно, эти вещества, вероятнее всего, хорошо переносятся и безопасны в качестве лечебных средств. Кроме того, пептиды играют важные роли в транспорте через мембрану, эндогенных клеточных путях проведения сигнала и путях перемещения веществ и создают огромный потенциал для максимального использования таких взаимодействий с целью усиления эффективности доставки у систем, в которые внедрены пептидные фрагменты. Из-за их важных физиологических функций и безопасности для людей, вещества на основе аминокислот, такие как инсулин и трастузумаб, широко применялись в качестве добавок и лечебных медицинских препаратов при лечении различных заболеваний. Исследования показали, что целесообразно применять аминокислотные производные для доставки генов или доставки siRNA. См., например, 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. Объединяя преимущества как природных свойств аминокислот, так и структурных признаков липидоидов, была применена стратегия оптимизации структуры за счет использования способов итеративного скрининга и с помощью рационального дизайна получили целый ряд аминокислотных производных липидов. Сообщается о разработке, синтезе и биологической оценке этого нового ряда аминокислотных производных липидов. Эта эффективная и рациональная стратегия дала в результате вещество-прототип cKK-E12. Систематически исследовалась его эффективность доставки, селективность в отношении ткани и типа клеток, переносимость и механизм действия. Текущие результаты показывают, что данная система доставки представляет собой новый носитель для эффективной, селективной и безопасной доставки siRNA, которая демонстрирует огромный потенциал для различных заболеваний.

Общие способы

Способ 1. Получение соединения формулы (I)-(III). Конъюгация с формулой (i).

Смесь аминокислот, пептидов или полипептидов и конъюгирующего реагента (эпоксида, тирана или азиридина) (соотношение конъюгирующего реагента к амину составляло от 1,5:1 до 3:1) в EtOH подвергали воздействию излучения в СВЧ-печи при 150°C в течение 5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии. Если аминокислоты, пептиды или полипептиды находились в солевой форме, к раствору добавляли триэтиламин и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед воздействием излучения.

Схема А

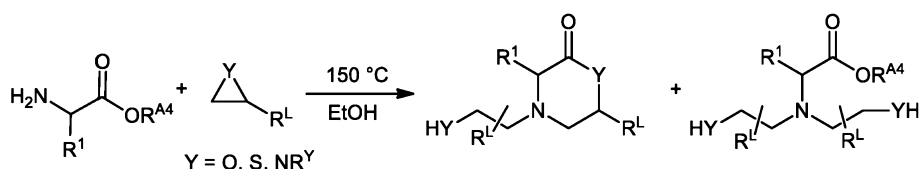


Схема В

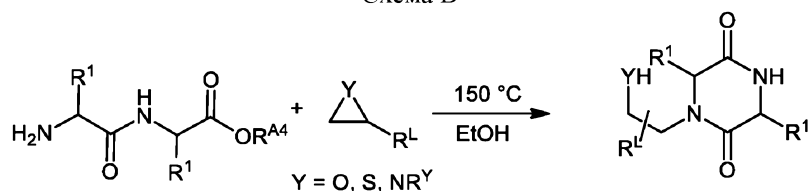


Схема С

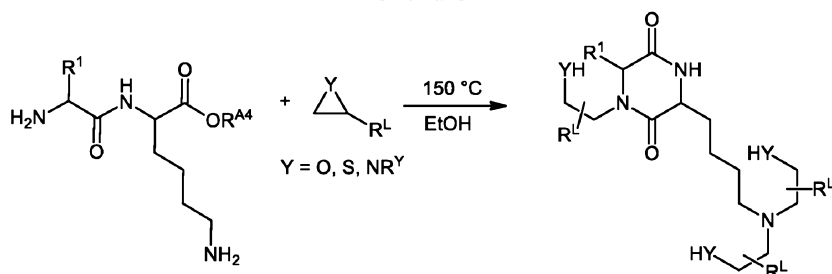


Схема D

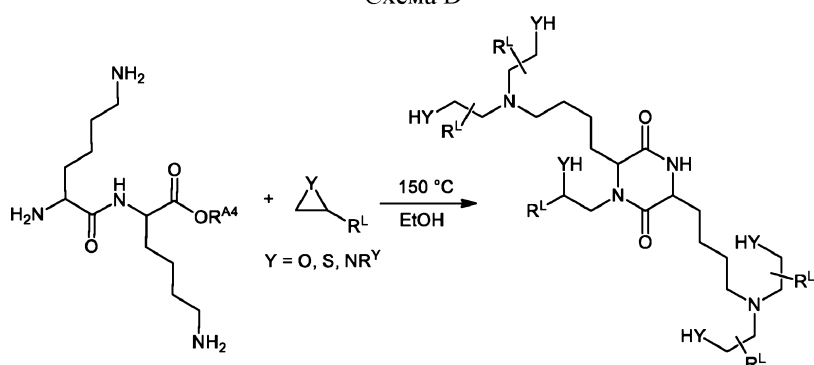
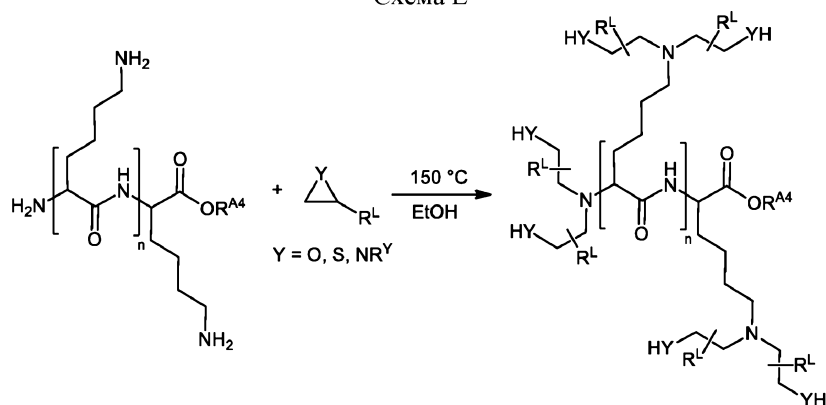


Схема E



Способ 2. Получение соединений формулы (I)-(III). Конъюгация с формулой (ii).

Смесь аминокислот, пептидов или полипептидов и конъюгирующего реагента (акрилата или акриламида) (соотношение акрилатов или конъюгирующего реагента к амину составляло от 1,5:1 до 3:1) в этаноле (EtOH), изопропанол (iPrOH) или ацетонитриле нагревали до 90 °C и перемешивали в течение от 2 ч до 2 дней. Реакционный раствор концентрировали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии.

Схема F

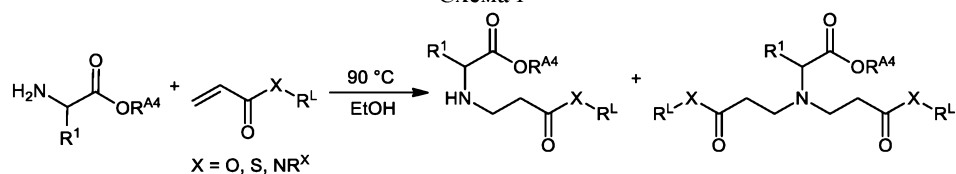


Схема G

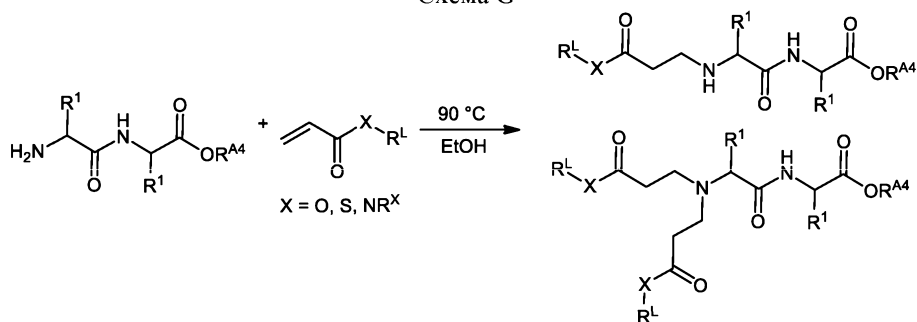


Схема H

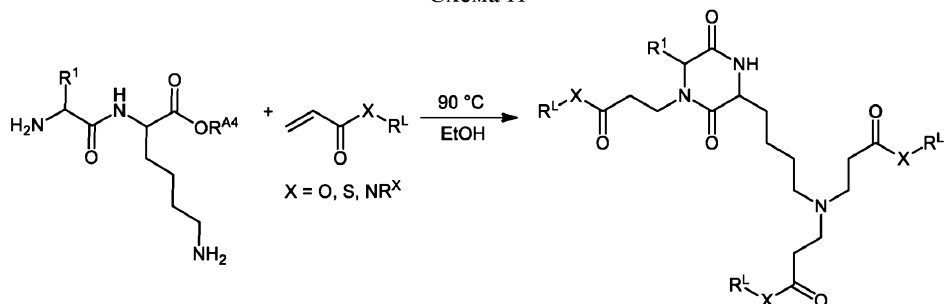


Схема I

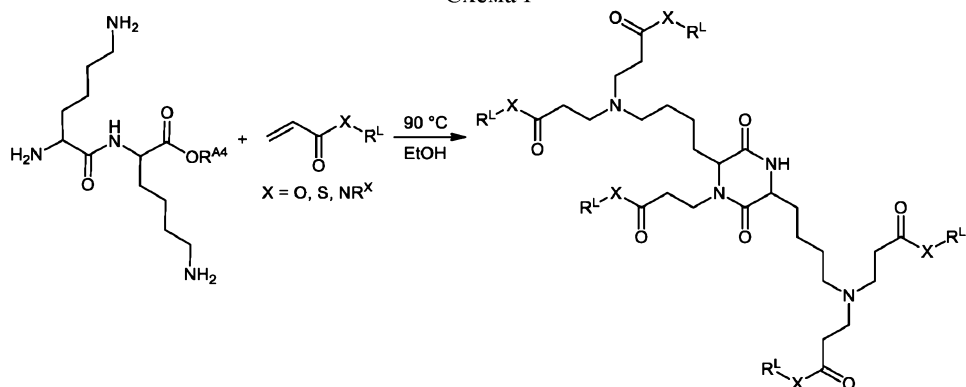
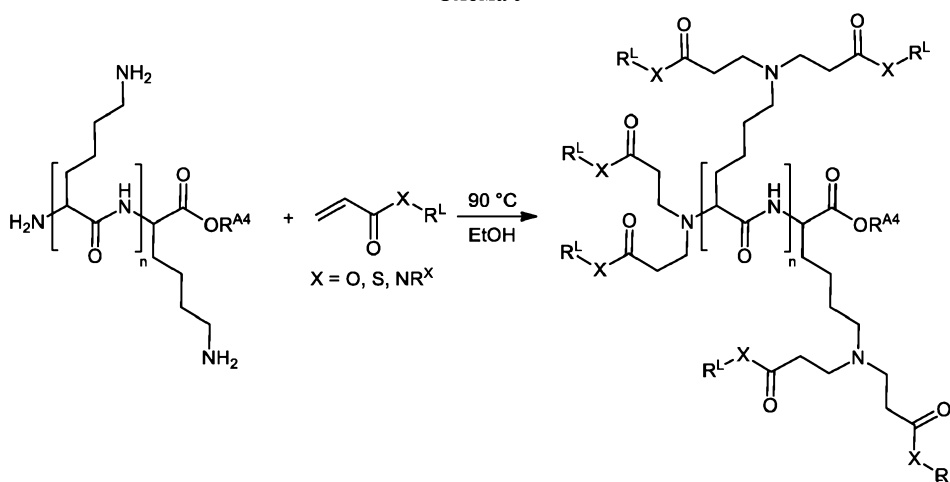


Схема J



Способ 3. Получение соединений формулы (I)-(III). Конъюгация с формулой (iii).

К раствору аминокислот, пептидов или полипептидов и конъюгирующего реагента (альдегида) (соотношение альдегидов к амину составляло от 1,5:1 до 3:1) в THF добавляли триацетоксиборгидрид натрия ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) при rt. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при rt. Реакционный раствор концентрировали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии.

Схема K

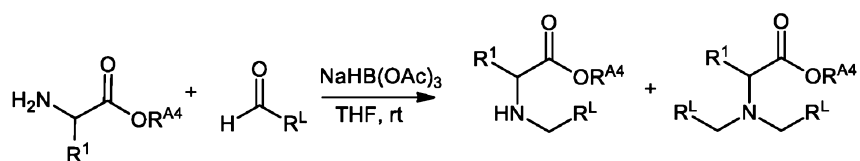


Схема L

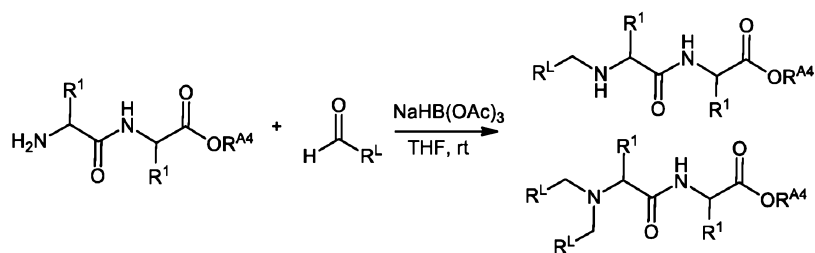


Схема M

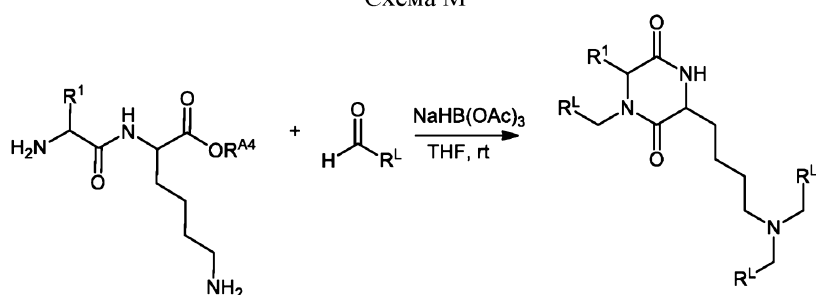


Схема N

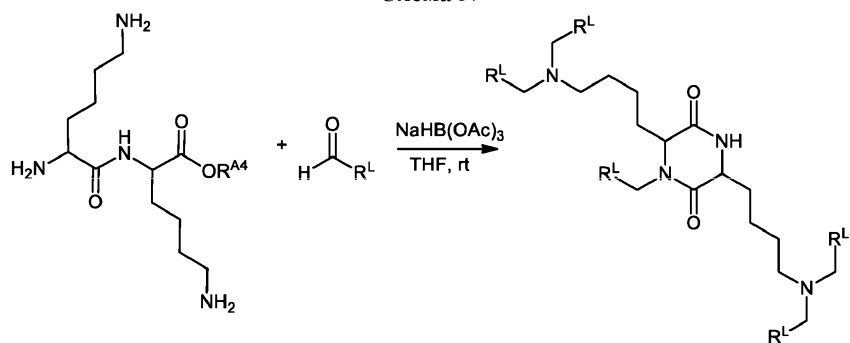
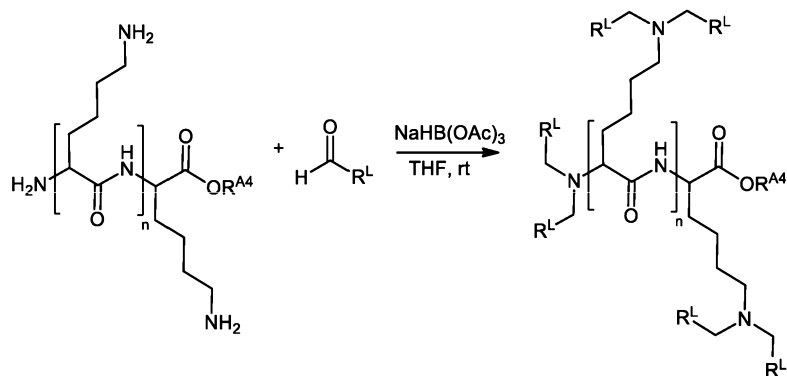


Схема O

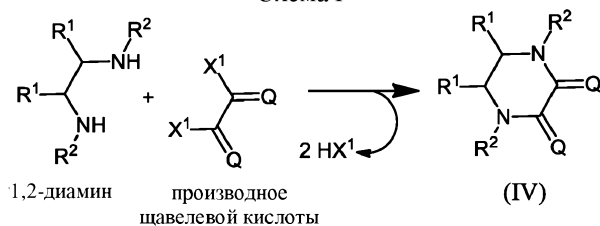


Способ 4. Получение соединений формулы (IV).

Соединения формулы (IV) можно получать путем конденсации 1,2-диамина с активированной щавелевой кислотой, где X^1 представляет собой уходящую группу, например бром, хлор или йод, с получением циклизированного продукта. Группы формул (i), (ii) или (iii) можно вводить после реакции замыкания кольца, например, в частности, путем добавления к R^1 боковой цепи аминокислоты или к атому азота иминогрупп R^{Q} . Другие группы на остоле, например R^2 -группы, можно вводить перед реакцией замыка-

ния кольца. В частности, R^2 могут представлять собой группу формулы (i), (ii) или (iii), введенную перед реакцией замыкания кольца.

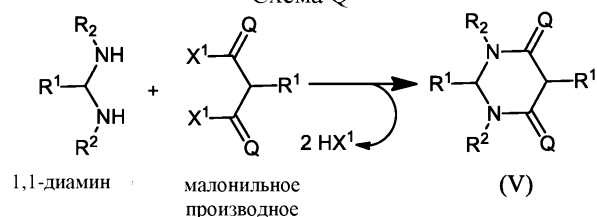
Схема Р



Способ 5. Получение соединений формулы (V).

Соединения формулы (V) и (VI) можно получать путем конденсации 1,1-диамина с активированной малоновой кислотой, где X^1 представляет собой уходящую группу, например бром, хлор или йод, с получением циклизированного продукта. Группы формул (i), (ii) или (iii) можно вводить после реакции замыкания кольца, например, в частности, путем добавления к R^1 , боковой цепи аминокислоты или к атому азота иминогрупп R^Q . Другие группы на остоле, например R^2 -группы, можно вводить перед реакцией замыкания кольца. В частности, R^2 могут представлять собой группу формулы (i), (ii) или (iii), введенную перед реакцией замыкания кольца.

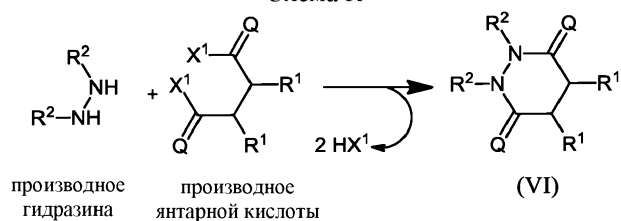
Схема Q



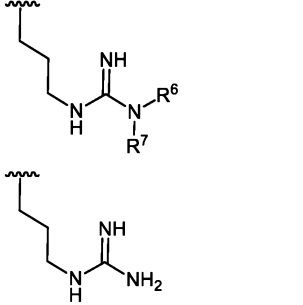
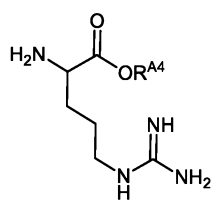
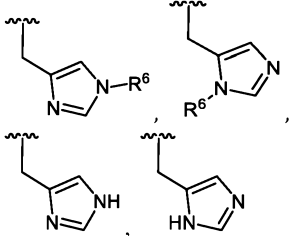
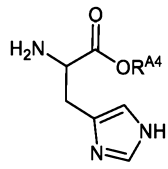
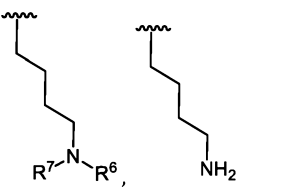
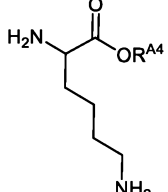
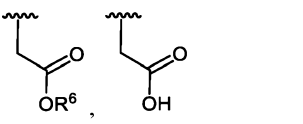
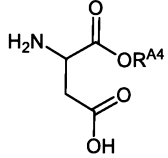
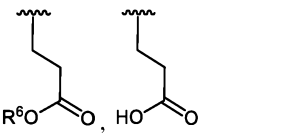
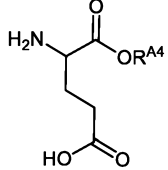
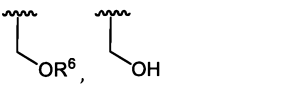
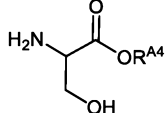
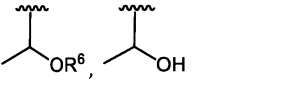
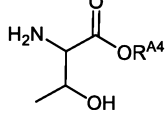
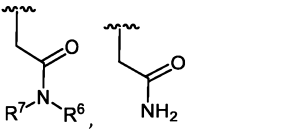
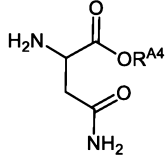
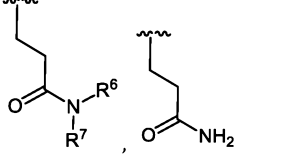
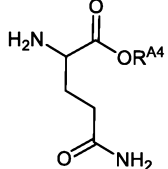
Способ 6. Получение соединений формулы (VI).

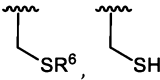
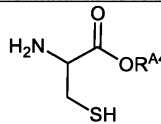
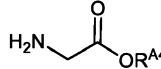
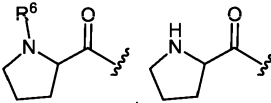
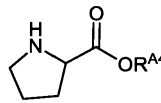
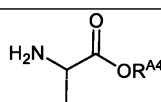
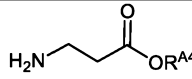
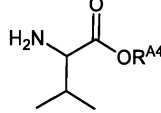
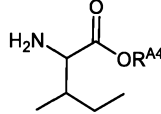
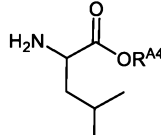
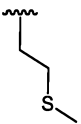
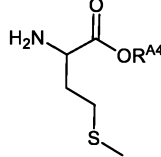
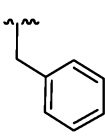
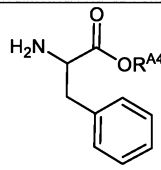
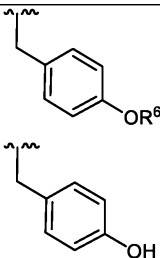
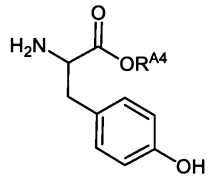
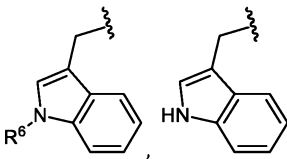
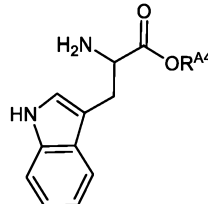
Соединения формулы (VI) можно получать путем конденсации гидразина с активированной янтарной кислотой, где X^1 представляет собой уходящую группу, например бром, хлор или йод, с получением циклизированного продукта. Группы формул (i), (ii) или (iii) можно вводить после реакции замыкания кольца, например, в частности, путем добавления к R^1 , боковой цепи аминокислоты или к атому азота иминогрупп R^Q . Другие группы на остоле, например R^2 -группы, можно вводить перед реакцией замыкания кольца. В частности, R^2 могут представлять собой группу формулы (i), (ii) или (iii), введенную перед реакцией замыкания кольца.

Схема R



Иллюстративные предшественники

Таблица 1. Аминокислоты и сложные эфиры		
Название, символ	Боковая цепь аминокислоты (R ¹)*	Аминокислота или сложный эфир
Аргинин	R 	
Гистидин	H 	
Лизин	K 	
Аспарагиновая кислота	D 	
Глутаминовая кислота	E 	
Серин	S 	
Треонин	T 	
Аспарагин	N 	
Глутамин	Q 	

Цистеин	C		
Глицин	G	-H	
Пролин	P	 <i>иллюстративная циклизованная группа R¹-R³</i>	
Аланин	A	-CH ₃	
Бета-аланин		-H, H	
Валин	V	-CH(CH ₃) ₂	
Изолейцин	I	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	
Лейцин	L	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
Метионин	M		
Фенилаланин	F		
Тирозин	Y		
Триптофан	W		

* R⁶ и R⁷ представляют собой водород в предшественнике и после конъюгации независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного карбоцикла,

необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, защитной группы азота, когда присоединен к атому азота, защитной группы кислорода, когда присоединен к атому кислорода, и защитной группы серы, когда присоединен к атому серы, или группы формулы (i), (ii) или (iii).

Таблица 2. Пептиды и полипептиды		
Название, символ		Аминокислота
линейный лизин-лизин	линейный К-К	
циклический лизин-лизин	циклический К-К	
полилизин	К-К-К	<p>$n = 2$</p>
	К-К-К-К	Как выше; $n = 3$
	К-К-К-К-К	Как выше; $n = 4$
полилизин (500-2000 г/моль)	К-(К) _n -К РК-500	Как выше; $n = 3-12$
полилизин (1000-5000 г/моль)	К-(К) _n -К РК-1000	Как выше; $n = 6-33$
полилизин (4000-15000 г/моль)	К-(К) _n -К РК4000	Как выше; $n = 26-102$
полилизин (15000-30000 г/моль)	К-(К) _n -К РК-15000	Как выше; $n = 102-204$
полилизин (30000-70000 г/моль)	К-(К) _n -К РК-30000	Как выше; $n = 204-480$

линейный аргинин	линейный R-R	
циклический аргинин	циклический R-R	
полиаргинин (5000-15000)	R-(R) _n -R PR-5000	 n = 27-85
линейный гистидин	линейный H-H	
циклический гистидин	циклический H-H	
полигистидин (5000-25000)	H-(H) _n -H PH-5000	 n = 32-161
линейный глицин	линейный G-G	
циклический глицин	циклический G-G	
линейный лизин	линейный АК	
линейный цистеин-лизин	линейный СК	
линейный аспарагиновая кислота-лизин	линейный ДК	

линейный глутаминовая кислота- лизин	линейный ЕК	
линейный фенилаланин-лизин	линейный FK	
линейный лизин	линейный GK	
линейный лизин	линейный IK	
линейный лизин	линейный LK	
линейный лизин	линейный MK	
линейный лизин	линейный PK	
линейный лизин	линейный QK	
линейный серин-лизин	линейный SK	

линейный лизин	триптофан-	линейный WK	
линейный лизин	тирозин-	линейный YK	
линейный треонин	лизин-	линейный KT	
линейный лизин-валин		линейный KV	

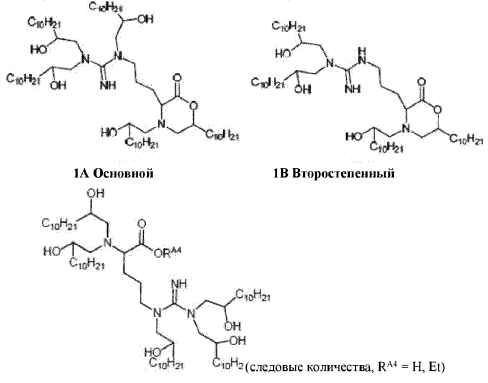
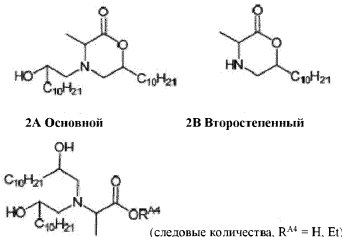
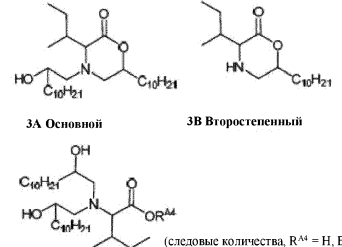
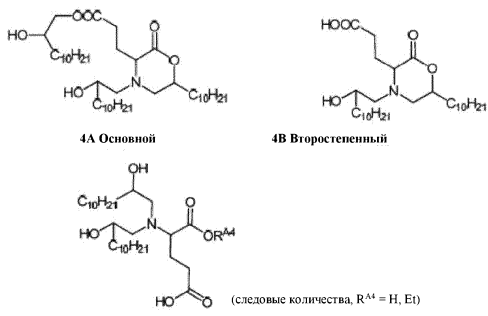
Таблица 3. Конъюгирующие реагенты	
Название	Структура
E10	
E11	
E12	
E13	
E14	
E15	
E16	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
O10	
O11	
O12	
O13	
O14	
N10	
N11	
N12	
N13	
N14	

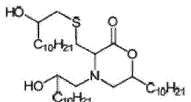
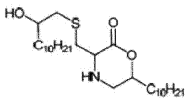
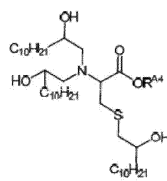
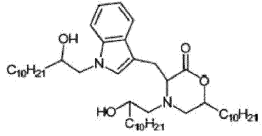
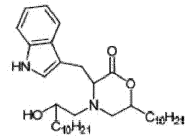
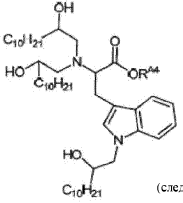
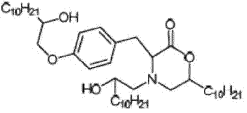
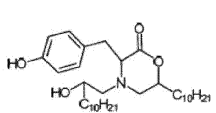
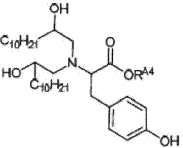
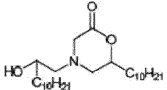
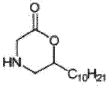
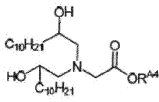
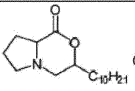
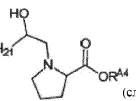
Методики синтеза

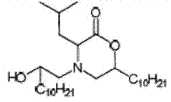
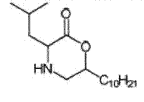
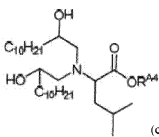
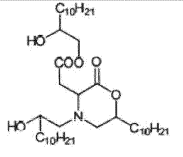
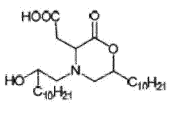
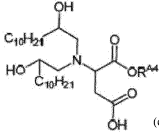
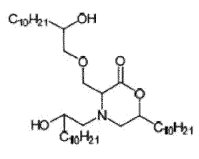
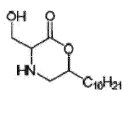
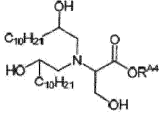
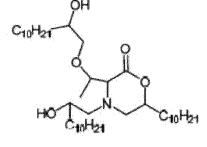
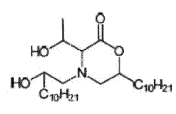
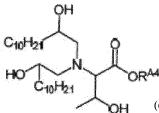
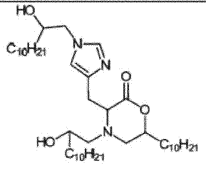
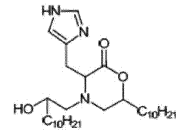
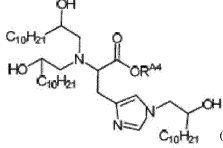
Пример 1. Синтез APPL.

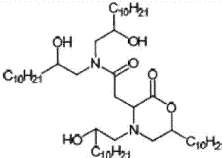
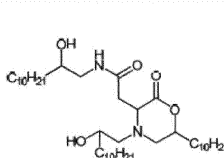
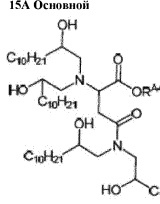
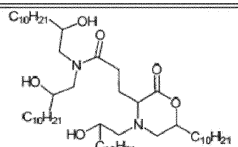
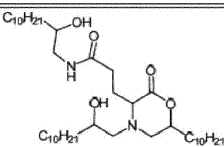
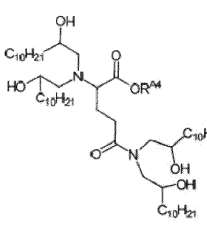
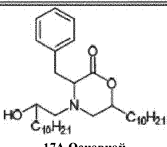
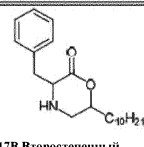
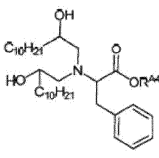
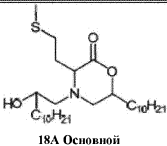
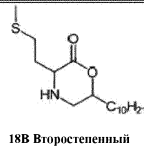
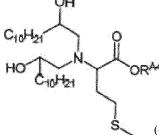
На схемах A-R показаны общие пути синтеза APPL формул (I)-(VI) по настоящему изобретению. Применение таких способов приводит к множеству APPL, изображенных в табл. 4 и 5.

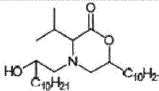
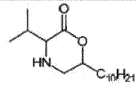
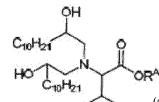
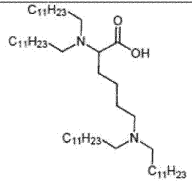
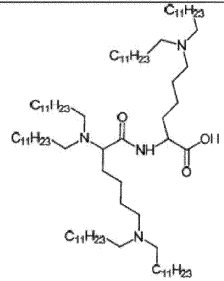
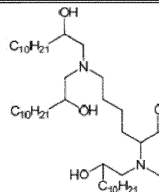
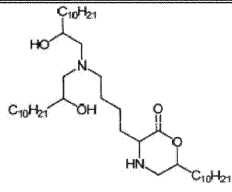
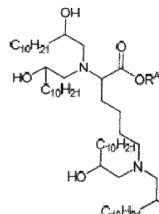
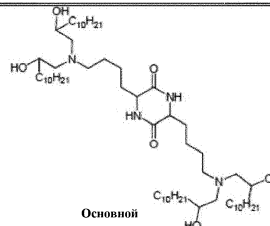
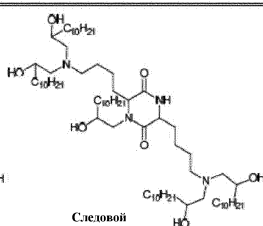
Соединения называли с помощью комбинирования обозначения аминокислоты, альдегидов (A), акрилатов (O), амидов (N) или эпоксидов (E) и длины углеродной цепи. Например, K-E12 представляет собой продукт реакции лизина с 1,2-эпоксидодеканом.

Таблица 4.				
Rxn	Способ	Предшественник	Реагент	APPL*
1	1	E12	R	 <p>1A Основной</p> <p>1B Второстепенный</p> <p><i>R-E12</i></p> <p>(следовые количества, R^{A4} = H, Et)</p>
2	1	E12	A	 <p>2A Основной</p> <p>2B Второстепенный</p> <p><i>A-E12</i></p> <p>(следовые количества, R^{A4} = H, Et)</p>
3	1	E12	I	 <p>3A Основной</p> <p>3B Второстепенный</p> <p><i>I-E12</i></p> <p>(следовые количества, R^{A4} = H, Et)</p>
4	1	E12	E	 <p>4A Основной</p> <p>4B Второстепенный</p> <p><i>E-E12</i></p> <p>(следовые количества, R^{A4} = H, Et)</p>

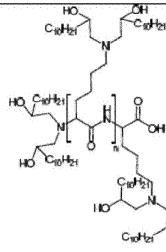
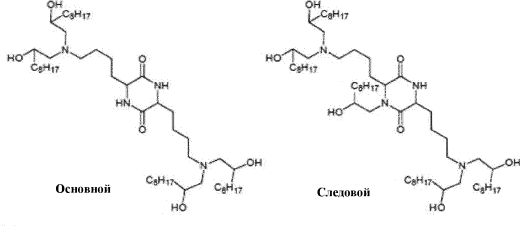
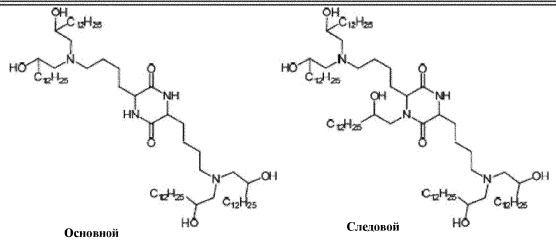
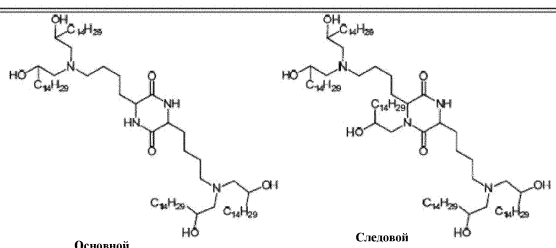
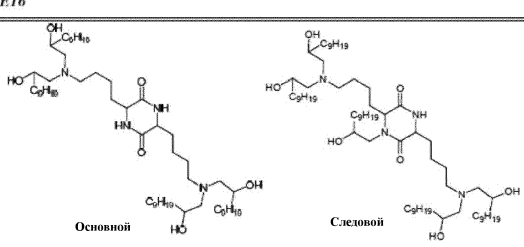
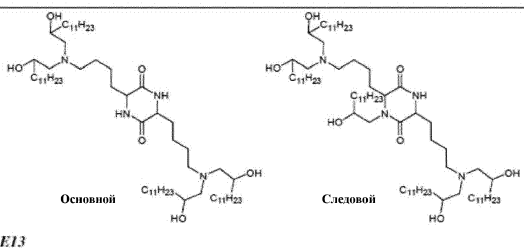
5	1	E12	C	<div>  <p>5A Основной</p>  <p>5B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> <p>C-E12</p> </div>
6	1	E12	W	<div>  <p>6A Основной</p>  <p>6B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> <p>W-E12</p> </div>
7	1	E12	Y	<div>  <p>7A Основной</p>  <p>7B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> <p>Y-E12</p> </div>
8	1	E12	G	<div>  <p>8A Основной</p>  <p>8B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> <p>G-E12</p> </div>
9	1	E12	P	<div>  <p>9 Основной</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> <p>D-E12</p> </div>

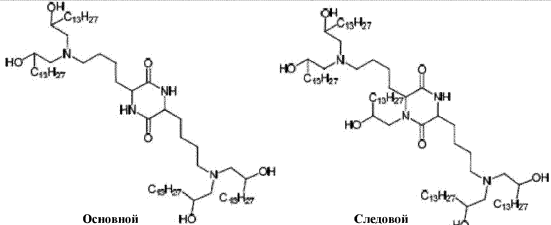

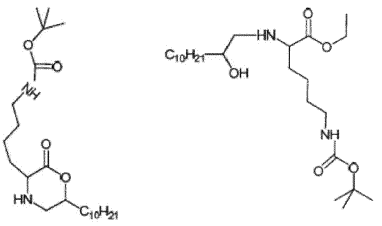
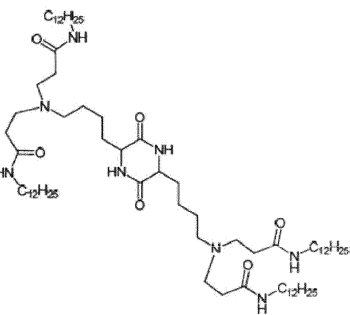
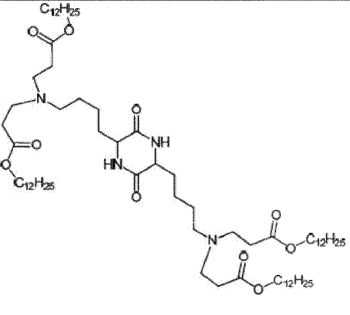
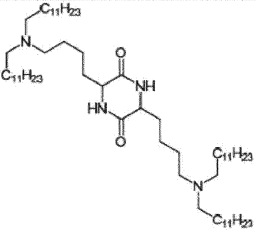
10	1	E12	L	<div>  <p>10A Основной</p>  <p>10B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>L-E12</i></p>
11	1	E12	D	<div>  <p>11A Основной</p>  <p>11B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>D-E12</i></p>
12	1	E12	S	<div>  <p>12A Основной</p>  <p>12B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>S-E12</i></p>
13	1	E12	T	<div>  <p>13A Основной</p>  <p>13B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>T-E12</i></p>
14	1	E12	H	<div>  <p>14A Основной</p>  <p>14B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>H-E12</i></p>

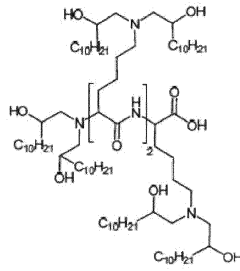
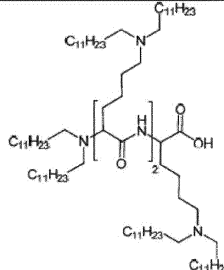
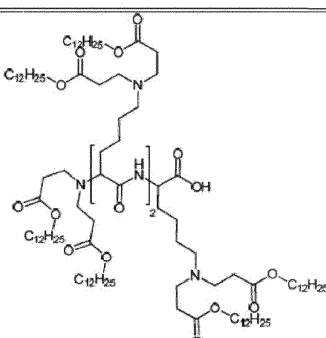
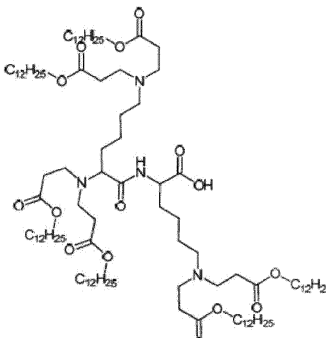
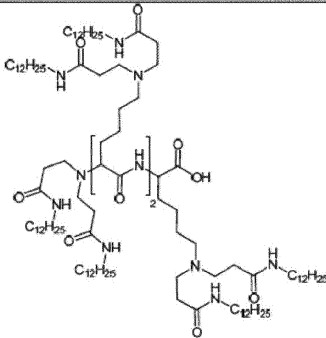
15	1	E12	N	<div>  <p>15A Основной</p>  <p>15B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>N-E12</i></p>
16	1	E12	Q	<div>  <p>16A Основной</p>  <p>16B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>Q-E12</i></p>
17	1	E12	F	<div>  <p>17A Основной</p>  <p>17B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>F-E12</i></p>
18	1	E12	M	<div>  <p>18A Основной</p>  <p>18B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R⁴⁴ = H, Et)</p> </div> <p><i>M-E12</i></p>

19	1	E12	V	<div>  <p>19A Основной</p>  <p>19B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R^{A4} = H, Et)</p> </div> <p>V-E12</p>
20	3	A12	K	 <p>K-A12</p>
21	3	A12	KK	 <p>KK-A12</p>
22	1	E12	K	<div>  <p>22A Основной</p>  <p>22B Второстепенный</p>  <p>(следовые количества, R^{A4} = Et)</p> </div> <p>K-E12</p>
23	1	E12	цикличес- кий KK	<div>  <p>Основной</p>  <p>Следовой</p> </div> <p>cKK-E12</p>

(следовые количества, R^{A4} = H, Et)

24	1	E12	PK-500	 <p>полиK₅₀₀-E12</p>
25	1	E12	PK-1000	<p>Как выше, n = 6-33</p> <p>полиK₁₀₀₀-E12</p>
26	1	E12	PK-4000	<p>Как выше, n = 66-102</p> <p>полиK₄₀₀₀-E12</p>
27	1	E12	PK-15000	<p>Как выше, n = 102-204</p> <p>полиK₁₅₀₀₀-E12</p>
28	1	E12	PK-30000	<p>Как выше, n = 204-480</p> <p>полиK₃₀₀₀₀-E12</p>
29	1	E10	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p>cKK-E10</p>
30	1	E14	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p>cKK-E14</p>
31	1	E16	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p>cKK-E16</p>
32	1	E11	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p>cKK-E11</p>
33	1	E13	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p>cKK-E13</p>

34	1	E15	циклический КК	 <p>Основной</p> <p>Следовой</p> <p><i>cKK-E15</i></p>
35	1	E12	Вос-Lys-ОН	 <p>35A Основной</p> <p>35B Второстепенный</p> <p>Форма свободной кислоты</p> <p><i>NBoc-K-E12</i></p>
36	1	E12	H-Lys(Boc)-OMe	 <p>36A Основной</p> <p>36B Второстепенный</p> <p><i>(N-Вос-защищенная боковая цепь) K-E12</i></p>
37	2	N12	cKK	 <p>плюс соединения, где 1 хвост (R^1) замещен водородом</p> <p><i>cKK-N12</i></p>
38	2	O12	cKK	 <p><i>cKK-O12</i></p>
39	3	A12	cKK	 <p><i>cKK-A12</i></p>

40	1	E12	KKK	 <p>KKK-E12</p>
41	2	A12	KKK	 <p>KKK-A12</p>
42	3	O12	KKK	 <p>плюс соединения, где 1 хвост (R^1) замещен водородом</p> <p>KKK-O12</p>
43	3	O12	KK	 <p>плюс соединения, где 1 хвост (R^1) замещен водородом</p> <p>KK-O12</p>
44	3	N12	KKK	 <p>плюс соединения, где 1 хвост (R^1) замещен водородом</p> <p>KKK-N12</p>

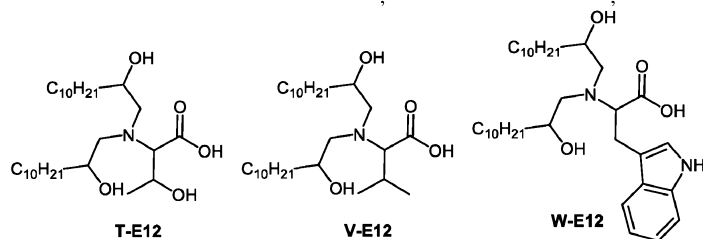
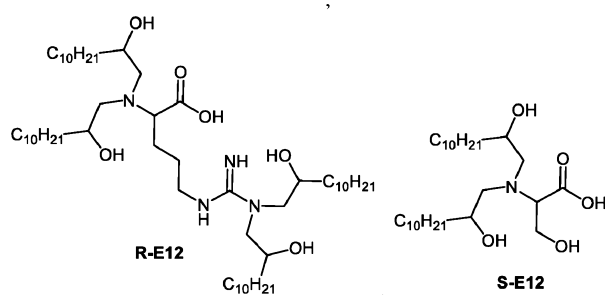
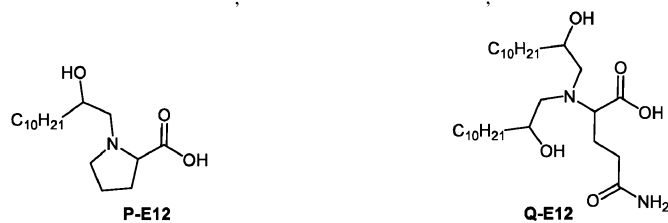
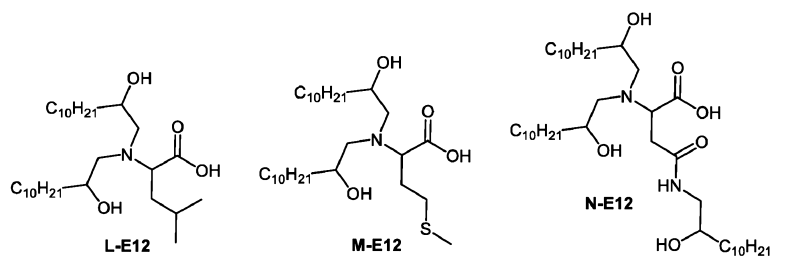
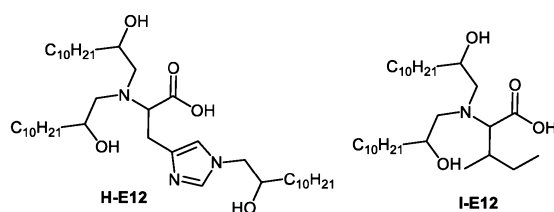
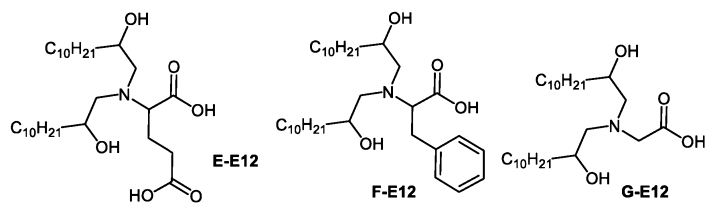
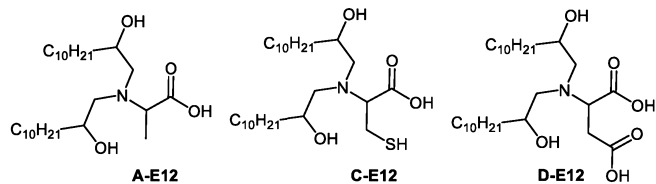
* реакция может давать смесь из двух или более APPL; также включены соединения, где 1 или несколько хвостов (R^L) замещены водородом.

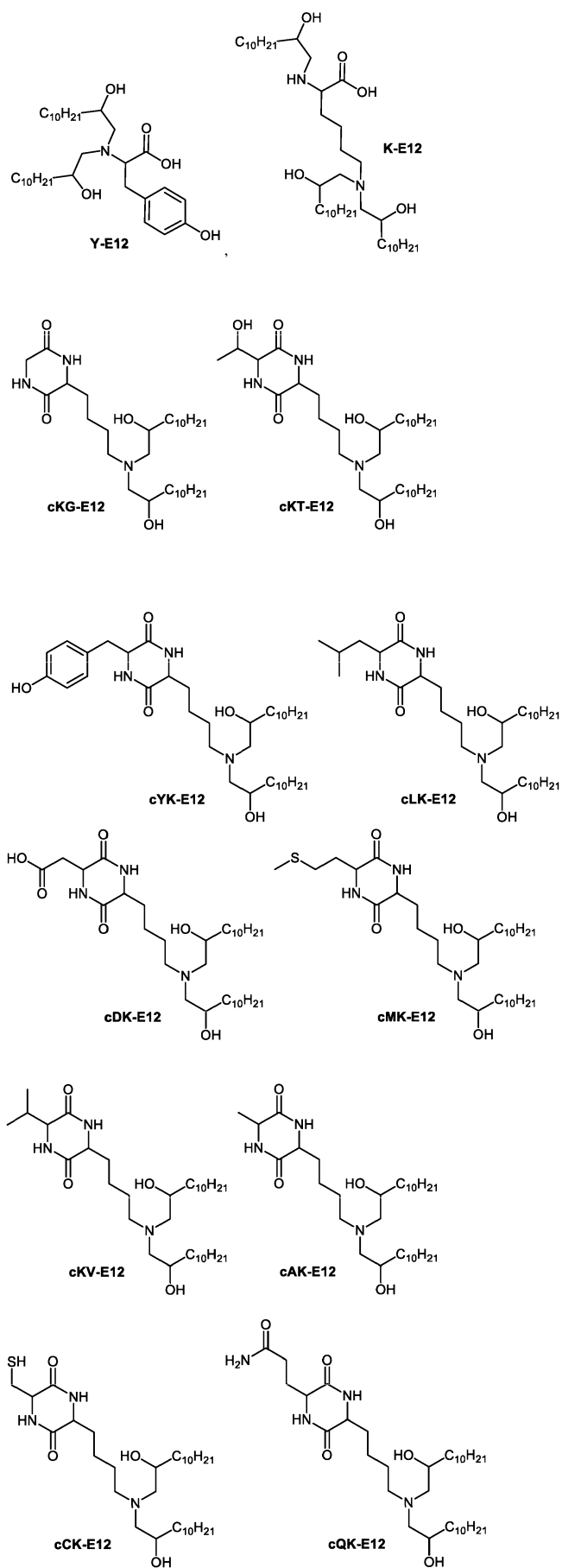
Таблица 5.				
Соединение	Химическая формула	Рассчитан.	Наблюд.	Кол-во хвостов
A-E12	C27H54NO3+	440,4098	440,4336	2
C-E12	C27H54NO3S+	472,3819	472,4303	2
D-E12	C28H54NO5+	484,3997	484,4327	2
E-E12	C29H56NO5+	498,4153	498,4117	2
F-E12	C33H58NO3+	516,4411	516,4332	2
G-E12	C26H52NO3+	426,3942	426,3772	2
H-E12	C42H80N3O4+	690,6143	690,6016	3
I-E12	C30H60NO3+	482,4568	482,4461	2
K-E12	C42H85N2O4+	681,6504	681,6009	3
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

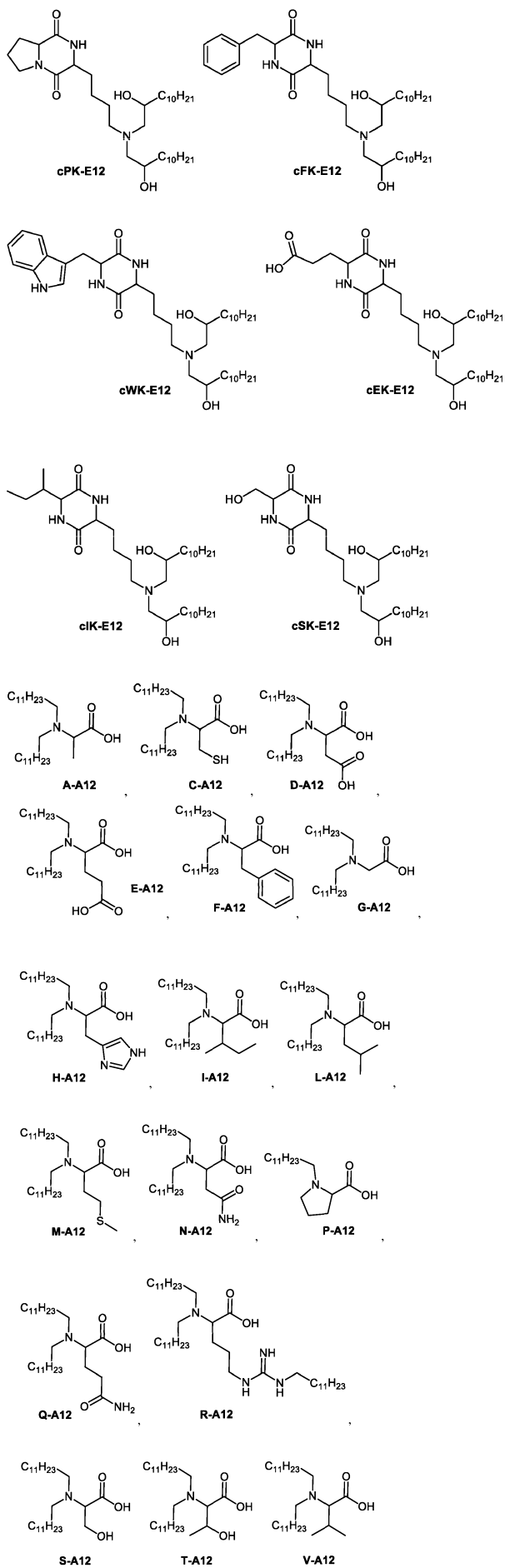
cKK-E16	C76H153N4O6+	1218,1785	1218,2002	4
A-A12	C27H56NO2+	426,4306	426,4244	2
C-A12	C27H56NO2S+	458,4026	458,3857	2
D-A12	C28H56NO4+	470,4204	470,4188	2
E-A12	C29H58NO4+	484,4360	484,4319	2
F-A12	C33H60NO2+	502,4619	502,4560	2
G-A12	C26H54NO2+	412,4149	412,4107	2
H-A12	C30H58N3O2+	492,4524	492,4503	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
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

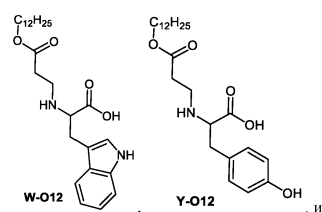
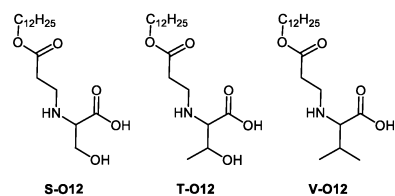
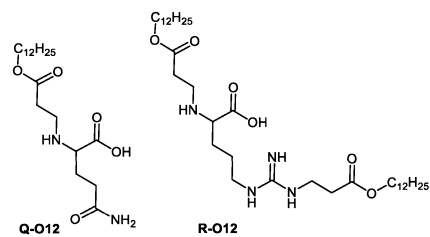
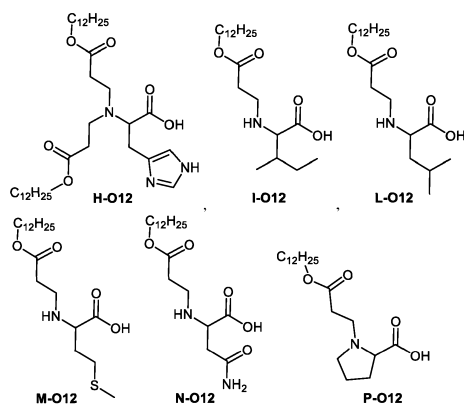
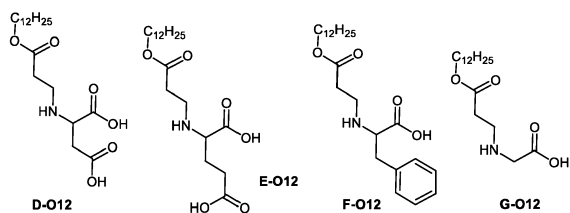
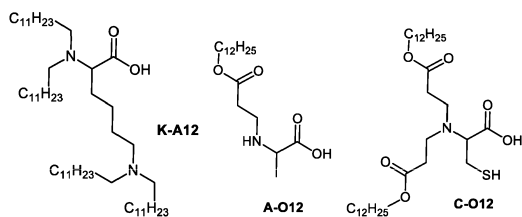
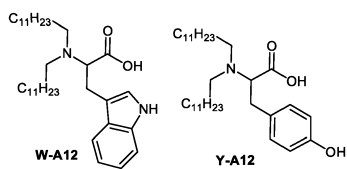
* образование этилового сложного эфира. Соединения, полученные из поли-L-лизина, не включены.

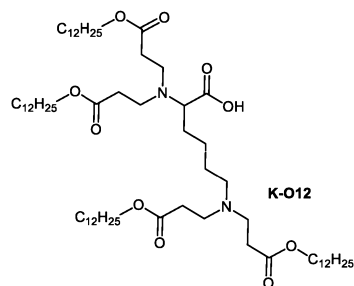
Иллюстративные соединения из табл. 5



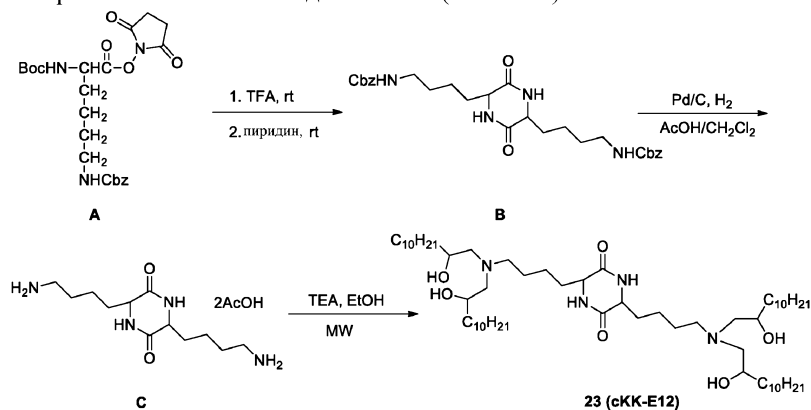








Пример 2. Альтернативный синтез соединения 23 (сКК-Е12)



Синтез соединения В.

Соединение А (487 мг, 1,02 ммоль) загружали в 10 мл сосуд и добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (TFA, 1,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Растворители выпаривали под пониженным давлением и TFA-соли в DMF (3,5 мл) добавляли по каплям к пиридину (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Растворители выпаривали под пониженным давлением и белое твердое вещество промывали EtOAc с получением чистого В с выходом 69%.

MS: m/z 525 ($M+H^+$);

1H ЯМР (500 МГц, DMSO, ppm): δ 1,29-1,40 (m, 8H, CH_2CH_2), 1,61-1,68 (m, 4H, CH_2), 2,97 (dd, $J=6,0, 12,5$ Гц, 4H, NCH_2), 3,79 (br, 2H, COCH), 7,22 (t, $J=5,5$ Гц, 2H, ароматический), 7,33-7,37 (m, 8H, ароматический), 8,10 (s, 2H, NH).

Синтез соединения С.

К непрозрачному раствору соединения В (95 мг, 0,18 ммоль) в 50% уксусной кислоте/ CH_2Cl_2 (6 мг) добавляли Pd на угле (10 вес.%, 36,5 мг). Черную суспензию дегазировали в течение 5 мин и вводили газ-водород. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи и затем фильтровали через слой целита, который несколько раз промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали с получением желтого вязкого масла, которое отверждали добавлением EtOAc. Твердое вещество промывали этилацетатом с получением соединения С с выходом 90%.

MS: m/z 257 ($M+H^+$);

1H ЯМР (500 МГц, D_2O , ppm): δ 1,39-1,52 (m, 4H, CH_2), 1,67-1,71 (m, 4H, CH_2), 1,84-1,88 (m, 4H, CH_2), 2,99 (t, $J=7,5$ Гц, 4H, NCH_2), 4,14 (t, $J=5,0$ Гц, 2H, COCH).

Синтез соединения 23 (сКК-Е12).

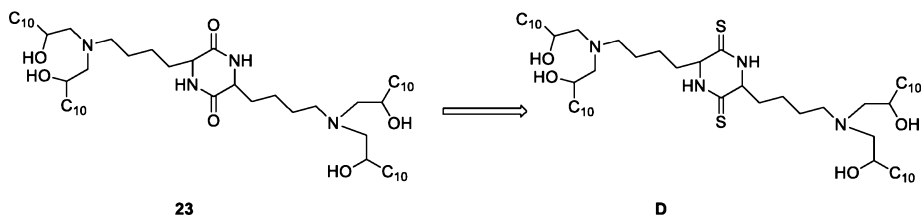
К смеси соединения С (169,2 мг, 0,45 ммоль) и 1,2-эпоксидодекана (523 мг, 2,7 ммоль) в EtOH добавляли триэтиламин (182 мг, 1,8 ммоль), который перемешивали в течение 30 мин при rt. Затем реакционную смесь подвергали воздействию излучения в СВЧ-печи при 150°C в течение 5 ч. Смесь очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с получением соединения 23 (с выходом 52%) в виде светлого желтого масла.

MS: m/z 993 ($M+H^+$);

1H ЯМР (500 МГц, DMSO, ppm): δ 0,87 (t, $J=7,0$ Гц, 12H, CH_3), 1,21-1,39 (m, 80H, CH_2), 1,64-1,67 (m, 4H, CH_2), 2,25-2,44 (m, 12H, NCH_2), 3,44 (br, 4H, CHOH), 3,79 (br, 2H, COCH), 4,21 (d, $J=3,0$ Гц, 2H, CHOH), 4,27 (d, $J=3,0$ Гц, 2H, CHOH), 8,11 (br, 2H, CONH).

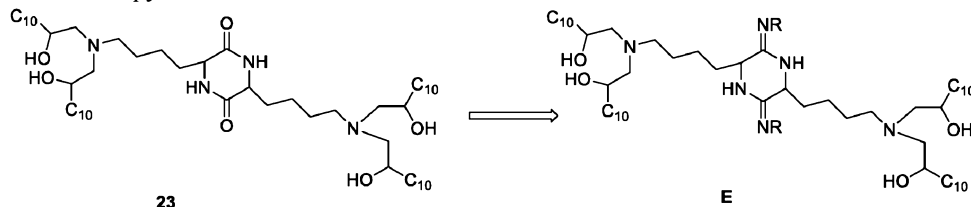
Пример 3. Синтез соединения D.

Это предполагаемое соединение D можно синтезировать с помощью реакции 23 с реагентом Лусона в сухом толуоле.



Пример 4. Синтез соединения Е.

Это предполагаемое соединение Е можно синтезировать с помощью реакции 23 с гидроксиламина гидрохлоридом или другими замещенными аминами в метаноле.



Биологические способы

Составы с siRNA.

Состав А.

APPL, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), холестерин и mPEG2000-DMG растворяли в 90% этаноле при молярном соотношении 50:10:38,5:1,5. siRNA (против люциферазы светлячка или fVII) растворяли в 10 мМ цитратном буфере, pH 3, при концентрации 0,4 мг/мл. Этанольный раствор липидов и водный раствор siRNA прокачивали посредством шприцевой помпы через микрофлюидную смесительную камеру для самопроизвольного образования липидных наночастиц, содержащих siRNA. Липиды объединяли с siRNA при соотношении общих липидов к siRNA, составляющем 7:1 (вес.:вес.). Эти составы диализировали против PBS для удаления этанола и замены буфера.

Состав В.

APPL составляли с холестерином (Sigma-Aldrich), DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, Avanti), mPEG2000-DMG (синтезирован Alnylam) и siRNA с помощью смесительного устройства на микрофлюидной основе. См., например, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. J. Am Chem Soc. Затем составы диализировали против PBS в 3500 MWCO кассетах для диализа (Pierce) на протяжении ночи. Частицы оценивали с помощью модифицированного анализа Ribogreen (Invitrogen) в отношении захвата siRNA и с помощью динамического рассеяния света (ZetaPALS, Brookhaven Instruments) в отношении среднего размера частиц. Составы cKK-E12 получали из холестерина, DSPC и mPEG2000-DMG с применением аналогичного способа при молярном соотношении 50:10:38,5:1,5. В этом составе получали диаметр частиц 60-70 нм с приблизительно 65% захватом siRNA.

In Vitro сайленсинг генов люциферазы.

Клетки HeLa, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка и люциферазу Renilla, высевали (14000 клеток/лунка) в каждую лунку матово-белого 96-луночного планшета (Corning-Costar) и обеспечивали прикрепление в течение ночи в питательной среде. Питательную среду составляли из 90% DMEM, не содержащей феноловый красный, 10% FBS, 100 ед./мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина (Invitrogen). Клетки трансфицировали с помощью LNP, составленных с антилюциферазной siRNA, путем добавления составленных частиц в питательную среду. Трансфекцию проводили в четырех повторностях. Клеткам обеспечивали рост в течение 1 дня при 37°C, 5% CO₂ и затем анализировали в отношении экспрессии люциферазы. Контрольные эксперименты проводили с липофектаминоном 2000, как описано производителем (Invitrogen). Экспрессию люциферазы светлячка и Renilla анализировали с применением наборов для анализа Dual-Glo (Promega). Люминесценцию измеряли с применением люцинометра Victor3 (Perkin Elmer).

In Vivo сайленсинг генов фактора VII у мышей.

Мышей C57BL/6 (Charles River Labs) использовали для экспериментов по siRNA-сайленсингу. Перед инъекцией составы разводили в PBS при концентрациях siRNA (SEQ ID NO 1 (смысловая siFVII): 5'-GGAucAucucAAGucuuAcT*T-3'; SEQ ID NO 2 (антисмысловая): 5'-GuAAGAcuuGAGAuGAucCT*T-3') так, что каждой мыши вводили дозу 0,01 мл/г веса тела. Составы вводили внутривенно с помощью инъекции в хвостовую вену. Через 48 или 72 ч измеряли прибавку/потерю веса тела и мышей анестезировали ингаляцией изофлюрана для сбора образцов крови с помощью сбора крови из ретроорбитального синуса глаза. Сыворотку отделяли с помощью пробирок для отделения сыворотки (Falcon tubes, Becton Dickinson) и уровни белка фактора VII анализировали с помощью хромогенного анализа (Biophen FVII, Aniaara Corporation). Стандартную кривую строили с помощью образцов от мышей, которым инъектировали PBS, и относительную экспрессию фактора VII определяли сравнением обработанных групп с необработанным PBS-контролем.

Биораспределение составов с Cy5.5-меченой siRNA-сКК-E12 у мышей.

Мышам, упомянутым выше, системно инъецировали составленную Cy5.5-меченую siRNA при дозе общей siRNA 1 мг/кг. Мышей умерщвляли через 1 или 24 ч после инъекции; затем извлекали и визуализировали поджелудочную железу, селезенку, печень, почки, яичники, матку, сердце, легкие и тимус, а также фрагмент жировой ткани и мышечной ткани. Органы исследовали с помощью системы для визуализации Ivis от Caliper с применением длины волны возбуждения 675 нм и длины волны излучения 720 нм. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Living Image от Caliper. Интенсивность сигнала для отдельных органов нормализовали по отношению к общей интенсивности сигнала для всех органов.

In Vitro анализ трансфекции siRNA и микроскопия.

Влияние алипопротеинов оценивали посредством in vitro анализа трансфекции siRNA на клетках HeLa, как сообщалось ранее. Клетки HeLa, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка и люциферазу Renilla, высевали на матово-белый 96-луночный планшет (Corning-Costar) на ночь. Клетки трансфицировали с помощью сКК-E12, составленных с 50 нг специфичной в отношении светлячка siLuc, в четырех повторностях. Алипопротеины (Fitzgerald Industries) инкубировали с составами сКК-E12 в течение 5 мин перед добавлением к клеткам. После 24 ч инкубации при 37°C, 5% CO₂, клетки анализировали в отношении экспрессии с применением наборов для анализа Dual-Glo (Promega). Для визуализации поглощения клеткой сКК-E12 составляли с siRNA, меченной Alexa-Fluor 647, и инкубировали с клетками HeLa в течение 3 ч. Затем клетки фиксировали в 4% параформальдегиде, пермеабилizировали с помощью 0,1% сапонины и окрашивали с помощью Hoechst. Все изображения получали с помощью конфокальной системы с вращающимся диском Opera (Perkin Elmer), и данные анализировали с помощью программного обеспечения AcaPella (Perkin Elmer).

Обсуждение.

Для получения APPL одиночные аминокислоты подвергали реакции с альдегидами, акрилатами и эпоксидами. Вновь синтезированные производные липидов с одиночными аминокислотами оценивали в отношении их способности к сайленсингу печеночных генов у мышей. В качестве маркера сайленсинга выбрали валидированную генетическую мишень, фактор VII (фактор свертывания крови). См., например, Akinc, A., et al., A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat Biotechnol*, 2008. 26(5): p. 561-9. Новые производные липидов составляли с холестерином, DSPC, ПЭГ-липидом, а также siRNA с помощью методики смешивания на микрофлюидной основе. См., например, Chen, D., et al., Rapid Discovery of Potent siRNA-Containing Lipid Nanoparticles Enabled by Controlled Microfluidic Formulation. *J. Am Chem Soc.* Составы, которые были нестабильны в растворе или не имели захваченной siRNA, скринингу не подвергали. Стабильные составы инъецировали мышам путем системного введения при дозе 1 мг/кг (фиг. 1). На основании этого первоначального скрининга установили, что К-E12 был активнее остальных. Показатель соответствия (более 50% сайленсинга) составлял одно соединение из 60 (т.е. 1,7%, включая соединения, не подвергнутые скринингу из-за нестабильности частиц или отсутствия захвата siRNA).

Повышенная эффективность К-E12 привела к тому, что разработали второй набор лизиновых пептидных и полипептидных производных липидов. Осуществляли реакцию лизиновых дипептидов с эпоксидами с получением дикетопиперазиновых APPL. Для получения этих остовов использовали микроволновое излучение, что очень сильно уменьшило время реакции от 3 дней до 5 ч. Кроме того, чтобы дополнительно подтвердить химическую структуру и улучшить химическую доступность для крупномасштабного синтеза при синтезе сКК-E12 разработали альтернативный синтетический путь (пример 2). Диамин 5 синтезировали в соответствии со способом, о котором сообщалось ранее (Bergeron, R.J., et al., Macromolecular Self-Assembly of Diketopiperazine Tetrapeptides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994. 116(19): p. 8479-84; Kaur, N., et al., A Delineation of Diketopiperazine Self-Assembly Processes: Understanding the Molecular Events Involved in N-(Fumaroyl)diketopiperazine of L-Lys (FDKP) Interactions. *Mol. Pharmaceutics*, 2008. 5(2): p. 294-315), его подвергали реакции с 1,2-эпоксидодеканом с получением сКК-E12. Соединение (С) подвергали восстановительному аминированию или реакции присоединения по Михаэлю с додеканалем или додецилакрилатом с получением сКК-A12 и сКК-O12. Реакции между лизин-лизином и поли-L-лизином (молекулярная масса от 500 до 70000 г/моль) и альдегидами и акрилатами были аналогичны таковым с одиночными аминокислотами. Следующим шагом оценивали эффекты сайленсинга. Десять из 43 соединений показали приблизительно 50% сайленсинг при дозе 1 мг/кг. Показатель соответствия второго набора соединений составлял 23%, что более чем в 10 раз превышало эффективность первого набора веществ. Результаты позволяют предположить, что такой способ итеративного скрининга является эффективной стратегией для идентификации соединений-прототипов. Результаты, полученные на основании второго набора, также показали, что эпоксидные производные были активнее альдегидных и акрилатных производных (как, например, сКК-E12 по сравнению с сКК-A12 и сКК-O12). Вещества с наилучшим соответствием дополнительно тестировали при более низкой дозе, составляющей 0,1 мг/кг. Длина хвоста значительно влияла на сайленсинг, и длины хвоста в 12-14 атомов углерода оказались предпочтительными (сКК-E10, -E12, -E14 и -E16). сКК-E12 оказалось наиболее высокоактивным веществом, и было выбрано для дальнейшего исследования.

Исследование биораспределения.

Исследование биораспределения проводили с незащищенной Cy5.5-меченой siRNA и в составе с cKK-E12. Без учета вклада свободной siRNA в составе cKK-E12 через 1 ч более 80% частиц располагались в печени и большая часть остаточной siRNA выводилась не позднее 24 ч через почки (фиг. 2).

Влияние алипопротеинов на поглощение клеткой и сайленсинг генов В предыдущих исследованиях сообщалось, что аполипопротеин E (ApoE) способен улучшать поглощение клеткой и сайленсинг генов для определенного типа веществ. Akinc, A., et al., Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther.* 18(7): p. 1357-64. Для того чтобы протестировать влияние различных аполипопротеинов на поглощение клеткой и сайленсинг генов, а также изучить механизмы действия проводили эксперименты с cKK-E12 и 11 изоформами ApoA, ApoB, ApoC, ApoE и ApoH. Результаты на клетках Hela показали, что большинство аполипопротеинов влияло на жизнеспособность клеток, за исключением ApoB. ApoA, ApoC и ApoH не показали значительного влияния на сайленсинг в сравнении со свободным cKK-E12 (фиг. 3). Однако четыре различные изоформы ApoE значительно повышали сайленсинг люциферазы.

Активность cKK-E12, cKK-A12 и cKK-O12 сравнивали в случае добавления и без добавления apoE3 (apoE3 представляет собой преобладающую изоформу у людей; фиг. 4A). Без добавления ApoE3 cKK-A12 был активнее cKK-E12 и cKK-O12. Однако при добавлении ApoE3 влияние на сайленсинг располагалось в следующем порядке: cKK-E12 > cKK-A12 > cKK-O12, что хорошо согласовывалось с *in vivo* активностью.

Результаты позволяют предположить, что анализ на клетках при добавлении ApoE может служить практической и эффективной моделью для предварительного скрининга в отношении сайленсинга у гепатоцитов печени. Кроме того, поглощение клеткой cKK-E12, составленного с siRNA, меченной Alexa-Fluor 647, визуализировали с применением автоматизированной конфокальной микроскопии (фиг. 4B).

Другие варианты осуществления.

В пунктах формулы формы единственного числа могут означать один или несколько, если не указано обратное или из контекста не очевидно противоположное. Считается, что формула или описание, которые включают "или" между одним или несколькими членами группы, выполняется, если один, несколько или вся группа членов присутствуют в указанном продукте или способе, задействованы в них или иным образом относятся к ним, если не указано обратное или из контекста не очевидно противоположное. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых именно один член группы присутствует в указанном продукте или способе, задействован в них или иным образом относится к ним. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых несколько или все члены группы присутствуют в указанном продукте или способе, задействованы в них или иным образом относятся к ним.

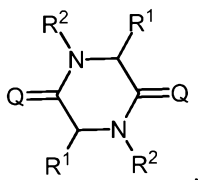
Более того, настоящее изобретение охватывает все вариации, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, частей и описательных выражений из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы вводится в другой пункт формулы. Например, любой пункт формулы, который зависит от другого пункта формулы, можно модифицировать таким образом, чтобы он включал одно или несколько ограничений, указанных в каком-либо другом пункте формулы, который является зависимым от того же основного пункта формулы. Если элементы представлены в качестве списков, например в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент(ы) может быть исключен из группы. Следует понимать, что, в целом, если упоминается, что настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения включают конкретные элементы и/или признаки, то определенные варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов и/или признаков. С целью упрощения, такие варианты осуществления не были специально изложены *in haec verba* в данном документе. Следует также отметить, предполагается, что выражения "содержащий" и "состоящий" являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или этапов. Если приведены диапазоны, их конечные точки включены. Кроме того, если не указано обратное или из контекста не очевидно противоположное, и как понятно специалисту в данной области техники, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах заявленных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, до десятых единицы нижней границы диапазона, если контекст явно не указывает обратное.

Настоящая заявка ссылается на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, статьи в журналах, книги, руководства и другие публикации, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если имеется противоречие между любой включенной ссылкой и настоящим описанием, описание должно иметь преимущественную силу. В дополнение, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который попадает в пределы известного уровня техники, может быть напрямую исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы. Поскольку подразумевается, что такие варианты осуществления известны специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если такое исключение не указано напрямую в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы, на

любом основании, независимо от того, относится ли он или не относится к существованию известного уровня техники. Специалисты в данной области техники будут понимать или способны выяснить с помощью всего лишь обычного проведения экспериментов многие эквиваленты специфических вариантов осуществления, описанных в данном документе. Объем представленных вариантов осуществления, описанных в данном документе, не подразумевает ограничения вышеизложенным описанием, но скорее является таковым, как изложено в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники будут понимать, что можно осуществлять различные изменения и модификации этого описания без отступления от существа и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

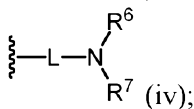
1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль;

где каждый Q представляет собой O;

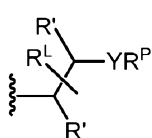
каждый R¹ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₁₀алкил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкенил, необязательно замещенный C₂₋₁₀алкинил или группу формулы (iv)



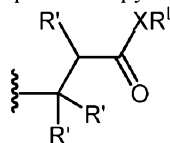
при условии, что по меньшей мере один R¹ представляет собой группу формулы (iv);

L представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀алкилен;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород или группу формулы (i) или (ii)



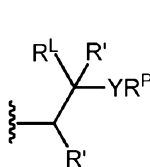
(i)



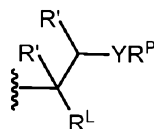
(ii)

при условии, что по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ представляет собой группу формулы (i) или (ii);

каждый R² представляет собой водород; где формула (i) представляет собой независимо формулу (i-a) или (i-b)



(i-a)



(i-b),

каждый R' независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₁₀алкил;

X представляет собой O, S, NR^X, где R^X представляет собой водород или защитную группу азота;

Y представляет собой O;

R^ᵖ представляет собой водород или защитную группу кислорода;

R^L представляет собой необязательно замещенный C₆₋₂₀алкил, необязательно замещенный C₆₋₂₀алкенил, необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкил, необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкинил или необязательно замещенный гетероC₆₋₂₀алкинил; причем

когда C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₁₋₁₀алкилен, C₆₋₂₀алкил, C₆₋₂₀алкенил, C₆₋₂₀алкинил, гетероC₆₋₂₀алкил, гетероC₆₋₂₀алкенил или гетероC₆₋₂₀алкинил замещен одним или более заместителем на атоме углерода, один или более заместителей на атоме углерода является независимо галогеном, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -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(=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, C₁₋₁₀алкилом, C₂₋₁₀алкенилом, C₂₋₁₀алкинилом, C₃₋₁₀карбоциклилом, 3-14-членным гетероциклилом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C₆₋₁₄арилом или 5-14-членным гетероарилом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где

каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; или два геминальных водорода на атоме углерода замещены группой $=O$, $=S$, $=NR^{bb}$;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен одним или более заместителем на атоме азота, один или более заместителей на атоме азота является независимо защитной группой азота $-OH$, $-OR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, C_{1-10} алкилом, C_{2-10} алкенилом, C_{2-10} алкинилом, C_{3-10} карбоциклом, 3-14-членным гетероциклом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арилом или 5-14-членным гетероарилом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен заместителем на атоме кислорода, заместитель на атоме кислорода является защитной группой кислорода; и

когда гетеро C_{6-20} алкил, гетеро C_{6-20} алкенил или гетеро C_{6-20} алкинил замещен заместителем на атоме серы, заместитель на атоме серы является защитной группой серы, где каждая из защитных групп серы является независимо $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ или $-P(=O)(NR^{bb})_2$; причем

каждый R^{aa} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, или две R^{aa} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{bb} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{cc} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-14} арил или 5-14-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{cc} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый R^{dd} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-N(R^{ff})_2$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами, или два геминальных R^{dd} заместителя соединены, образуя $=O$;

каждый R^{ee} независимо представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами;

каждый R^{ff} независимо представляет собой водород, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или две R^{ff} группы связаны, образуя 3-14-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами; и

каждый R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SH$, $-SC_{1-10}алкил$, $-SS(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-10}алкил)$, $-OC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-OCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-N(C_{1-10}алкил)C(=O)(C_{1-10}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)N(C_{1-10}алкил)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-10}алкил)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2N(C_{1-10}алкил)_2$, $-SO_2NH(C_{1-10}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-10}алкил$, $-SO_2OC_{1-10}алкил$, $-OSO_2C_{1-6}алкил$, $-SOC_{1-6}алкил$, $-Si(C_{1-10}алкил)_3$, $C_{1-10}алкил$, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гете-

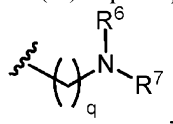
роатов, выбранных из кислорода, серы и азота, 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатов, выбранных из кислорода, серы и азота; или два геминальных R^{gg} заместителя связаны, образуя =O;

каждая защитная группа азота независимо выбрана из группы, состоящей из -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, C₁₋₁₀алкил, аралкил, гетероалкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₃₋₁₀карбоцикллил, 3-14-членный гетероцикллил, C₆₋₁₄арил или 5-14-членные гетероарильные группы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, алкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами; и

каждая защитная группа кислорода независимо выбрана из группы, состоящей из $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$ и $-Si(R^{aa})_3$.

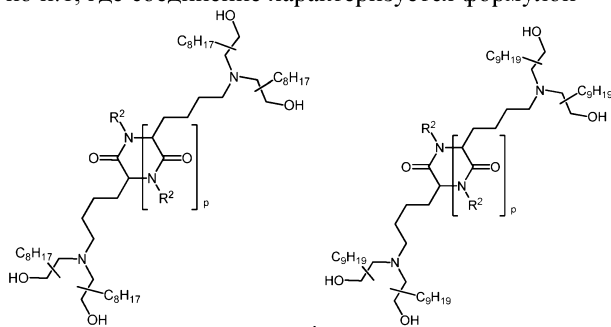
2. Соединение по п.1, где каждый R^1 представляет собой группу формулы (iv).

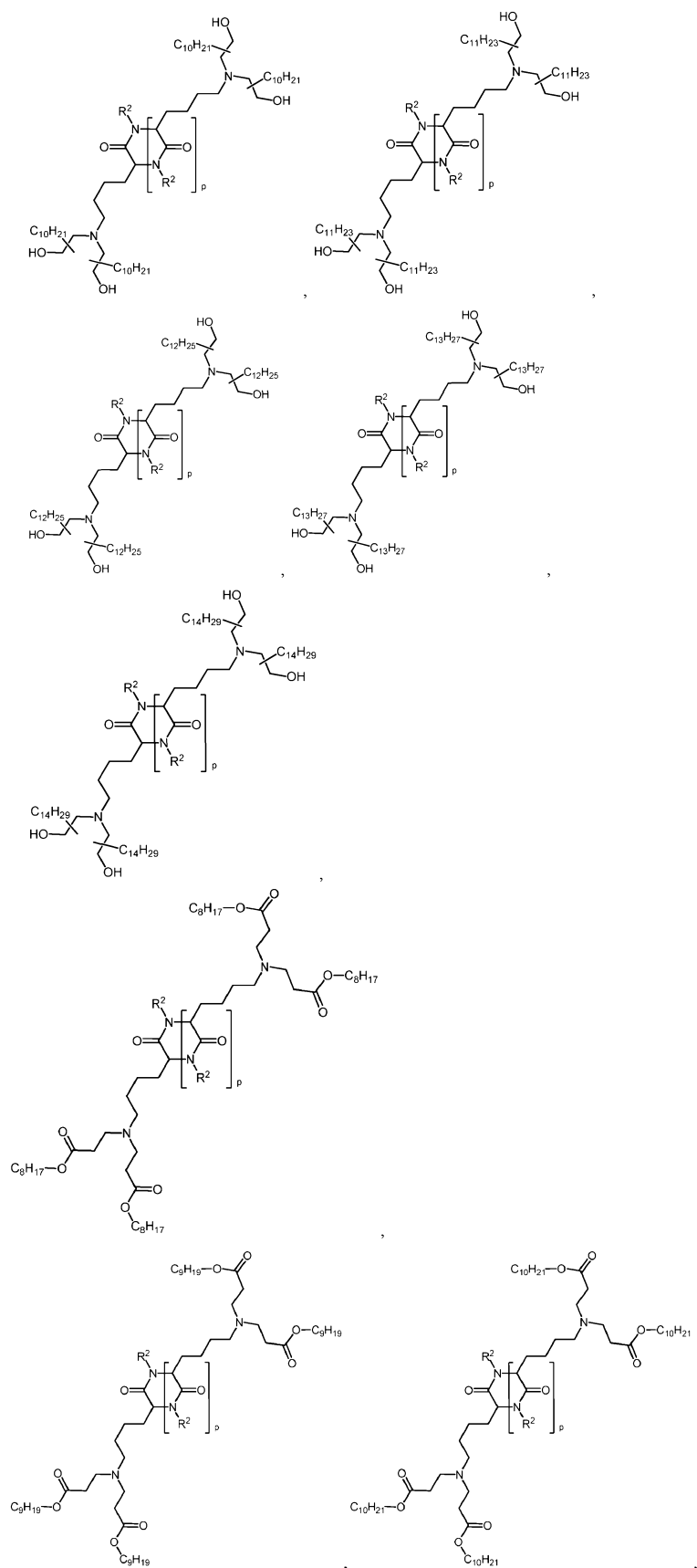
3. Соединение по п.1, где группа формулы (iv) характеризуется формулой



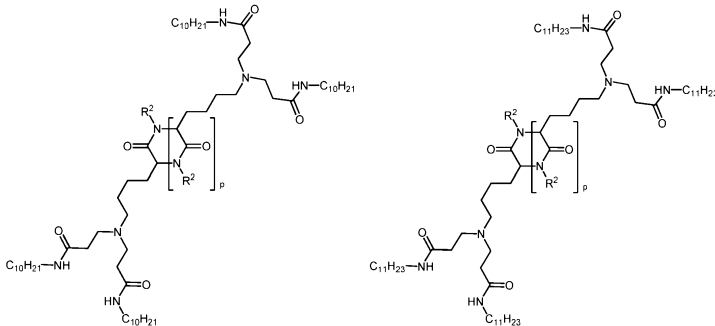
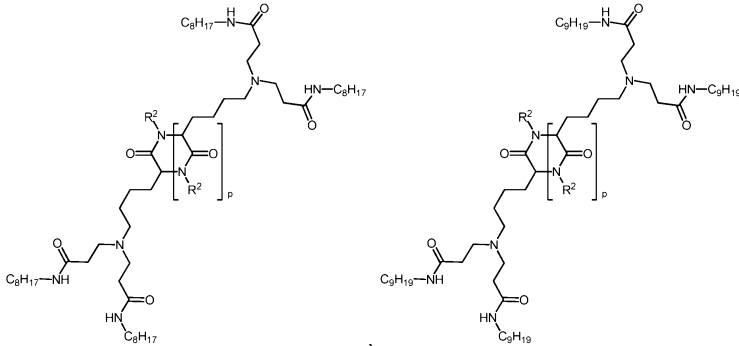
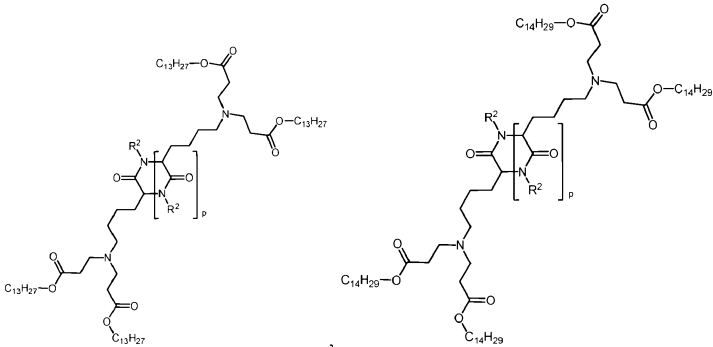
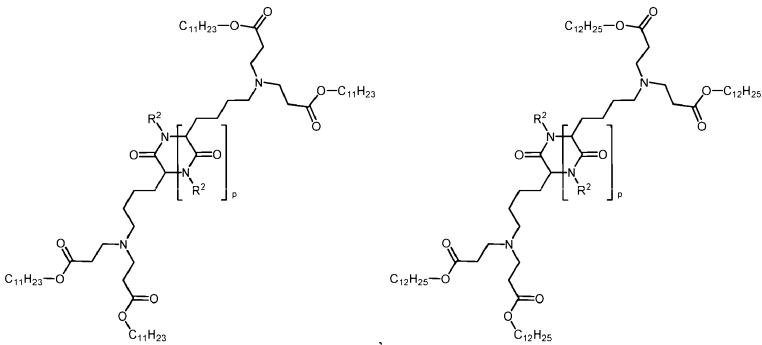
где q представляет собой целое число от 1 до 10 включительно.

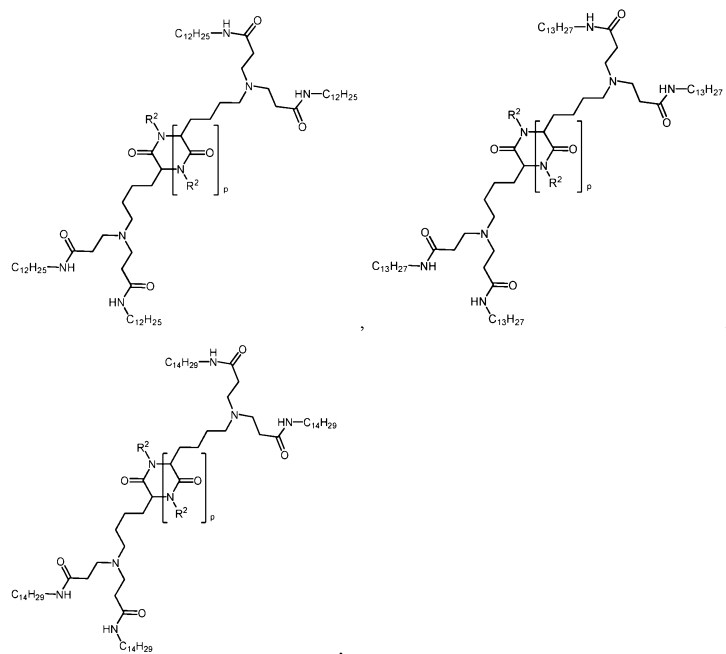
4. Соединение по п.1, где соединение характеризуется формулой





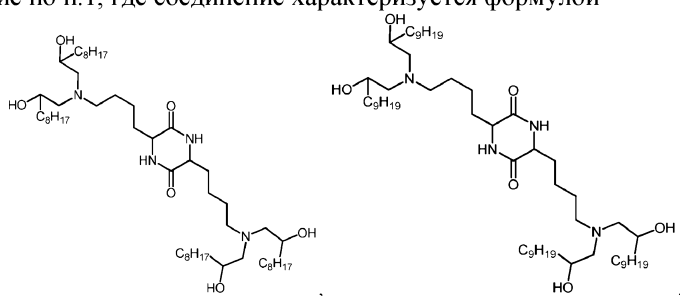
032088

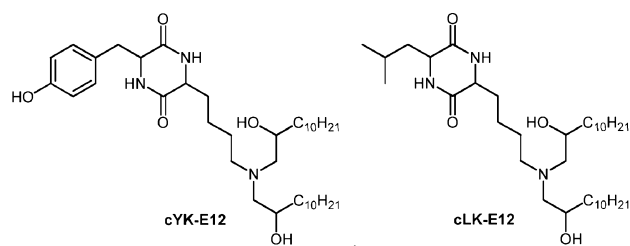
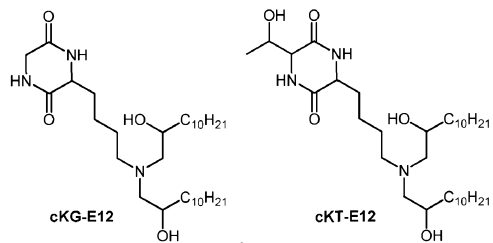
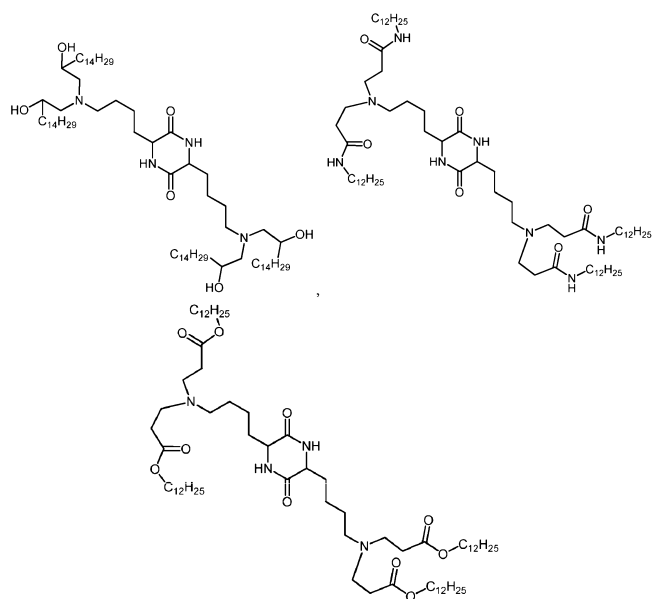
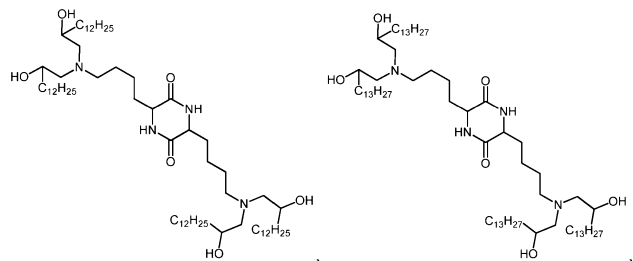
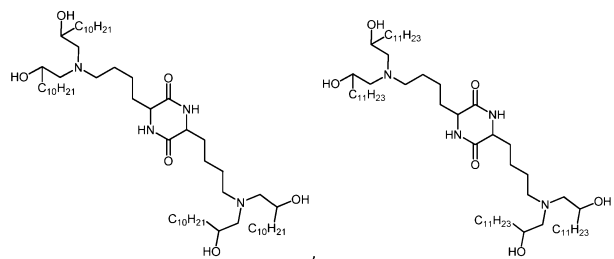


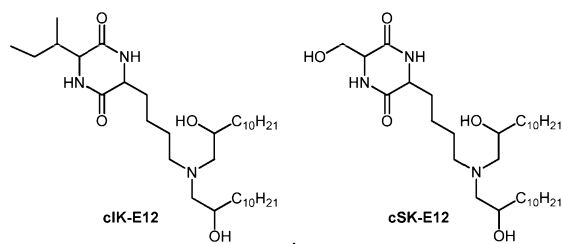
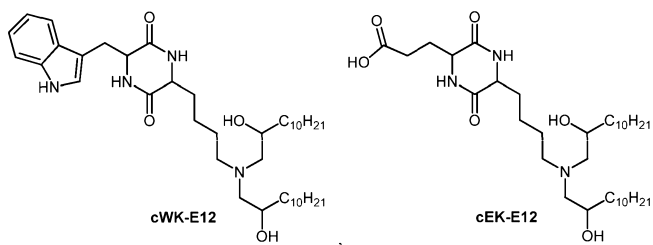
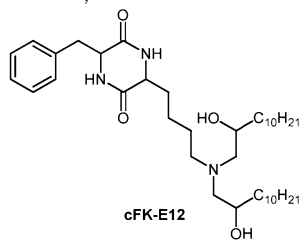
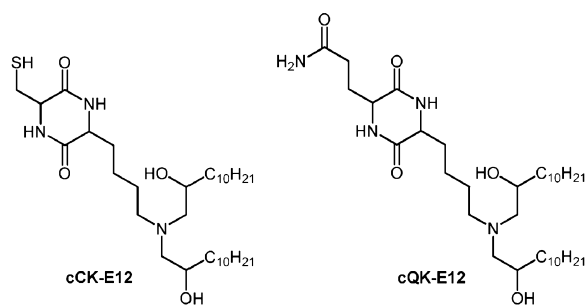
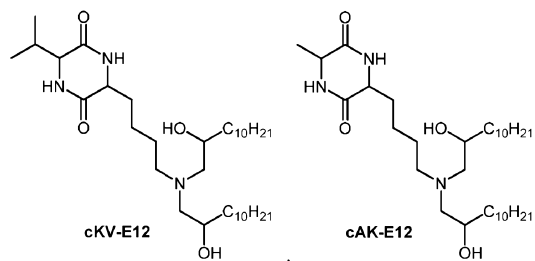
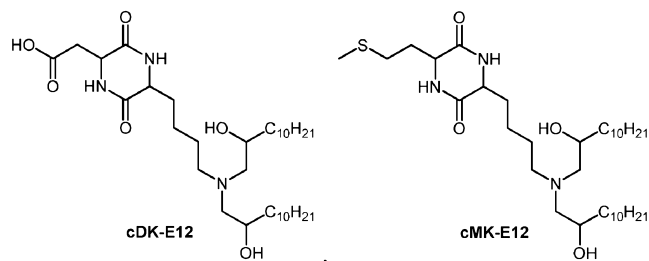


или его фармацевтически приемлемая соль, причем p является 1.

5. Соединение по п.1, где соединение характеризуется формулой

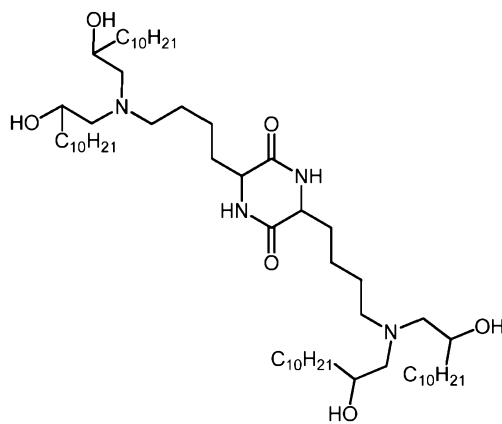






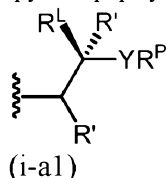
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, которое характеризуется формулой

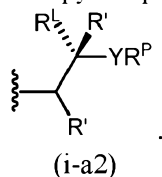


или его фармацевтически приемлемая соль.

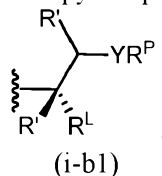
7. Соединение по любому из пп. 1-3, где группа формулы (i) является группой формулы (i-a1)



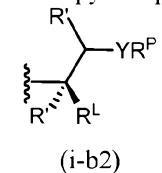
8. Соединение по любому из пп. 1-3, причем группа формулы (i) является группой формулы (i-a2)



9. Соединение по любому из пп. 1-3, причем группа формулы (i) является группой формулы (i-b1)

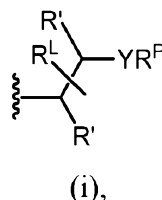


10. Соединение по любому из пп. 1-3, причем группа формулы (i) является группой формулы (i-b2)



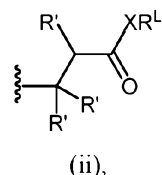
11. Соединение по любому из пп. 1-3 и 7-10, где R^L необязательно замещен C_{6-20} алкилом.

12. Соединение по любому из пп. 1-3 и 7-11, где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или группу формулы (i)



при условии, что по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой группу формулы (i).

13. Соединение по любому из пп. 1-3 и 7-11, где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или группу формулы (ii)



при условии, что по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой группу формулы (ii).

14. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является фармацевтической композицией и средство представляет собой нуклеиновую кислоту или полинуклеотид.

15. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является косметической композицией и средство представляет собой нуклеиновую кислоту или полинуклеотид.

16. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является пищевой композицией и средство представляет собой нуклеиновую кислоту или полинуклеотид.

17. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является фармацевтической композицией и средство представляет собой пептид или белок.

18. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является косметической композицией и средство представляет собой пептид или белок.

19. Композиция для доставки средства, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, средство и вспомогательное вещество, причем композиция является пищевой композицией и средство представляет собой пептид или белок.

20. Композиция по любому из пп.14-16, отличающаяся тем, что средство представляет собой полинуклеотид и полинуклеотид представляет собой ДНК или РНК.

21. Композиция по п.20, отличающаяся тем, что полинуклеотид представляет собой РНК и РНК представляет собой dsRNA, siRNA, shRNA, miRNA или антисмысловую РНК.

22. Композиция по любому из пп.14-16, отличающаяся тем, что агент является полинуклеотидом и полинуклеотид кодирует белок или пептид.

23. Композиция по любому из пп.14-22, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает холестерин.

24. Композиция по любому из пп.14-22, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает ПЭГилированный липид.

25. Композиция по любому из пп.14-22, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает фосфолипид.

26. Композиция по любому из пп.14-22, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает аполипопротеин.

27. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.14, 17 и 20-26 для лечения заболевания, нарушения или состояния, которыми страдает субъект, причем заболевание, нарушение или состояние выбраны из группы, состоящей из пролиферативных нарушений, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений, болезненных состояний, заболеваний печени и семейных амилоидных невропатий.

28. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.14, 17 и 20-26 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, которыми страдает субъект, причем заболевание, нарушение или состояние выбраны из группы, состоящей из пролиферативных нарушений, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений, болезненных состояний, заболеваний печени и семейных амилоидных невропатий.

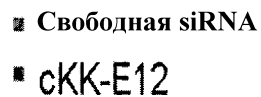
29. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, нарушения или состояния, которыми страдает субъект, причем заболевание, нарушение или состояние выбраны из группы, состоящей из пролиферативных нарушений, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений, болезненных состояний, заболеваний печени и семейных амилоидных невропатий.

30. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, которыми страдает субъект, причем заболевание, нарушение или состояние выбраны из группы, состоящей из пролиферативных нарушений, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений, болезненных состояний, заболеваний печени и семейных амилоидных невропатий.

31. Применение композиции по любому из пп.14-16 и 20-26 для доставки полинуклеотида в клетку.

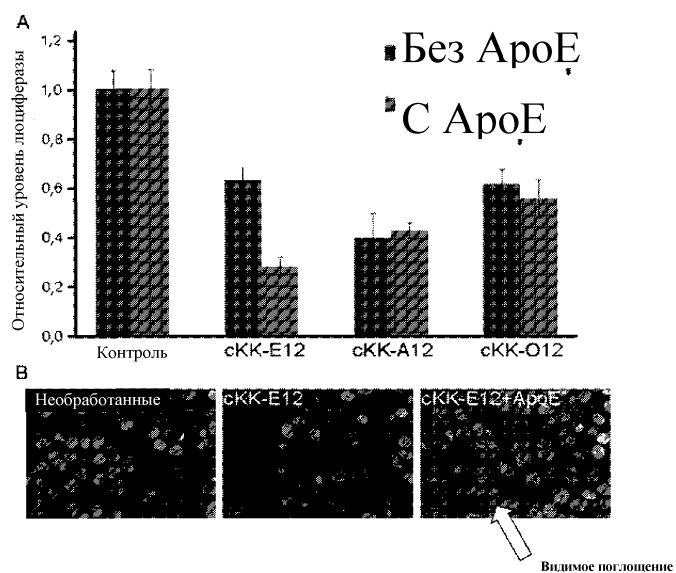
32. Применение по п.31, отличающееся тем, что полинуклеотид представляет собой РНК, и при доставке РНК в клетку РНК способна препятствовать экспрессии определенного гена в клетке.

33. Применение по п.31, отличающееся тем, что полинуклеотид кодирует белок или пептид.



Фиг. 2





Фиг. 4

