

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019139817, 10.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.05.2017 US 62/504,366;  
18.05.2017 US 62/508,355

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2021 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.12.2019(86) Заявка РСТ:  
US 2018/032167 (10.05.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/209155 (15.11.2018)Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,  
Строкова Ольга Владимировна(71) Заявитель(и):  
ГРЕЙБУГ ВИЖН, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ЯН, Мин (US),  
КЛИЛЭНД, Джеффри, Л. (US),  
ЮЙ, Юнь (US),  
ЮЙ, Вэйлин (US),  
КЭЙС, Джошуа (US)(54) МИКРОЧАСТИЦЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И ИХ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

## (57) Формула изобретения

1. Твердая агрегирующая микрочастица, содержащая пролекарство терапевтически активного соединения, инкапсулированное по меньшей мере в один биоразлагаемый полимер и по меньшей мере один гидрофобный полимер, ковалентно связанный с гидрофильным полимером, причем микрочастица имеет средний диаметр от 10 мкм до 60 мкм и поверхностно-активное вещество поверхности и:

(i) имеет модифицированную поверхность, которая была обработана в мягких условиях при температуре менее чем приблизительно 18°C для удаления поверхностно-активного вещества поверхности;

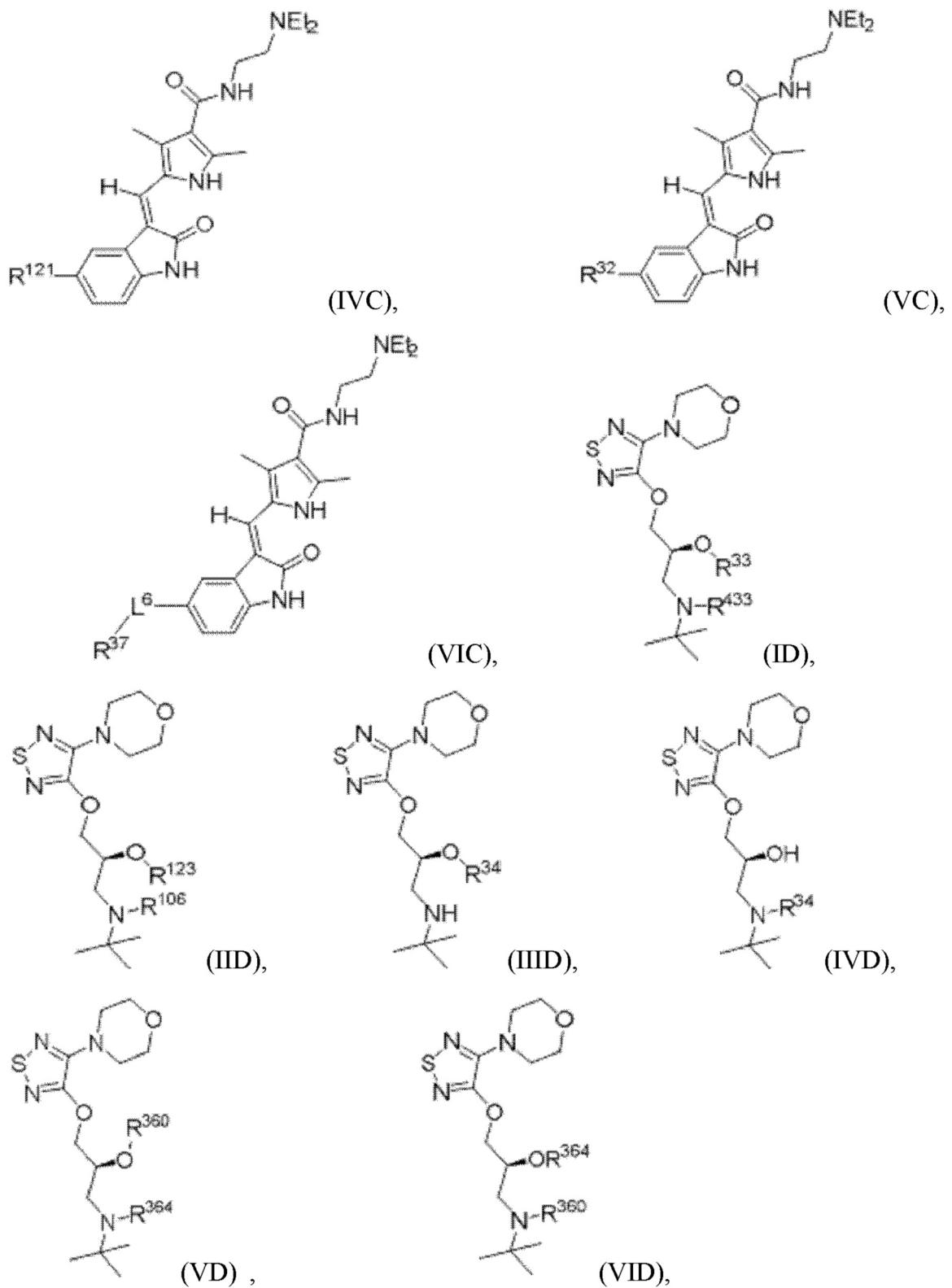
(ii) способна агрегировать *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм *in vivo*, способной к замедленной доставке лекарственного средства *in vivo* в течение по меньшей мере трех месяцев; а также

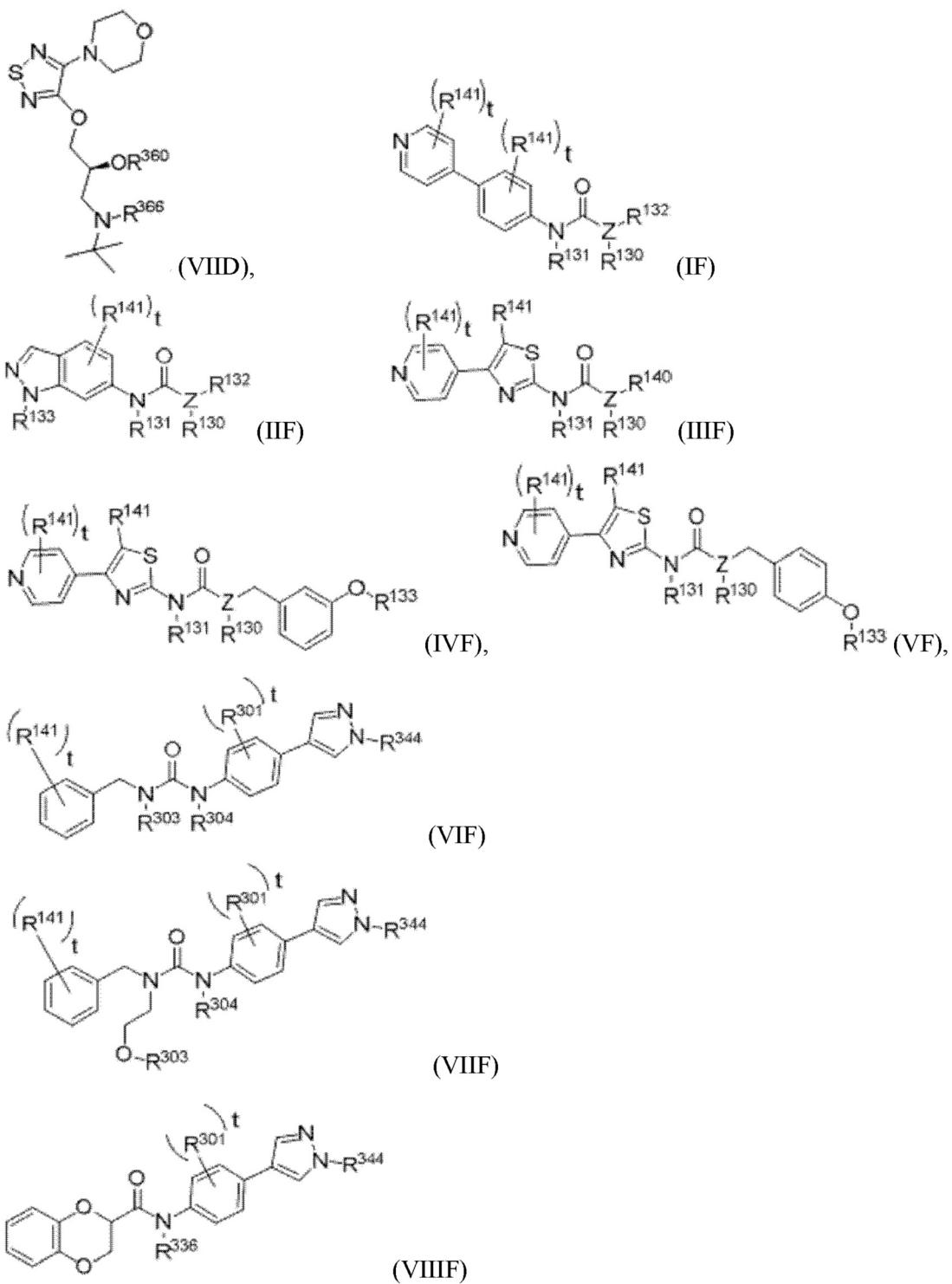
(iii) причем пролекарство выбрано из формулы:

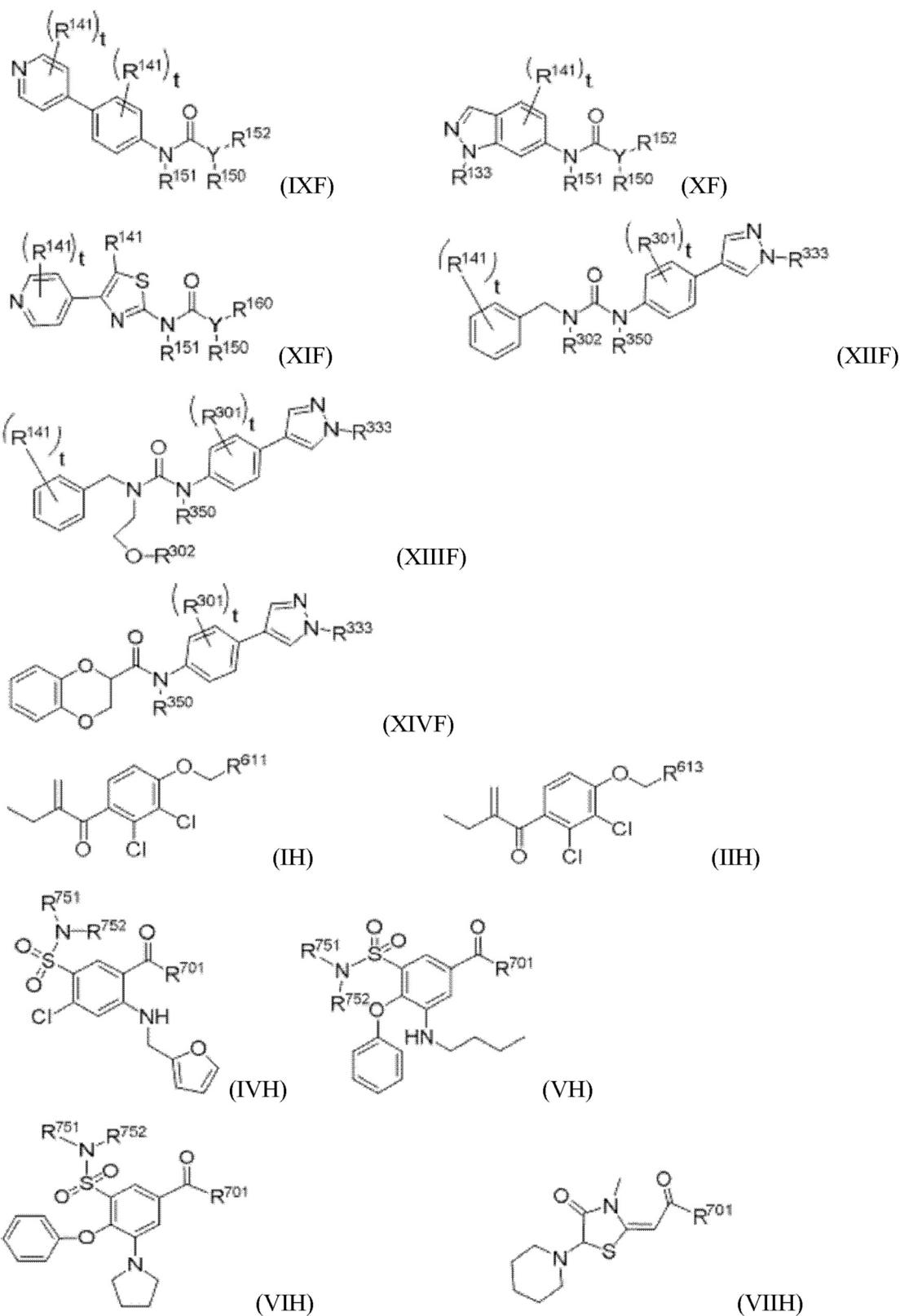
A  
2019139817A

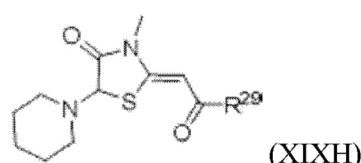
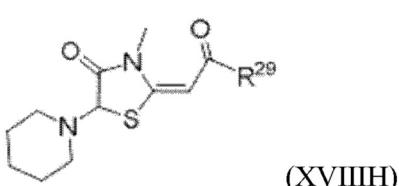
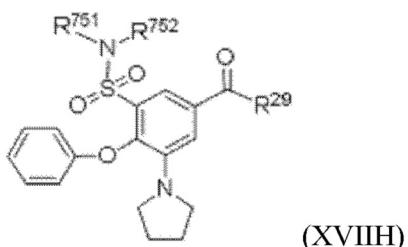
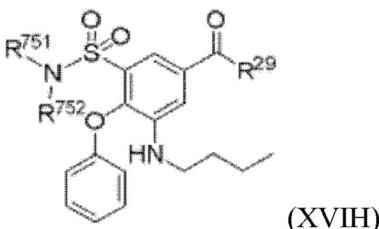
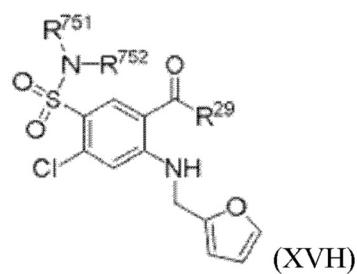
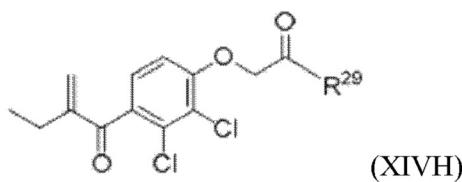
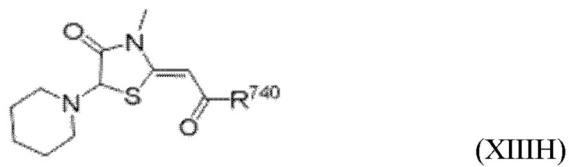
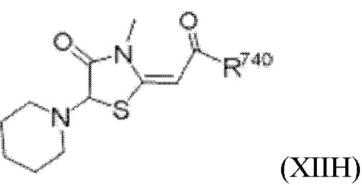
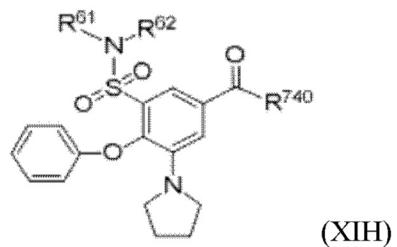
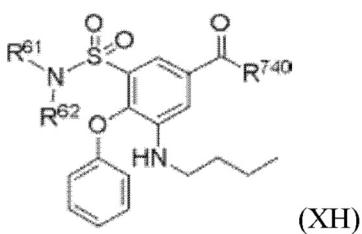
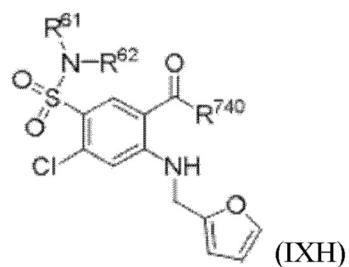
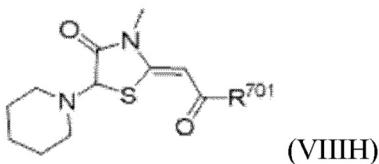
RU 2019139817 A











или его фармацевтически приемлемой соли,  
где

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> выбраны из -C(O)R<sup>4</sup>, C(O)A и водорода;

R<sup>4</sup> выбран из:

(i) -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>алкилR<sup>5</sup>, -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>алкенилR<sup>5</sup>, -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>-алкинилR<sup>5</sup>,

-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>-алкенилалкинилR<sup>5</sup>, -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>алкил, -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>алкенил, -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>-алкинил и -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>алкенилалкинил; и

(ii) ненасыщенная жирная кислота, выбранная из -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, стеаридоновой кислоты, у-линовеновой кислоты, арахидоновой кислоты,

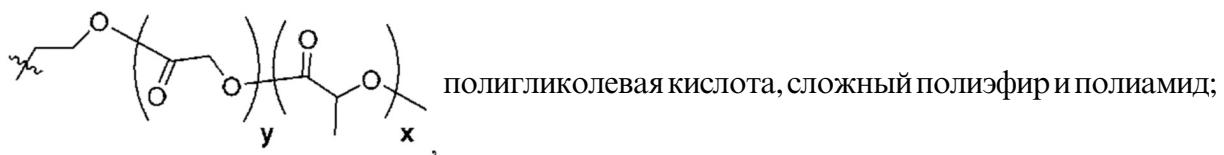
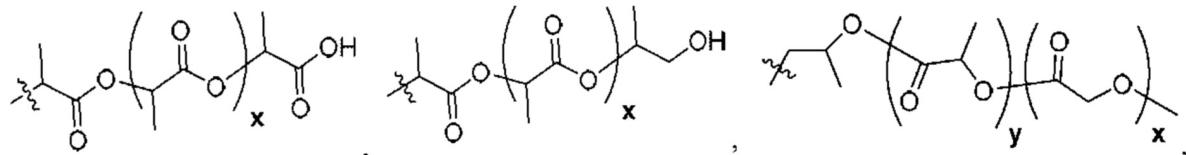
докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

$R^5$  выбран из галогена, гидроксила, циано, меркапто, амино, алкила, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси,  $-S(O)_2$ -алкила,  $-S(O)$ -алкила,  $-P(O)(O\text{алкил})_2$ ,  $B(OH)_2$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-COO\text{алкила}$  и  $-CONH_2$ ;

$R^6$  выбран из:

(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная

кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот,



полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полiamид;

(ii)  $-C_{10}-C_{30}$ -алкил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкил,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил и  $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил;

(iii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из

$-(CH_2)_8(CH_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_3(CH_2CH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_4(CH_2CH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_8(CH_2CH_2)_3CH_3$ , стеаридоновой кислоты, у-линовеновой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты; и

(iv) алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арилалкил и гетероарилалкил;

$R^7$  и  $R^8$  независимо выбраны из  $-C(O)R^4$ ,  $-C(O)A$ , водорода и  $R^{50}$ ;

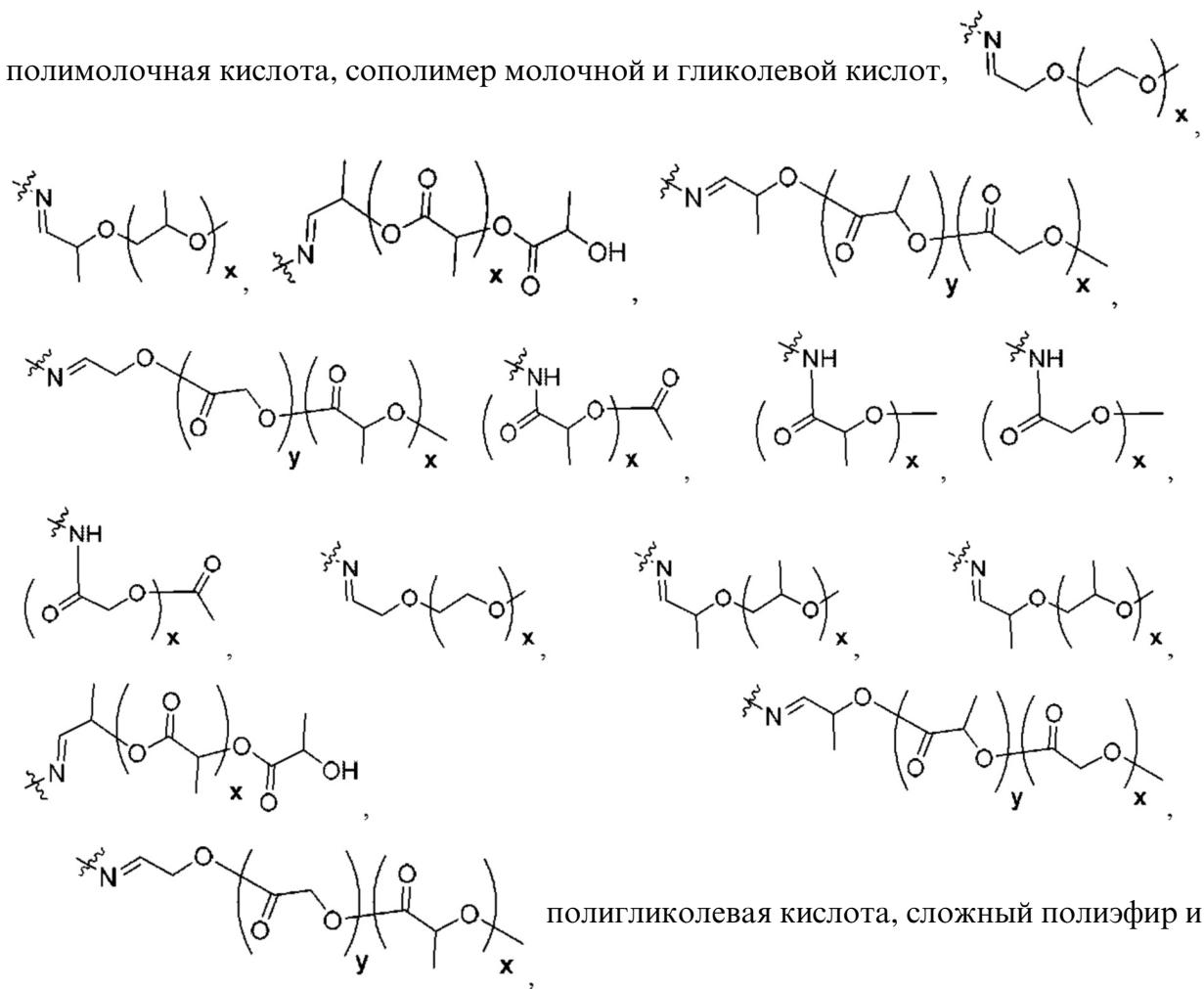
$R^{10}$  выбран из:

(i)  $N=C_4-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-N=C_4-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,  $-N=C_4-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-N=C_1-C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-N=C_4-C_{30}$ алкенил,  $-N=C_4-C_{30}$ алкинил,  $-N=C_4-C_{30}$ алкенилалкинил,  $-N=C_1-C_{30}$ алкил,  $-N=CH-C_3-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-N=CH-C_3-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,  $-N=CH-C_3-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-N=C_1-C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-N=CH-C_3-C_{30}$ алкенилалкинил,  $-N=C_1-C_{30}$ алкил,  $-NHC_3-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-NH-C_3-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-NHC_3-C_{30}$ алкенил $R^{16}$ ,  $-NH-C_3-C_{30}$ алкинил $R^{16}$ ,  $-NH-C_5-C_{30}$ алкенилалкинил $R^{16}$  и  $-NHC_0-C_{30}$ алкил $R^{16}$ ;

(ii) имин-, амин- или амид-связанная ненасыщенная жирная кислота, выбранная из

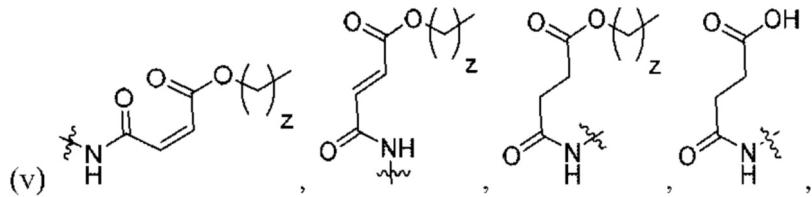
$-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{NHC(O)(CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)(CH}_2)_2(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{NHC(O)(CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7(\text{CHCHCH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)(CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ , стеаридоновой кислоты,  
 у-линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты,  
 пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой  
 кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой  
 кислоты и мидовой кислоты;

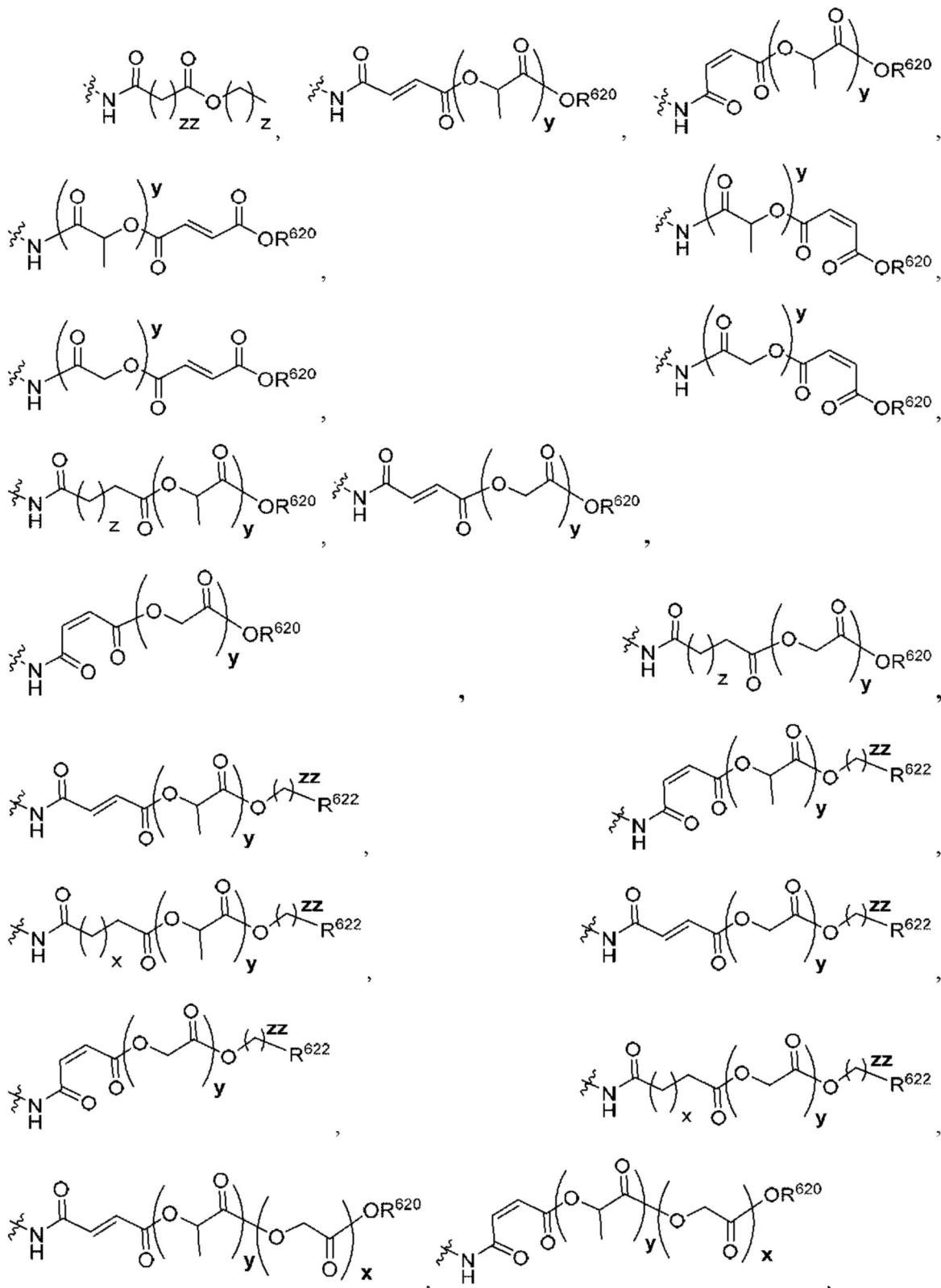
(iii) имин-, амин- или амид-связанный полипропиленгликоль, полипропиленоксид,

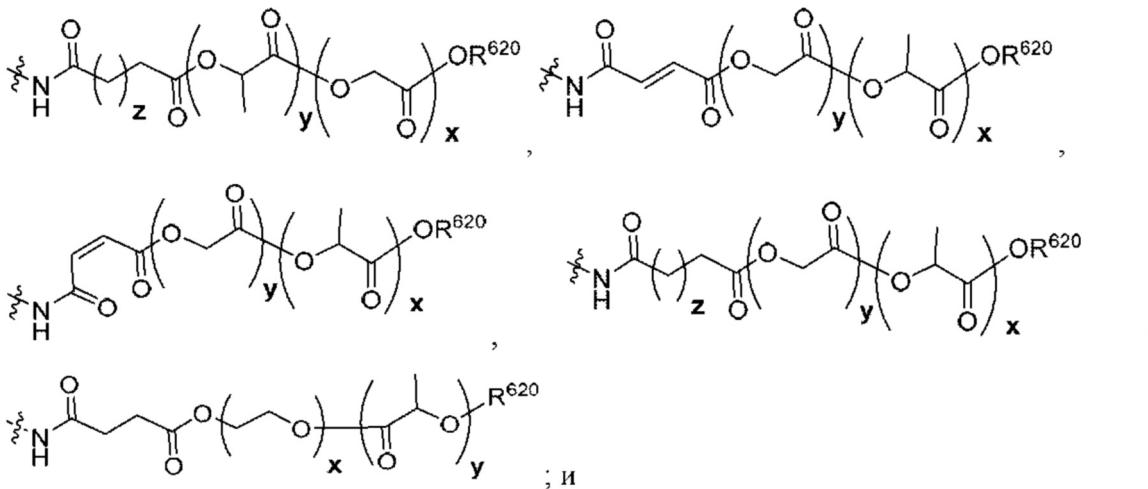


полиамид; (iv)  $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{алкил}$ ,  $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{алкенил}$ ,  $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{алкинил}$ ,  $-\text{NHC(O)(C}_{1-20}\text{алкил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  на алкильной цепи,  $-\text{NHC(O)(C}_{1-20}\text{алкенил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  на алкенильной цепи,  $-\text{NHC(O)(C}_{1-20}\text{алкинил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  на алкинильной цепи,  $-\text{NH}$  (молочная кислота) $_{2-20}\text{C(O)C}_{1-20}\text{алкил}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная кислота) $_{2-10}\text{C(O)C}_{1-20}\text{алкил}$ ,  $-\text{NH}$  (молочная кислота) $_{4-20}\text{C(O)C}_{1-20}\text{алкил}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная кислота) $_{2-20}\text{C(O)C}_{1-10}\text{алкил}$ ,  $-\text{NH}$  (молочная кислота) $_{2-20}\text{C(O)C}_{4-10}\text{алкил}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная кислота) $_{2-20}\text{C(O)OH}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная кислота) $_{2-10}\text{C(O)OH}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная кислота) $_{4-20}\text{C(O)OH}$ ,  $-\text{NH}$ (молочная

кислота)<sub>2-10</sub>C(O)OH, -NH(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)OH, -NH(лактид-ко-гликолид)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-20</sub>алкил, -NH(лактид-ко-гликолид)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-20</sub>алкил, -NH(лактид-ко-гликолид)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>-алкил, -NH(лактид-ко-гликолид)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>4-20</sub>алкил, -NH(гликолевая кислота)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -NH(гликолевая кислота)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -NH(молочная кислота)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, NH(молочная кислота)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -NH(молочная кислота)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил и -NH(молочная кислота)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил;







(vi)  $\text{NH}_2$ , где  $\text{R}^{15}$  представляет собой  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{15}$  выбран из  $\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{17}$ ;

$\text{R}^{16}$  выбран из:

(i)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_{30}\text{алкилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_{30}\text{алкенилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_{30}\text{алкинилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_{30}\text{алкенилалкинилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_{30}\text{алкинилалкинил}$ ;

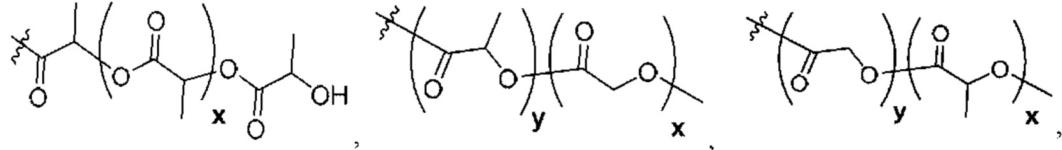
(ii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из

$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$

$(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_7(\text{CHCHCH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $\gamma$ -линоленовой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паулиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты; а также

(iii) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная

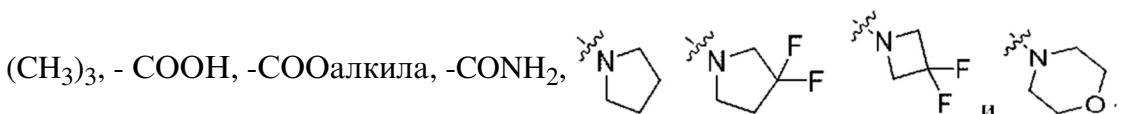
кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот,



полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полiamид;

$\text{R}^{17}$  выбран из  $\text{H}$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{A}$ ;

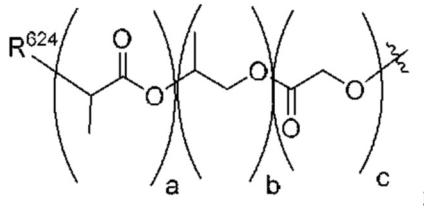
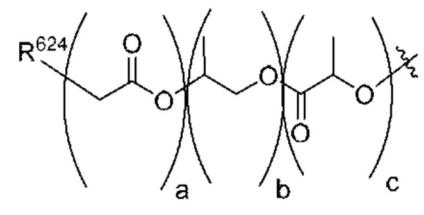
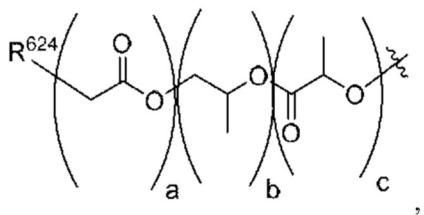
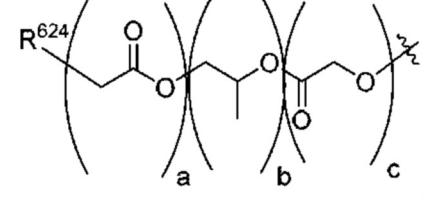
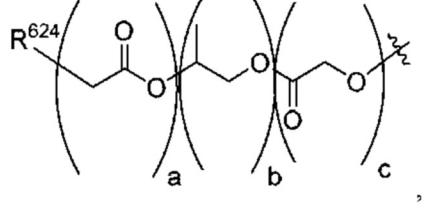
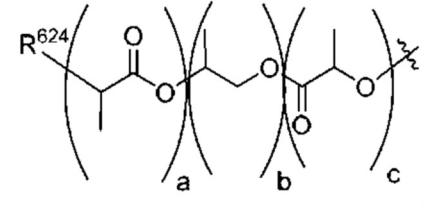
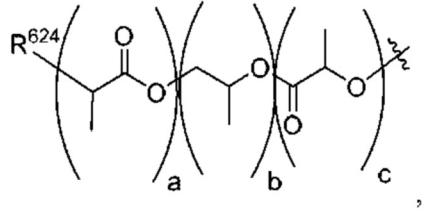
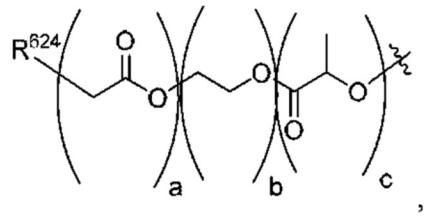
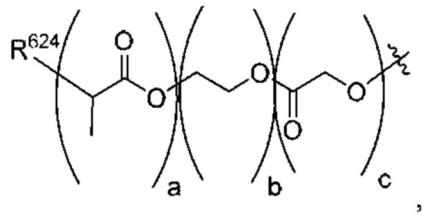
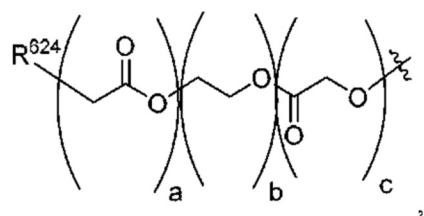
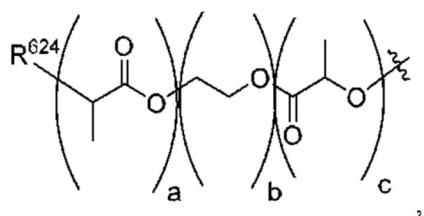
$\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$  и  $\text{R}^{25}$  независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, циано, меркапто, нитро, амино, арила, алкила, алкокси, алкенила, алкинилциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{алкила}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{Oалкил})_2$ ,  $\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{Si}(\text{R})_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOалкила}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,



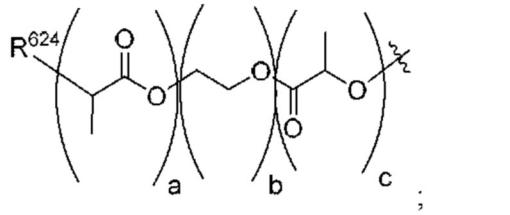
$\text{R}^{26}$  выбран из  $\text{H}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{A}$ ,  $-\text{C}_0\text{-C}_{10}\text{-алкилR}^5$ ,  $-\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-алкенилR}^5$ ,  $-\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-алкинилR}^5$ ,

-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила и -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила;

R<sup>29</sup> выбран из:

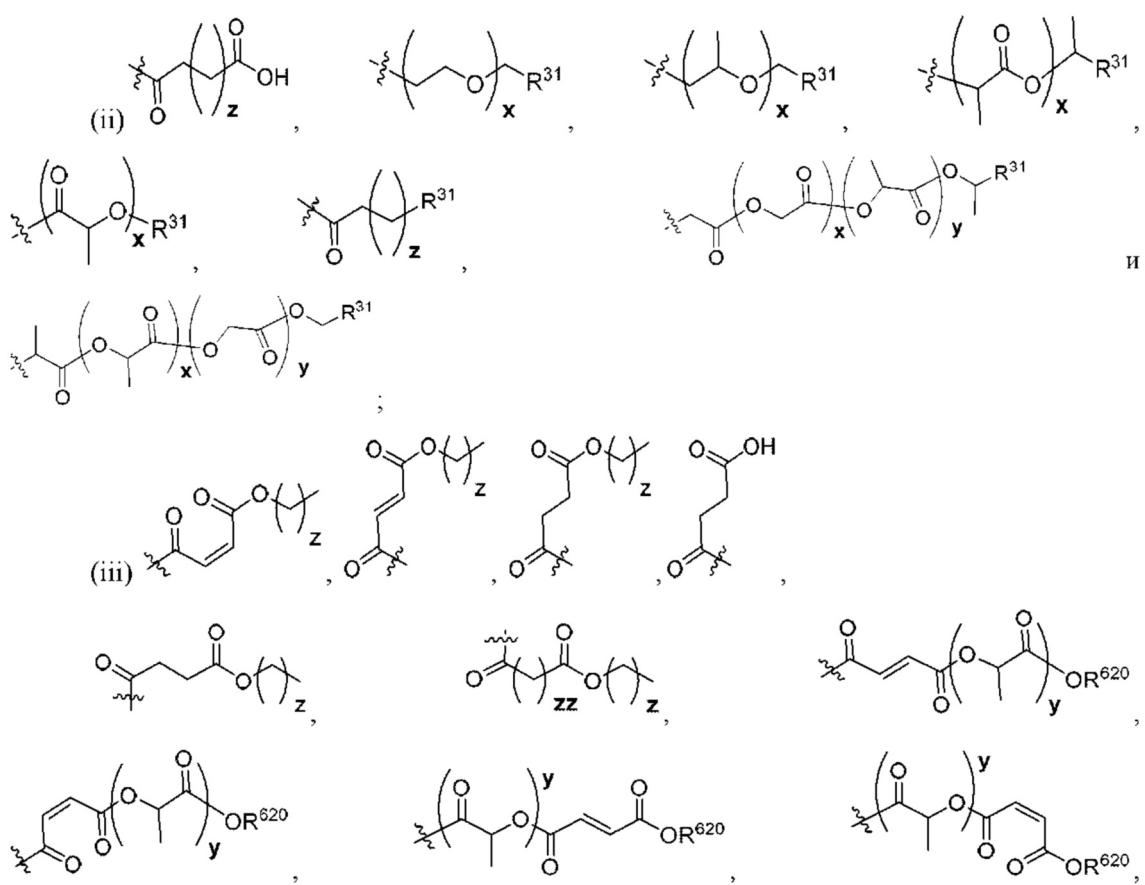


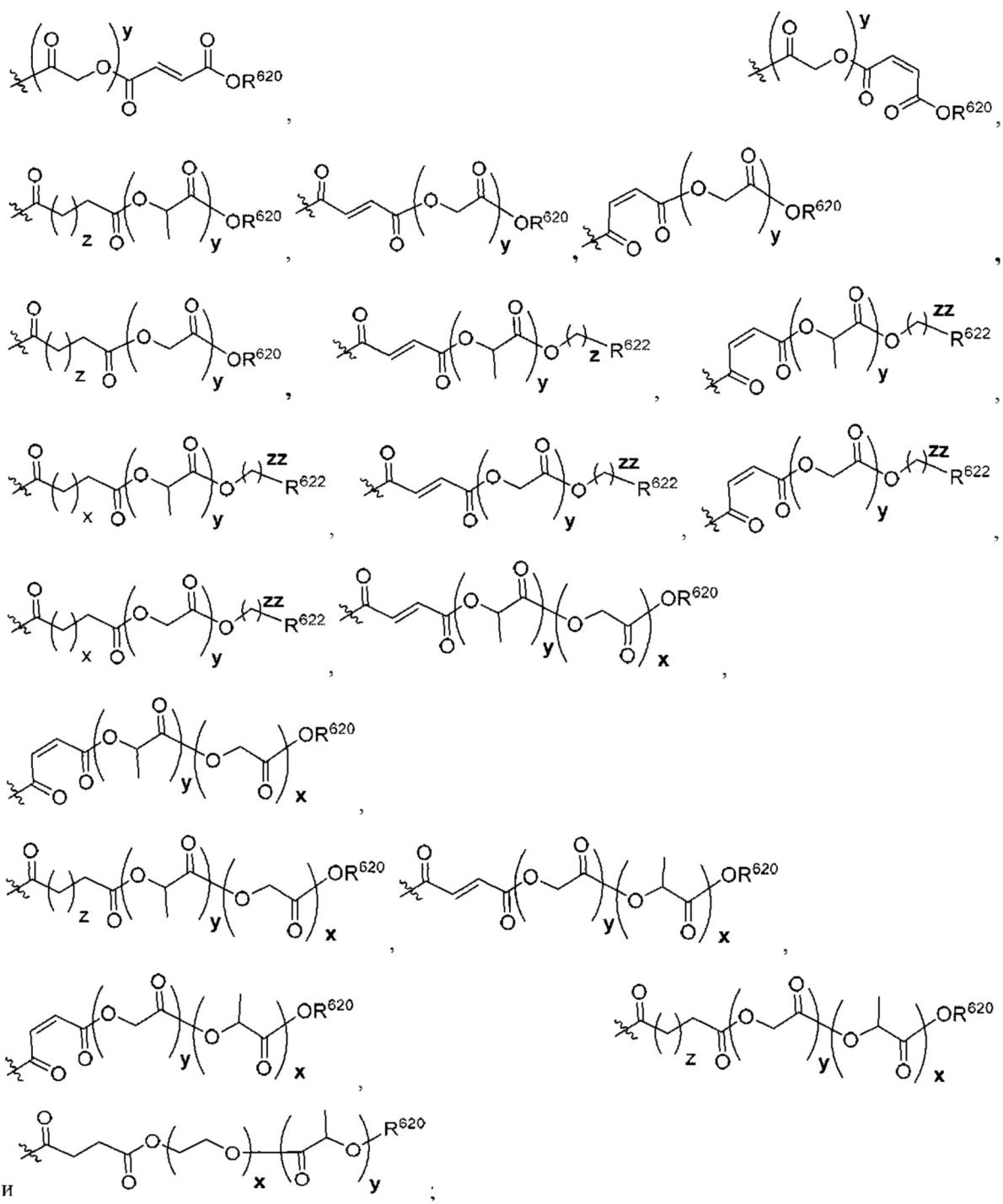
и



R<sup>30</sup> выбран из:

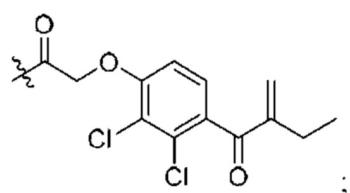
(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полiamид;





$R^{31}$  представляет собой водород, A, -COOH, -C(O)A, алкил, алcoxи, алкенил, алкинилциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклик, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилокси, гидрокси или полиэтиленгликоль; и

$R^{31a}$  представляет собой водород,  $-C(O)alkyl$ , арил, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклик, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, полиэтиленгликоль, стеароил или

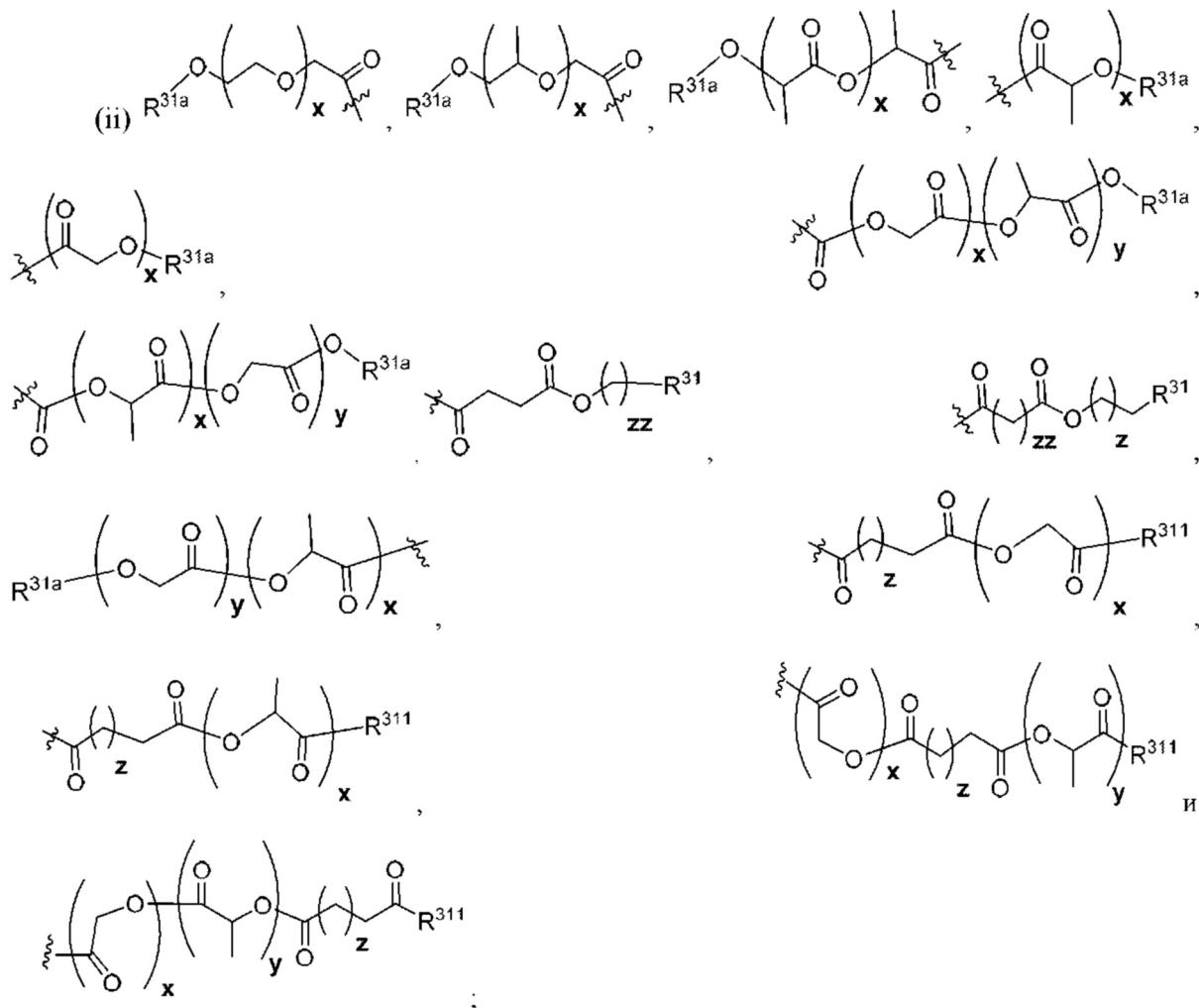


$R^{31b}$  представляет собой водород, арил, алкил, циклоалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклик, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил или полиэтиленгликоль;

$R^{32}$  выбран из  $R^{35}$ ,  $R^{121}$ , алкила, алкилокси, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, полигликолевой кислоты, сложного полиэфира и полиамида, где каждый  $R^{32}$ , отличный от  $R^{35}$  и  $R^{121}$ , замещен по меньшей мере одним  $L^4-R^{121}$ ;

$R^{33}$  выбран из:

(i) связанный с карбонильной группой полиэтиленгликоль, связанный с карбонильной группой полипропиленгликоль, связанный с карбонильной группой полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликоловая кислота, полиэфир и полиамид;



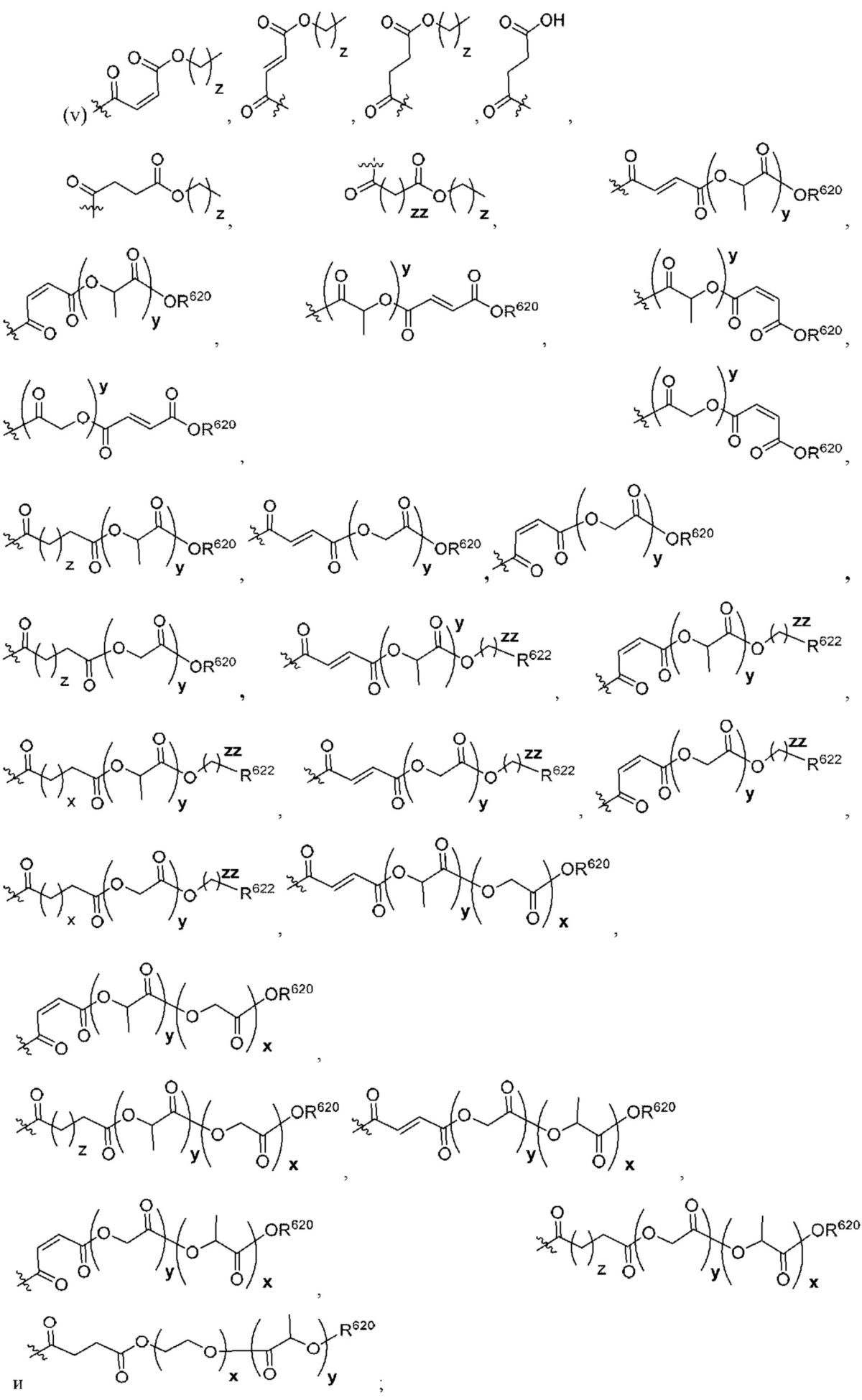
(iii)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{17-30}\text{алкил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{10-30}\text{алкенил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{10-30}\text{алкинил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{10-30}\text{алкил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  в алкильной цепи,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{10-30}\text{алкенил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  в алкенильной цепи и  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{10-30}\text{алкинил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  в алкинильной цепи;

(iv) -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>-алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)OH, -(молочная

кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)OH, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, (гликолевая кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(гликолевая кислота)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>-алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил и -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил;

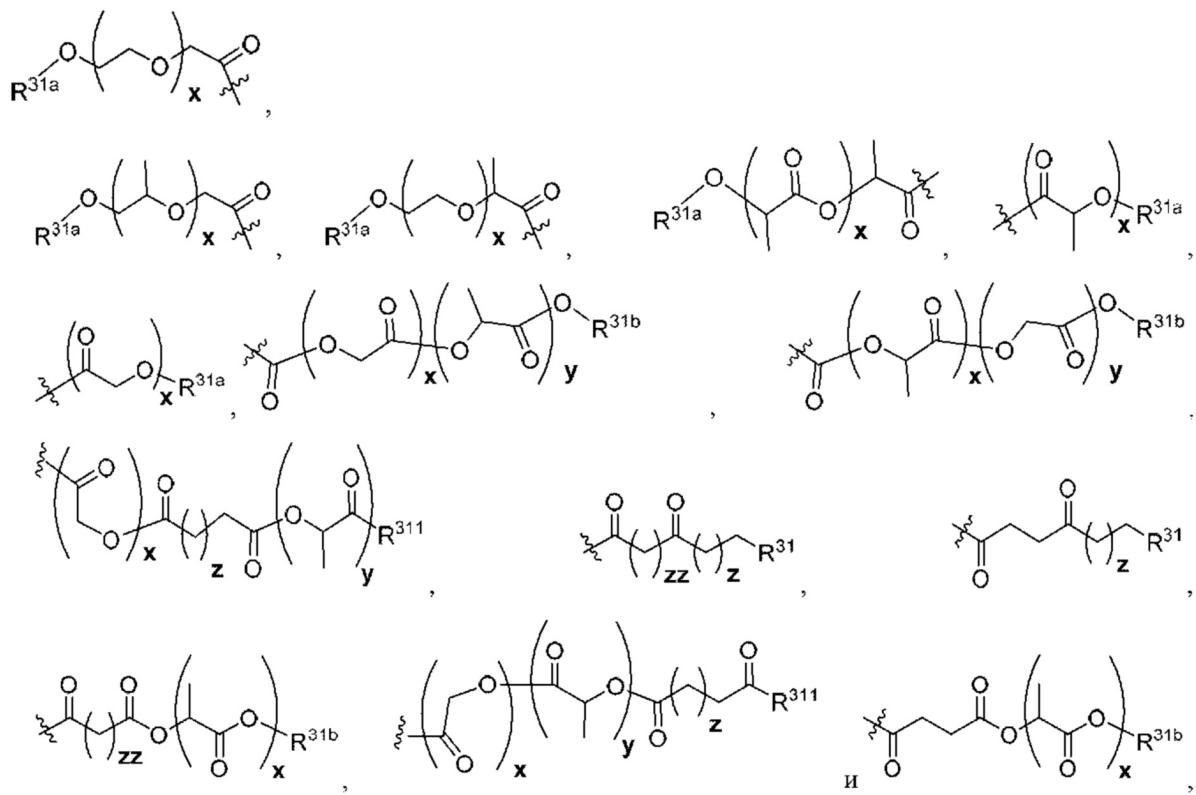
(v) -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкили -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил; и

RU 2019139817 A



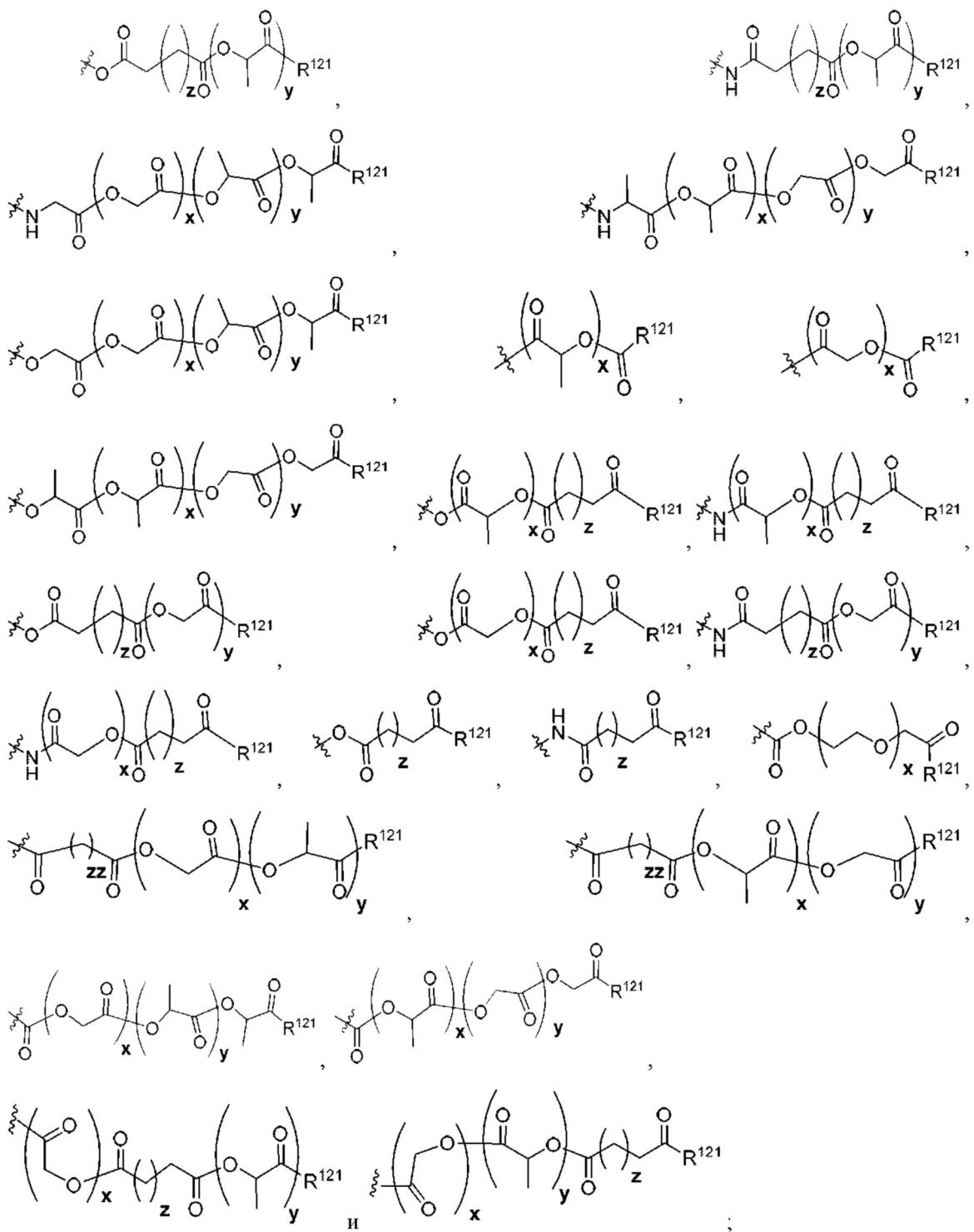
RU 2019139817 A

$R^{34}$  выбран из  $R^{381}$ , связанного с карбонильной группой полиэтиленгликоля, связанного с карбонильной группой полипропиленгликоля, связанного с карбонильной группой полипропиленоксида, полимолочной кислоты и сополимера молочной и гликоловой кислот, полигликоловой кислоты, сложного полиэфира, полиамида,



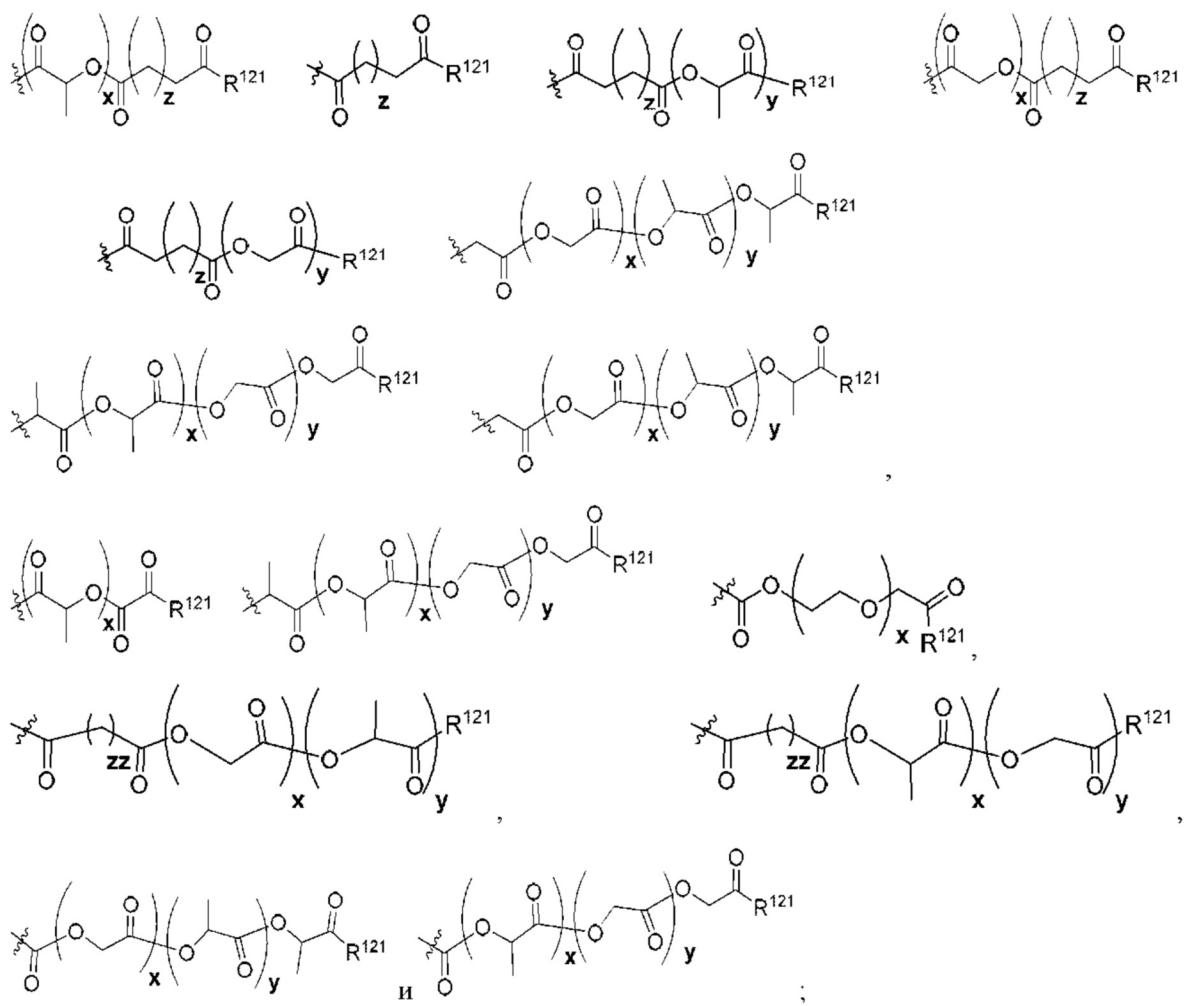
где каждый  $R^{34}$ , отличный от  $R^{381}$ , замещен по меньшей мере одним  $L^4 \cdot R^{121}$ ;  $R^{35}$  выбран из:

A



$R^{37}$  выбран из  $R^{121}$ , полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, полигликолевой кислоты, сложного полиэфира и полиамида, где каждый  $R^{37}$ , отличный от  $R^{38}$  и  $R^{121}$ , замещен по меньшей мере одним  $L^6-R^{121}$ ;

$R^{38}$  выбран из:



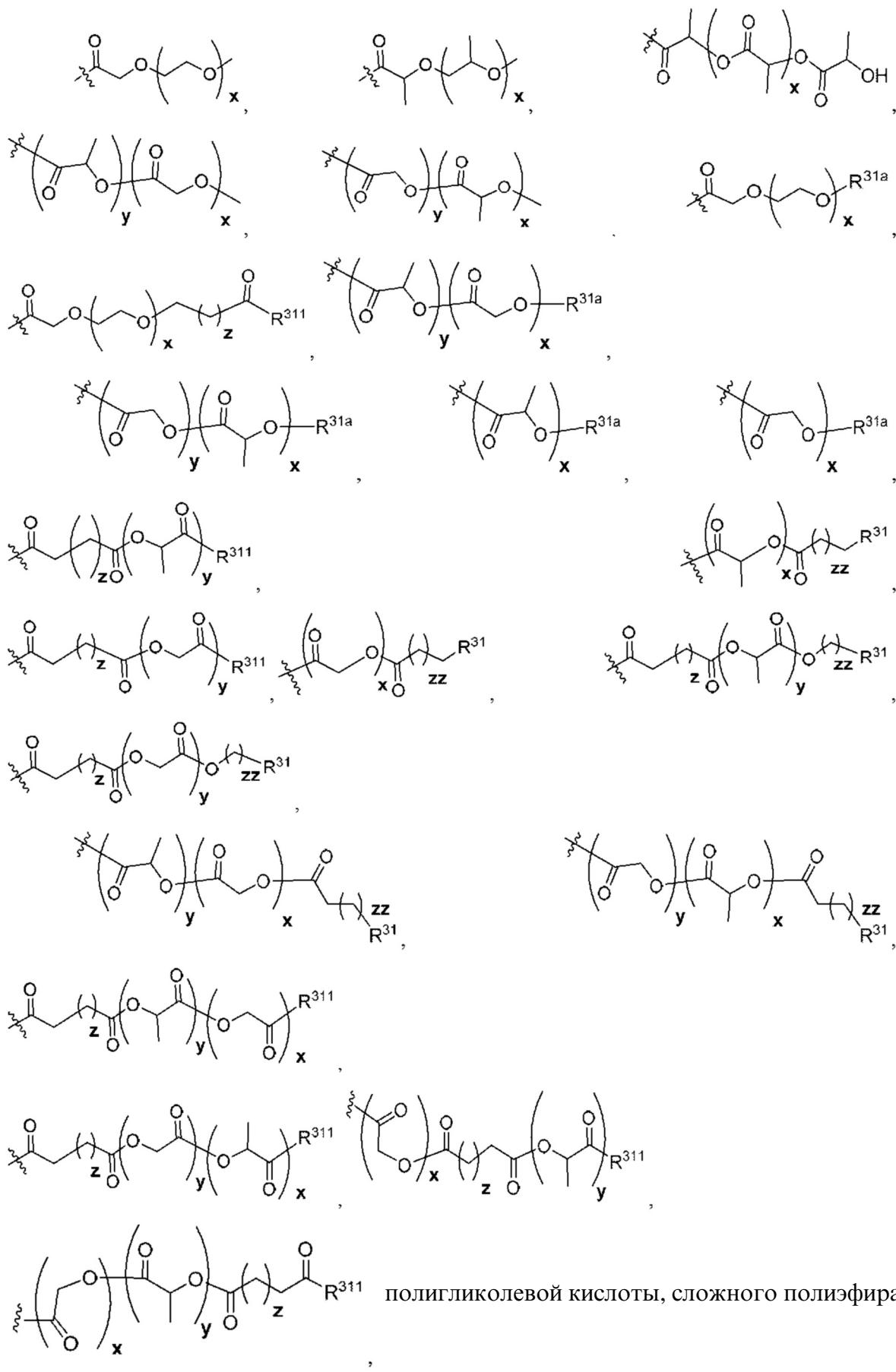
$R^{50}$  выбран из карбонильных производных полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликоловой кислот,

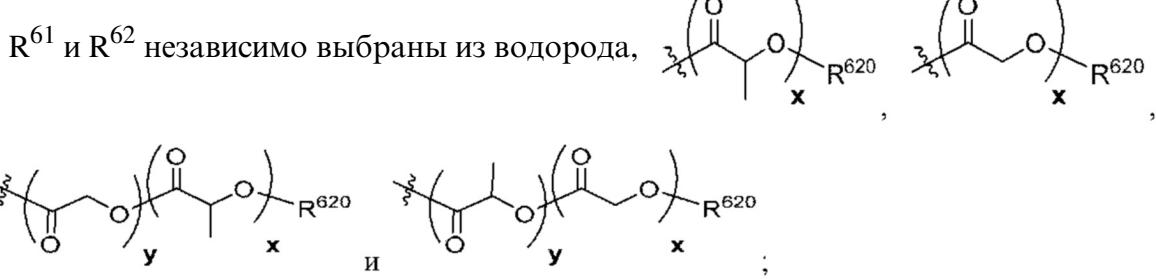
R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A

и аполиамида;

полигликолевой кислоты, сложного полиэфира

R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A





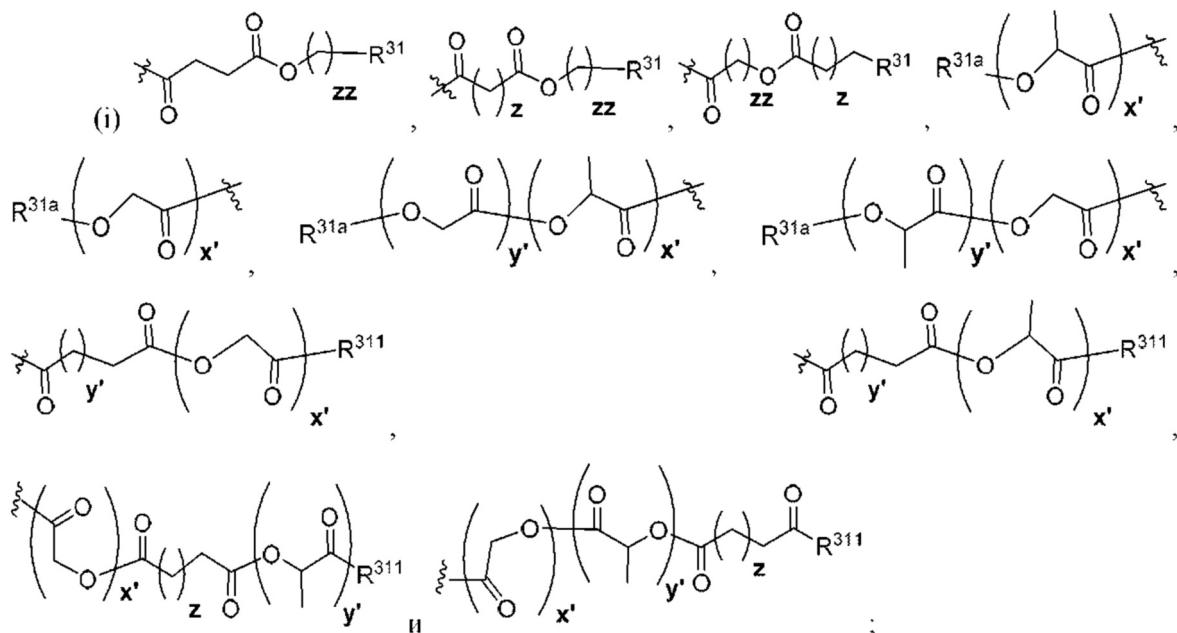
$R^{100}$  выбран из следующего:

- (i)  $C_1$ - $C_{10}$ алкил,  $-C_0$ - $C_{10}$ алкил( $C_3$ - $C_7$ циклоалкил), гетероцикл,  $-C_0$ - $C_{10}$ алкил( $C_3$ - $C_7$ гетероциклоалкил), -арил $C_0$ - $C_{10}$ алкил, -гетероарилалкил,  $-C_0$ - $C_{10}$ алкил $C_2$ - $C_{10}$ алкенил и  $C_2$ - $C_{10}$ алкинил;
- (ii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из  $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_3(CH_2CH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_4(CH_2CH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_8(CH_2CH_2)_3CH_3$ , стеаридоновой кислоты, у-линовой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паулиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;
- (iii)  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкинил $R^5$ ,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкил,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкенил,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкинил,  $-C_{10}$ - $C_{30}$ алкенилалкинил; а также
- (iv)  $R^{50}$ ;

$R^{103}$  выбран из Н, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

**A**

$R^{106}$  выбран из:



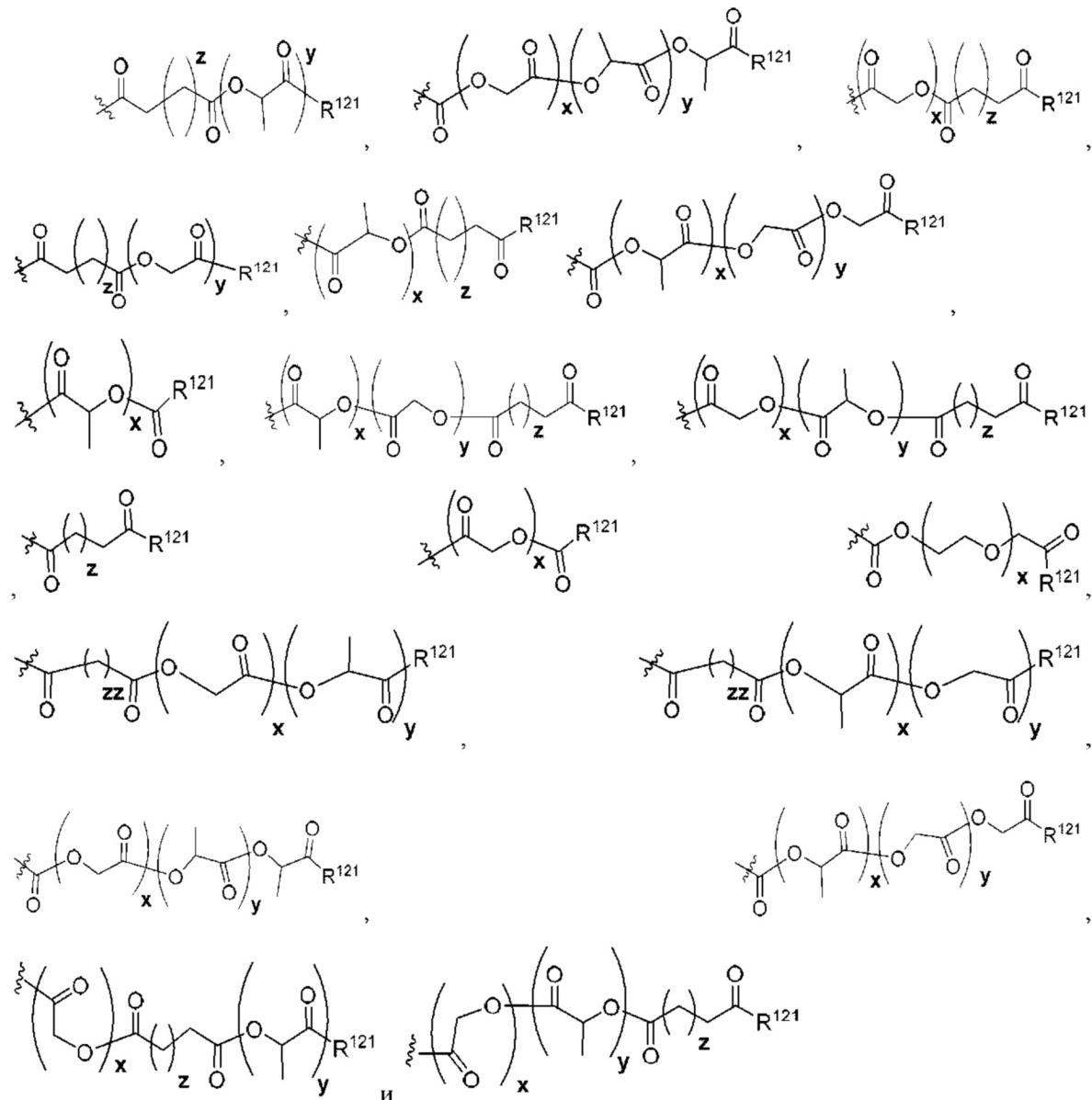
- (ii)  $-C(O)C_{10-30}$ алкил,  $-C(O)C_{10-30}$ алкенил,  $-C(O)C_{10-30}$ алкинил,  $-C(O)(C_{10-30}$ алкил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкильной цепи),  $-C(O)(C_{10-30}$ алкенил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкенильной цепи),  $-C(O)(C_{10-30}$ алкинил по

меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкинильной цепи), -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>  
 $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>4-20</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>4-10</sub> $C(O)OH$ , -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-22}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-22}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-12}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-22}$ алкил, -(гликоловая кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(гликоловая кислота)<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил и -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил; а также

(iii) -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>4-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>4-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-20</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>2-10</sub>( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>2-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub>( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-12}$ алкил, -( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub>( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-22}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub>( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>2-10</sub>( $C(O)CH_2O$ )<sub>2-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub>( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-12}$ алкили, -( $C(O)CH(CH_3)O$ )<sub>1-10</sub>( $C(O)CH_2O$ )<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-22}$ алкил;

$R^{116}$  выбран из  $R^{117}$ , алкила, алкилокси, ацила, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликоловой кислот, полигликоловой кислоты, сложного полиэфира, полиамида, где каждый  $R^{116}$ , отличный от  $R^{117}$ , замещен по меньшей мере одним  $L^4-R^{121}$ ;

$R^{117}$  выбран из:



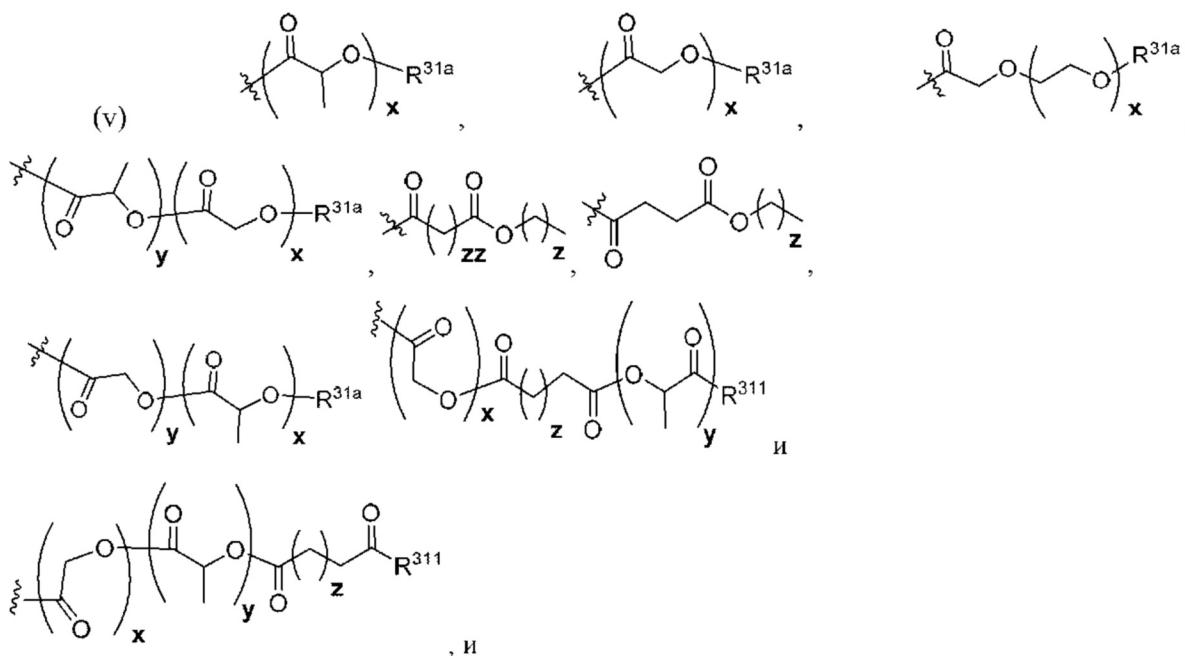
$R^{118}$  выбран из:

- (i)  $-C(O)C_5-C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-C(O)C_2-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-C(O)C_2-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,  $-C(O)C_4-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-C(O)C_5-C_{30}$ алкил,  $-C(O)C_2-C_{30}$ алкенил,  $-C(O)C_2-C_{30}$ алкинил и  $-C(O)C_4-C_{30}$ алкенилалкинил;
- (ii)  $-C(O)(C_{1-30})$ алкил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкильной цепи,  $-C(O)C_{1-30}$ алкенил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкенильной цепи,  $-C(O)C_{1-30}$ алкинил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкинильной цепи), - (молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-0</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{4-10}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>4-20</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)OH$ , -(молочная кислота)<sub>4-10</sub> $C(O)OH$ , -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-12}$ алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{4-22}$ алкил, -(гликолевая кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил, -(гликолевая кислота)<sub>4-10</sub> $C(O)C_{1-10}$ алкил.

(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил и -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил;

(iii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, стеаридоновой кислоты, у-линовеновой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паулининевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

(iv) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полиамид;

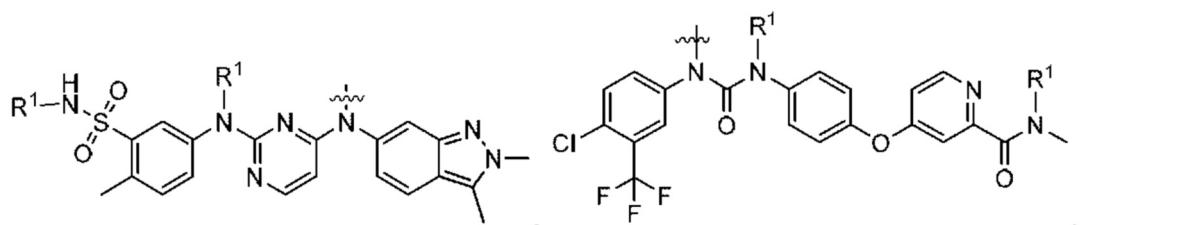
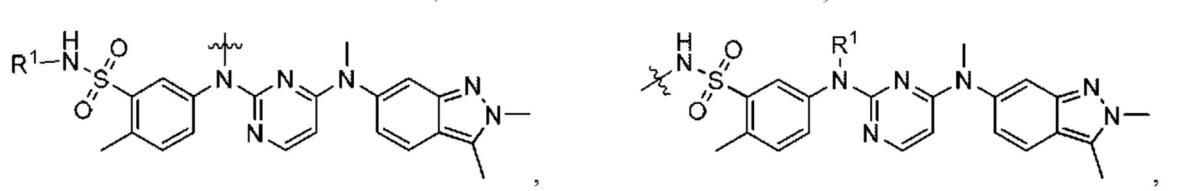
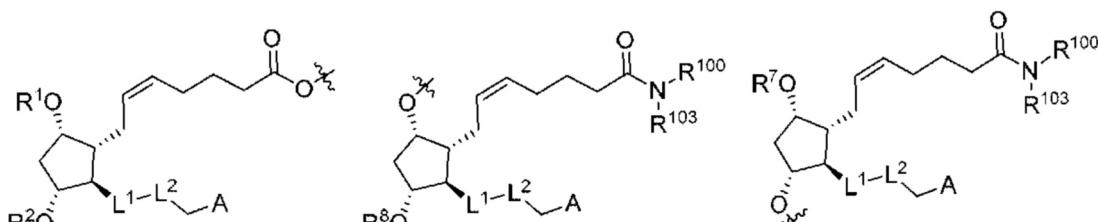
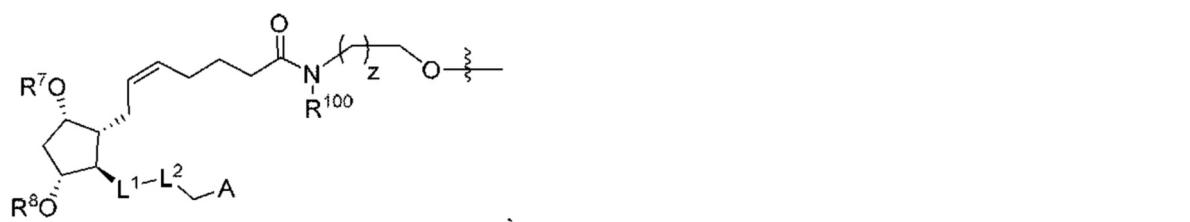
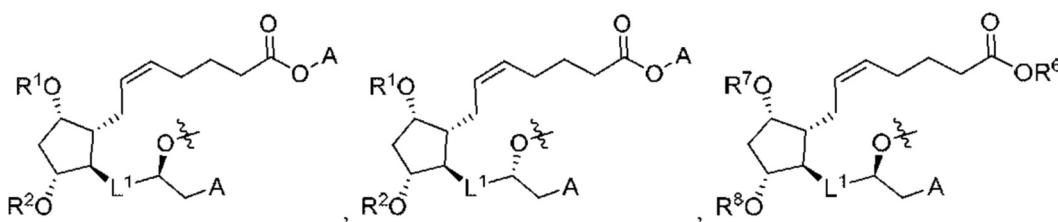


(vi) -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил,

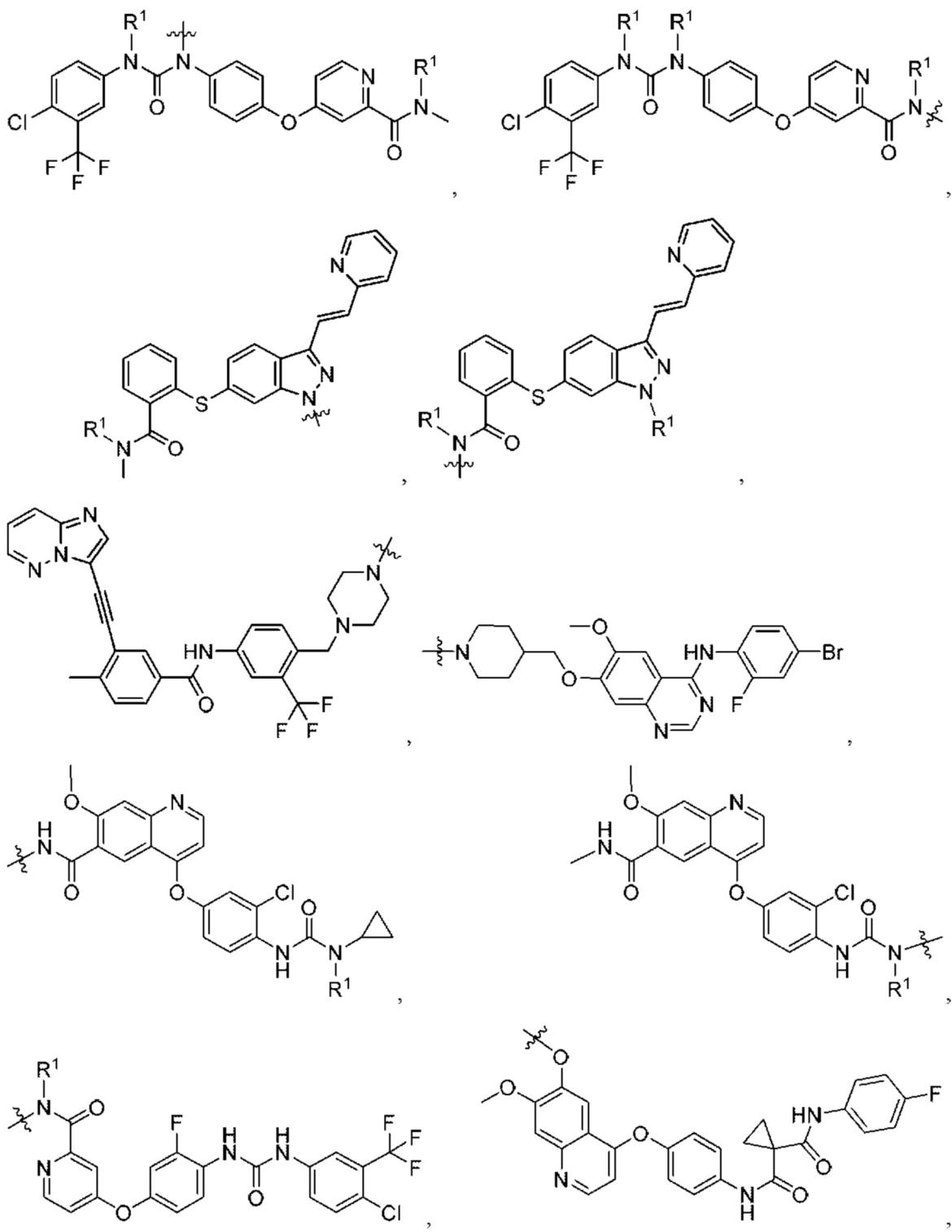
RU 2019139817 A

$-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-12}$ алкил и  
 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-22}$ алкил;

$R^{121}$  выбран из:

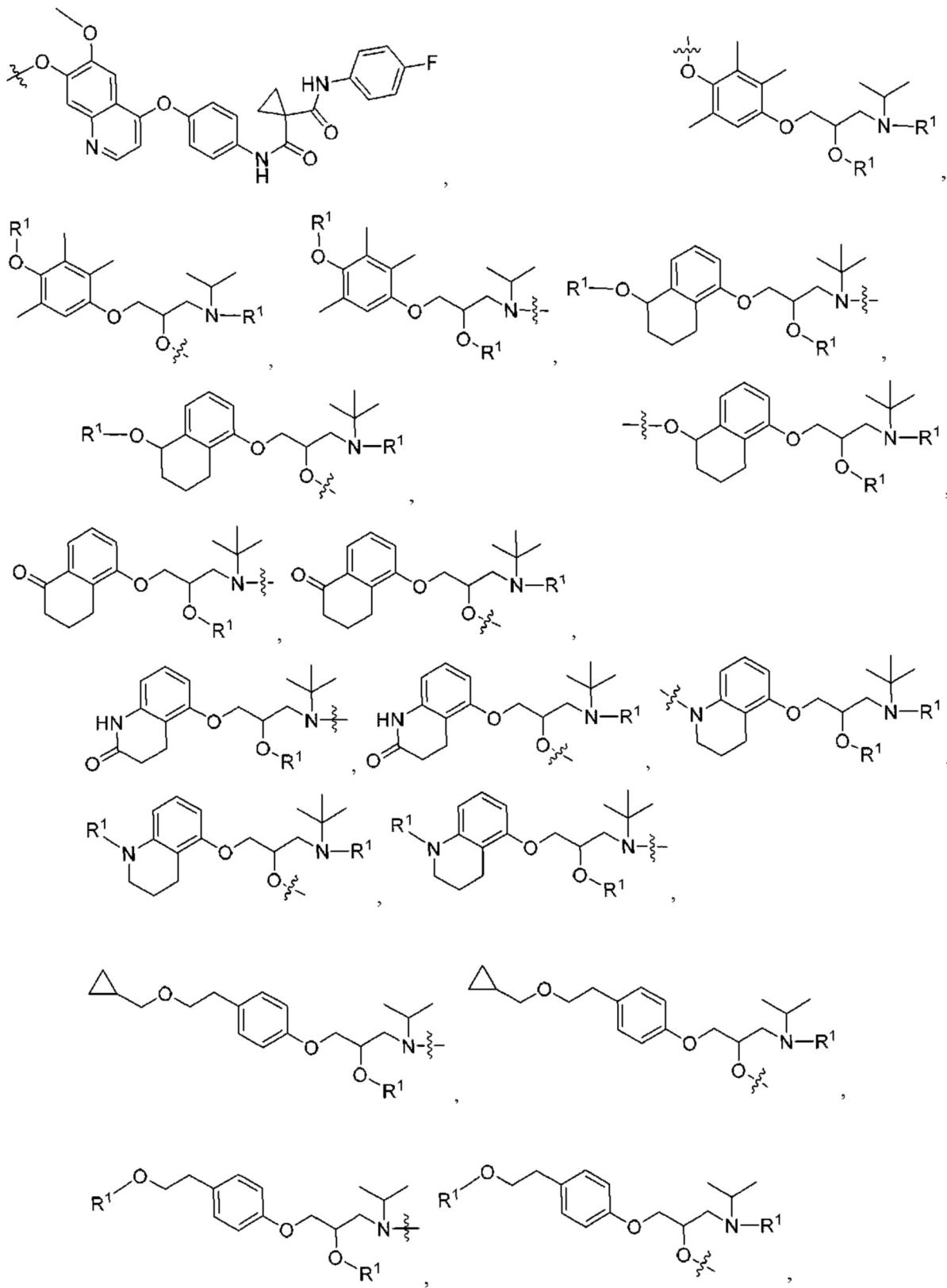


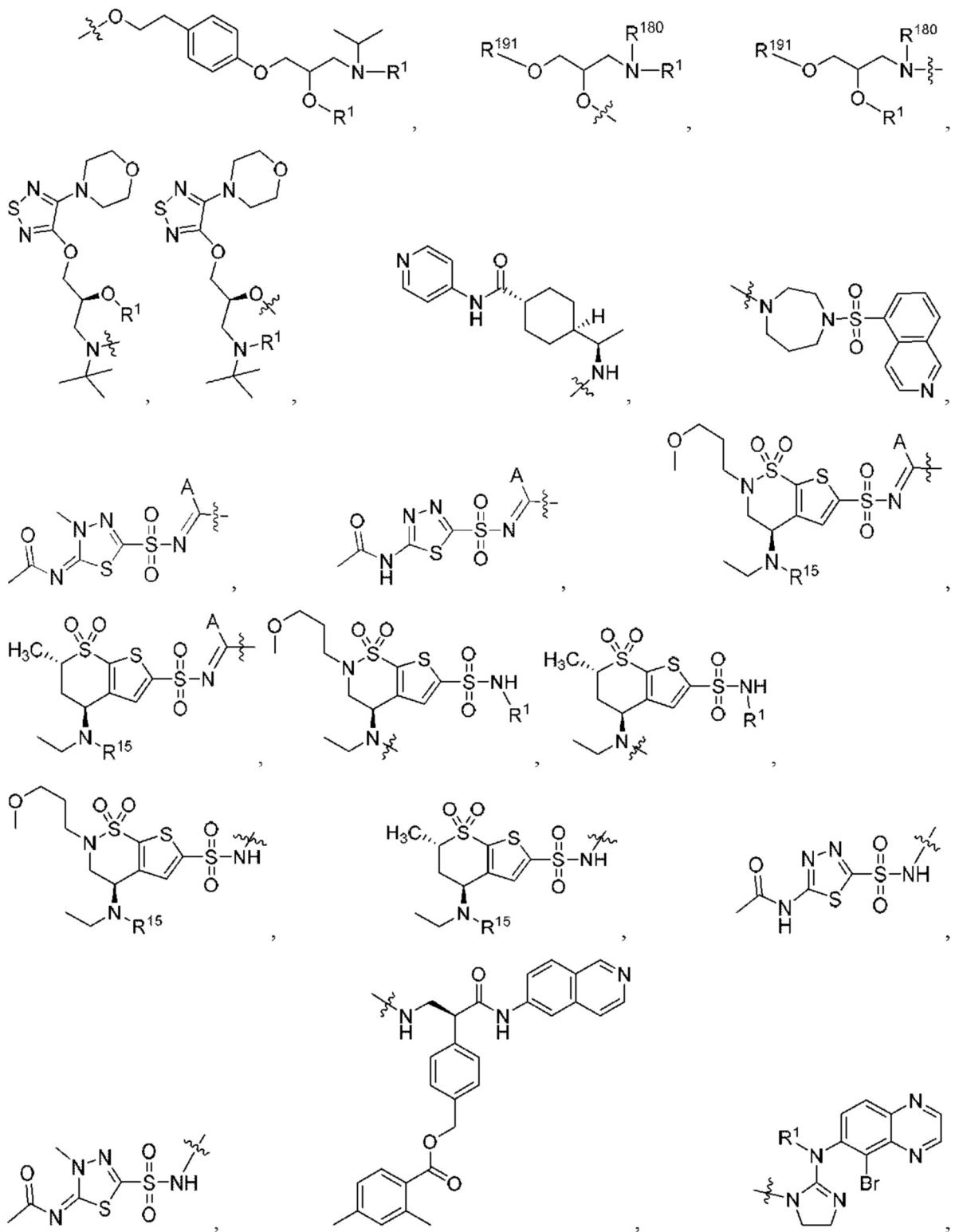
RU 2019139817 A

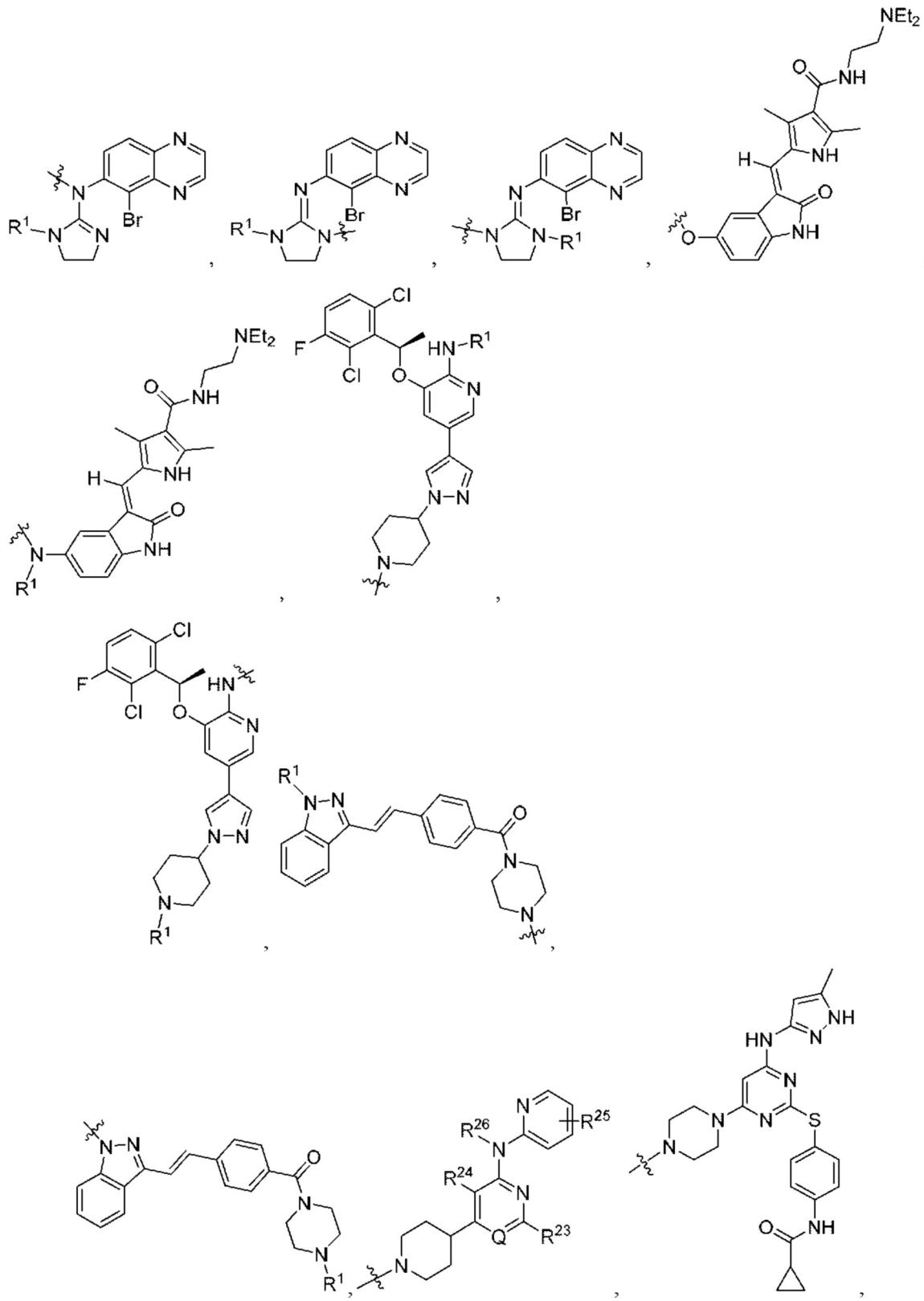


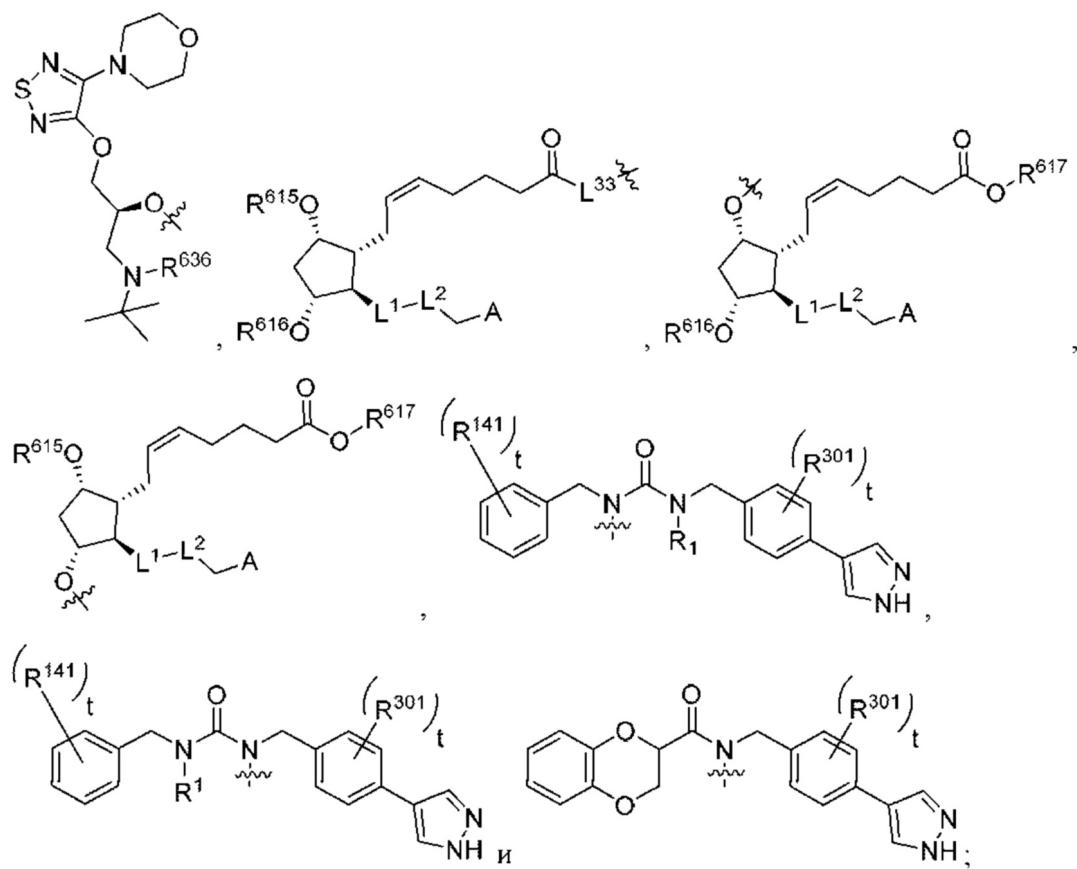
R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A

R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A



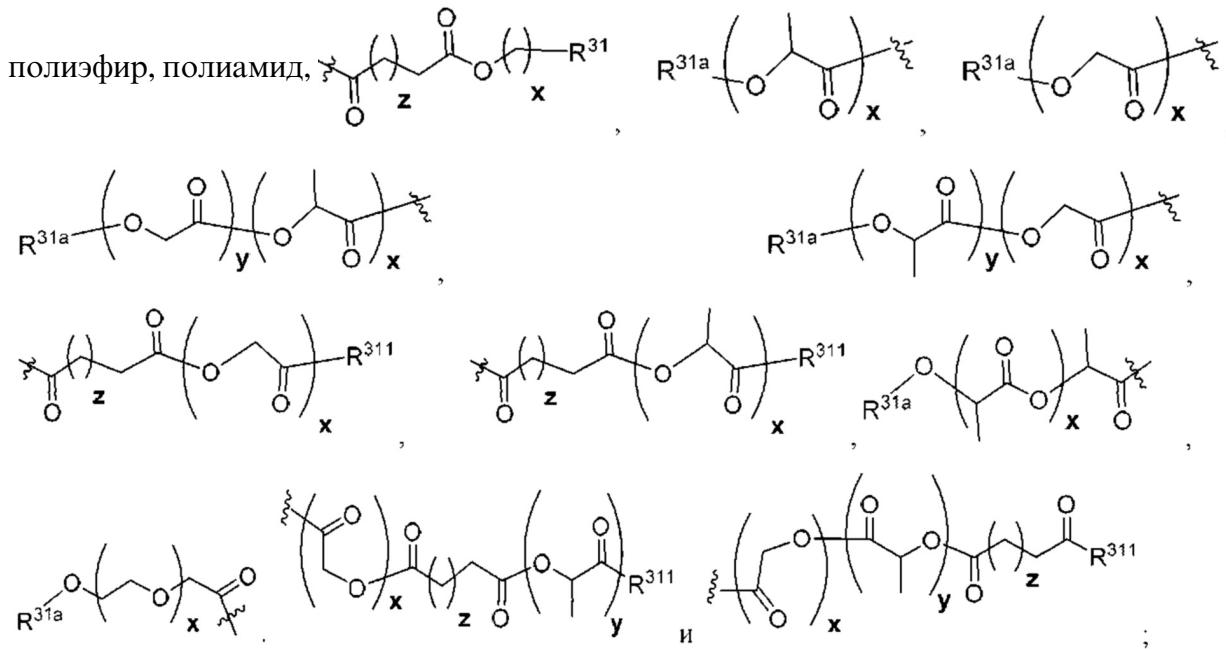






$R^{123}$  выбран из следующего:

(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный



(ii)  $-C(O)C_{17-30}$ алкил,  $-C(O)C_{10-30}$ алкенил,  $-C(O)C_{10-30}$ алкинил,  $-C(O)(C_{10-30}$ алкил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкильной цепи),  $-C(O)(C_{10-30}$ алкенил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкенильной цепи),  $-C(O)(C_{10-30}$ алкинил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкинильной цепи), -(молочная кислота)<sub>1-20</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub> $C(O)C_{1-30}$ алкил, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub> $C(O)C_{1-}$

30алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)OH, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, -(гликолевая кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(гликолевая кислота)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил и -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил;

(iii) -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкил, -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>алкил, -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>алкил и -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>алкил; и

(v) водород, -C(O)A, арил, алкил, алкенил, алкинилциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклик, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R<sup>130</sup>, R<sup>131</sup> и R<sup>133</sup> независимо выбраны в каждом случае из H, C<sub>1-C<sub>30</sub></sub>алкила, -C(O)C<sub>1-C<sub>30</sub></sub>алкила, C<sub>1-C<sub>30</sub></sub>гетероалкила и R<sup>136</sup>;

R<sup>132</sup> выбран из R<sup>136</sup>, C<sub>1-C<sub>30</sub></sub>алкила, C<sub>1-C<sub>30</sub></sub>циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила и алкиларила;

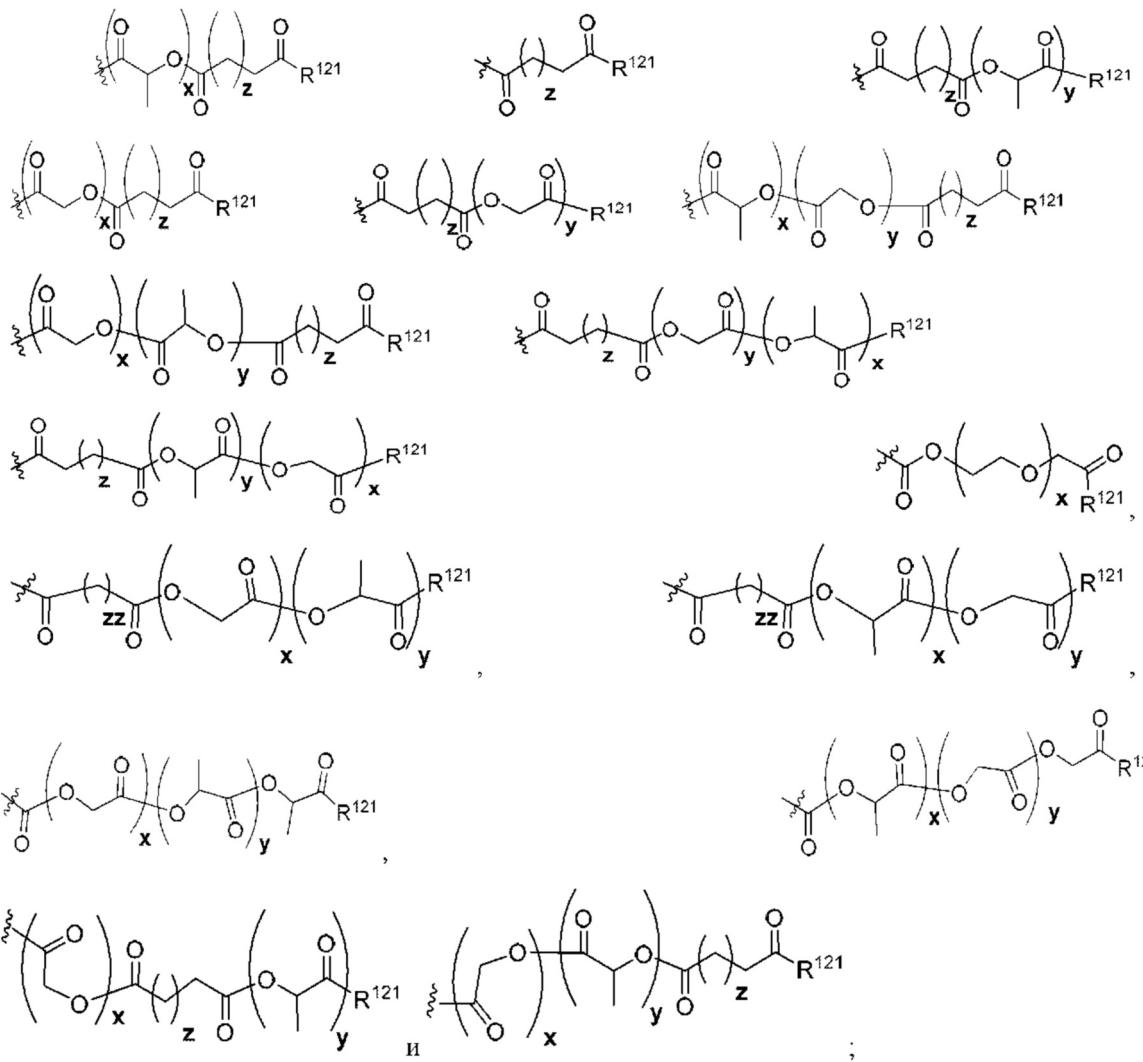
R<sup>134</sup> и R<sup>135</sup> независимо выбраны из H, алкила, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> и -C(O)NH<sub>2</sub>;

или R<sup>134</sup> и R<sup>135</sup> могут вместе образовывать гетероциклоалкил;

R<sup>136</sup> выбран из R<sup>137</sup>, ацила, алкила, алкилокси, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, полигликолевой кислоты, сложного полиэфира и полиамида, где каждый R<sup>136</sup>, отличный от R<sup>137</sup>, замещен по меньшей мере одним L<sup>4</sup>-R<sup>121</sup>;

или R<sup>136</sup> представляет собой L<sup>4</sup>-R<sup>121</sup> или R<sup>121</sup>;

где по меньшей мере один из  $R^{130}$ ,  $R^{131}$  и  $R^{133}$  представляет собой  $R^{136}$ ;  
 $R^{137}$  выбран из:



$R^{140}$  выбран из  $R^{136}$ , водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила и арила;

$R^{141}$  выбран из водорода,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{161}\text{R}^{162}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{161}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{161}$ , нитро, амино,  $-\text{NR}^{134}\text{R}^{135}$ , алкила, алcoxси, алкилалcoxси, алcoxсиалcoxси, галогеналcoxси, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, арила и галогена;

$R^{150}$  и  $R^{151}$  независимо выбраны в каждом случае из  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ алкила,  $-\text{C}$

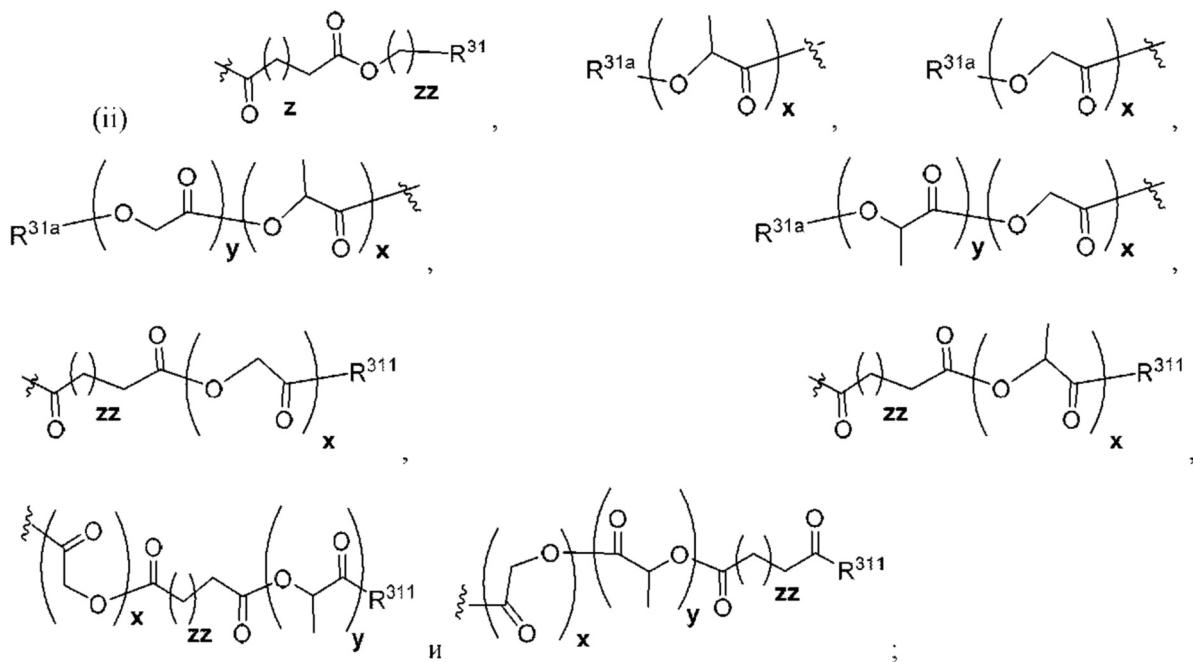
$(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_{30}$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ гетероалкила и  $R^{156}$ , причем по меньшей мере один из  $R^{150}$  и  $R^{151}$  представляет собой  $R^{156}$ ;

$R^{152}$  выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила и алкиларила;

или  $R^{151}$  и  $R^{152}$  могут вместе образовывать циклоалкил или гетероциклоалкил;

$R^{156}$  выбран из следующего:

(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полiamид; а также



$R^{160}$  выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>циклоалкила, гетероциклоалкила и арила;

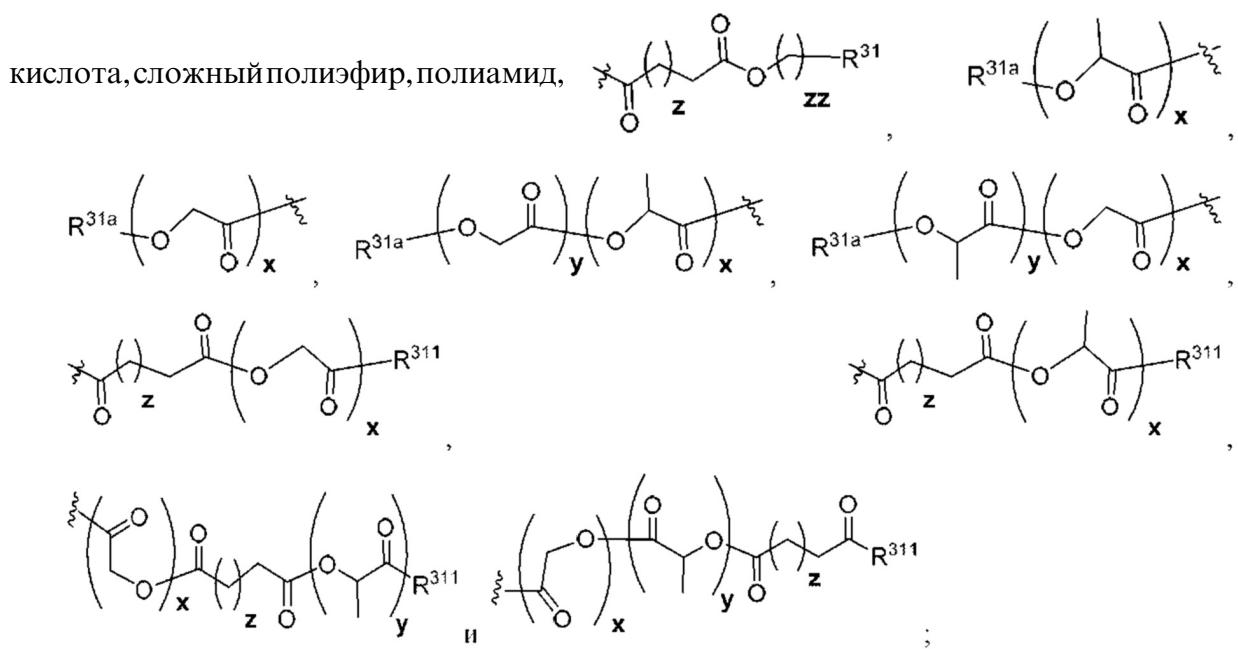
$R^{161}$  и  $R^{162}$  независимо выбраны из водорода, арила, алкила, циклоалкила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила и гетероциклила;

$R^{175}$  выбран из: C(O)A, C(O)R<sup>4</sup> и  $R^{178}$ ;

$R^{178}$  выбран из следующего:

(i) связанный с карбонильной группой полиэтиленгликоль, связанный с карбонильной группой полипропиленгликоль, связанный с карбонильной группой полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая

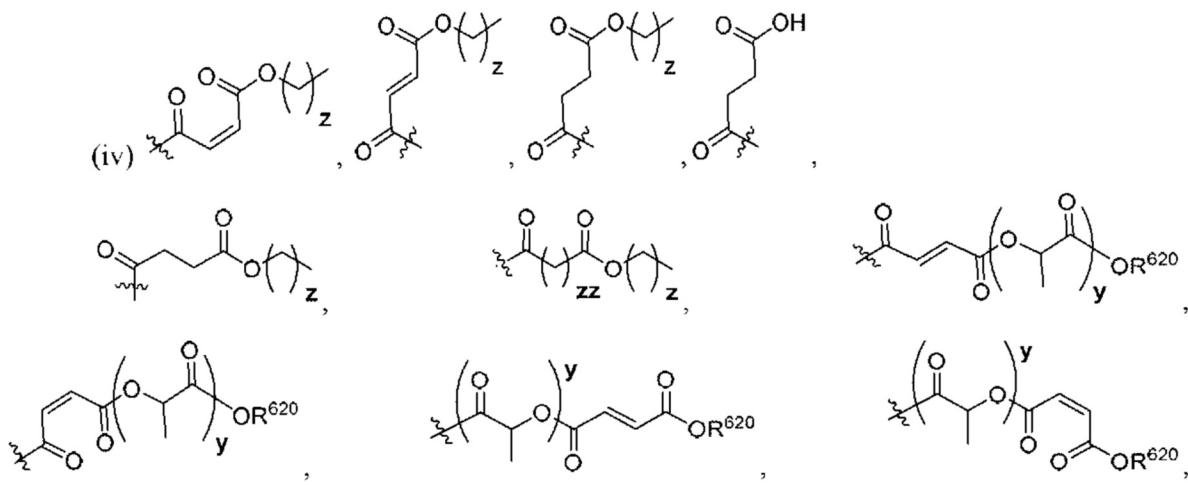
R U 2019139817 A



(ii) -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)<sub>1-20</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-20</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>1-10</sub>C(O)OH, -(молочная кислота)<sub>4-10</sub>C(O)OH, -(лактид-ко-гликолид)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-

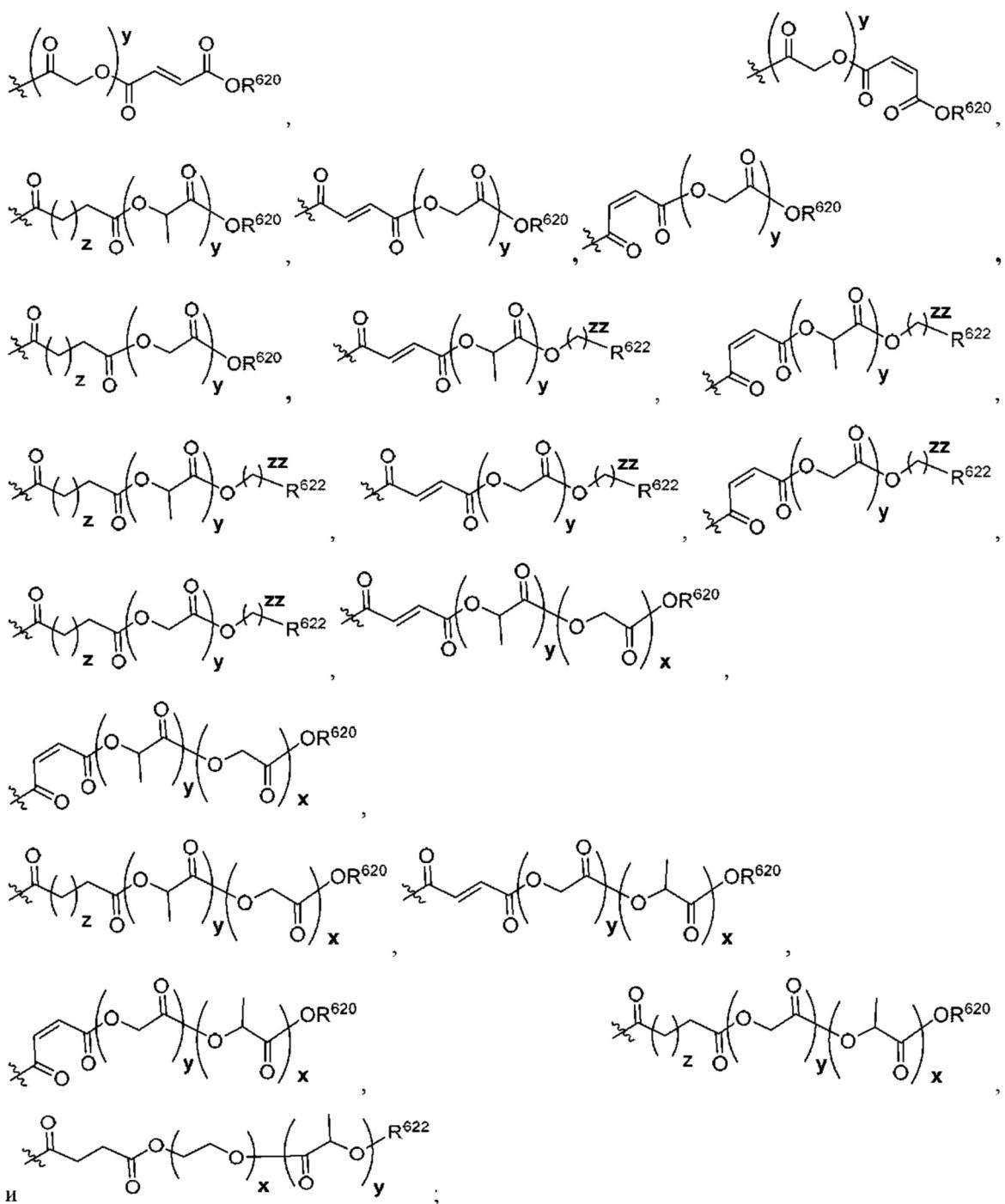
ко-гликолид)4-10C(O)C<sub>1-22</sub>алкил, -(лактид-ко-гликолид)1-10C(O)C<sub>1-12</sub>-алкил, -(лактид-ко-гликолид)1-10C(O)C<sub>4-22</sub>алкил, -(гликоловая кислота)1-10C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(гликоловая кислота)4-10C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)4-10C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)1-10C(O)C<sub>1-10</sub>алкил, -(молочная кислота)1-10C(O)C<sub>4-10</sub>алкил, -(молочная кислота)1-10C(O)C<sub>4-10</sub>-алкил или -(молочная кислота)1-10C(O)C<sub>4-10</sub>-алкил;

(iii)  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{4-20}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{4-20}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{4-10}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{4-10}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{2-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{2-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-12}$ алкил,  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-22}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{2-10}(C(O)CH_2O)_{2-10}C(O)C_{1-30}$ алкил,  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-12}$ алкил и  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-22}$ алкил; и



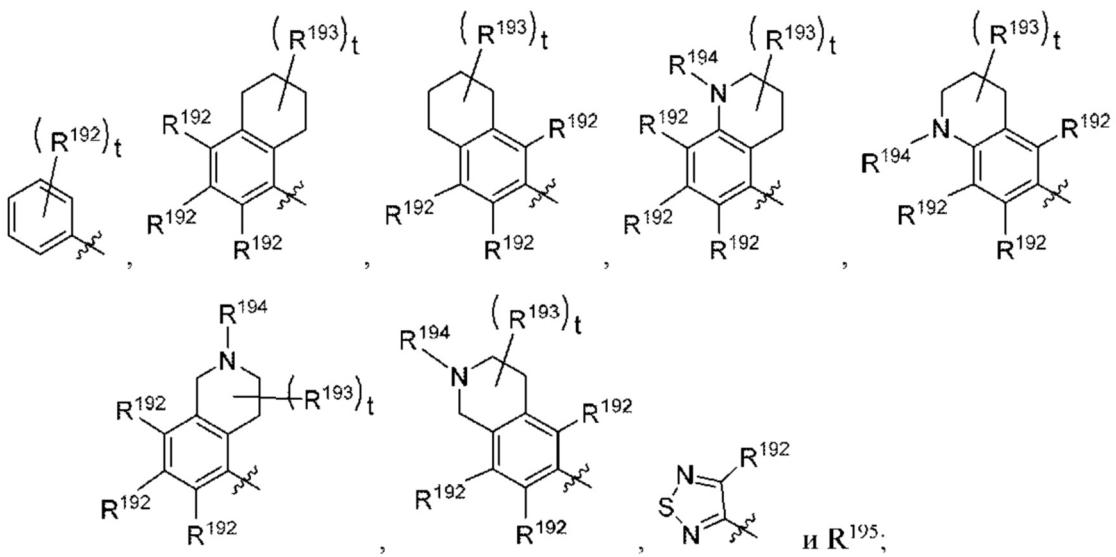
R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A

R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A



$R^{180}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, ацил или водород;

$R^{191}$  выбран из:



$R^{192}$  независимо выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, циано, амино, гидроксила и ацила;

$R^{193}$  независимо выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, амино, гидроксила и ацила;

или две группы  $R^{193}$  с углеродом, с которым они связаны, образуют карбонильную группу;

или две группы  $R^{193}$  с углеродом(ами), с которым они связаны, образуют конденсированное или спироциклическое кольцо;

$R^{194}$  выбран из алкила, циклоалкила,  $R^{175}$  и ацила;

$R^{195}$  выбран из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероцикла;

$R^{301}$  выбран из водорода,  $-C(O)NR^{161}R^{162}$ ,  $-C(O)R^{161}$ ,  $-C(O)OR^{161}$ , нитро, амино,  $-NR^{134}R^{135}$ , алкила, алcoxси, алкилалcoxси, алcoxсиалcoxси, галогеналcoxси, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, арила, галогена,  $-O(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$  и  $-N(CH_3)(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$ ;

$R^{302}$  и  $R^{333}$  независимо выбраны из H,  $C_1-C_{30}$ алкила,  $-C(O)C_1-C_{30}$ алкила,  $C_1-C_{30}$ гетероалкила,  $C_2-C_{30}$ алкенила и  $R^{356}$ , причем по меньшей мере один из  $R^{302}$ ,  $R^{333}$  и  $R^{350}$  представляет собой  $R^{356}$ ;

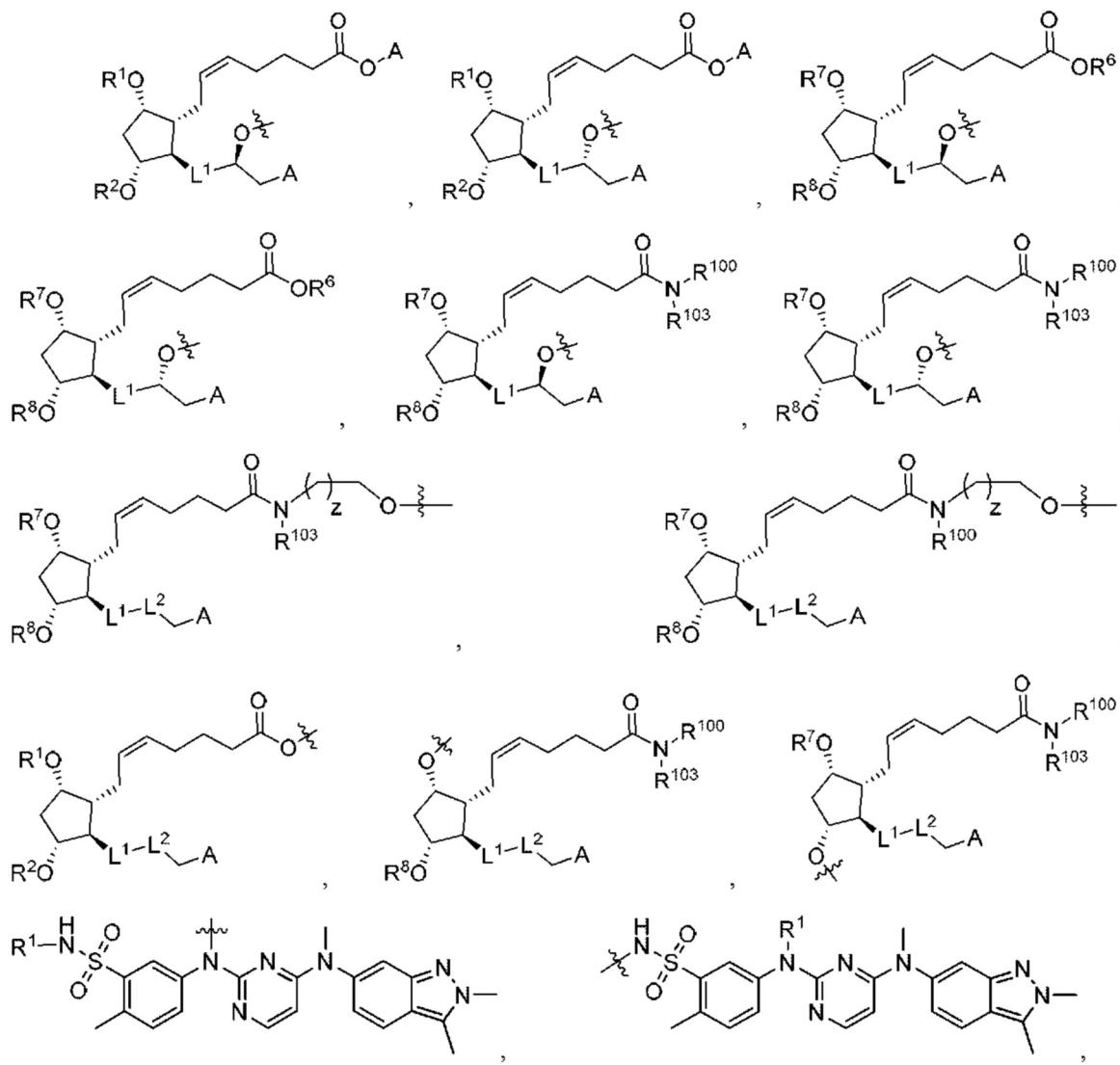
$R^{303}$ ,  $R^{304}$  и  $R^{344}$  независимо выбраны в каждом случае из H,  $C_1-C_{30}$ алкила,  $-C(O)C_1-C_{30}$ алкила,  $C_2-C_{30}$ алкенила,  $C_1-C_{30}$ гетероалкила и  $R^{336}$ , причем по меньшей мере один из  $R^{303}$ ,  $R^{304}$  и  $R^{344}$  представляет собой  $R^{336}$ ;

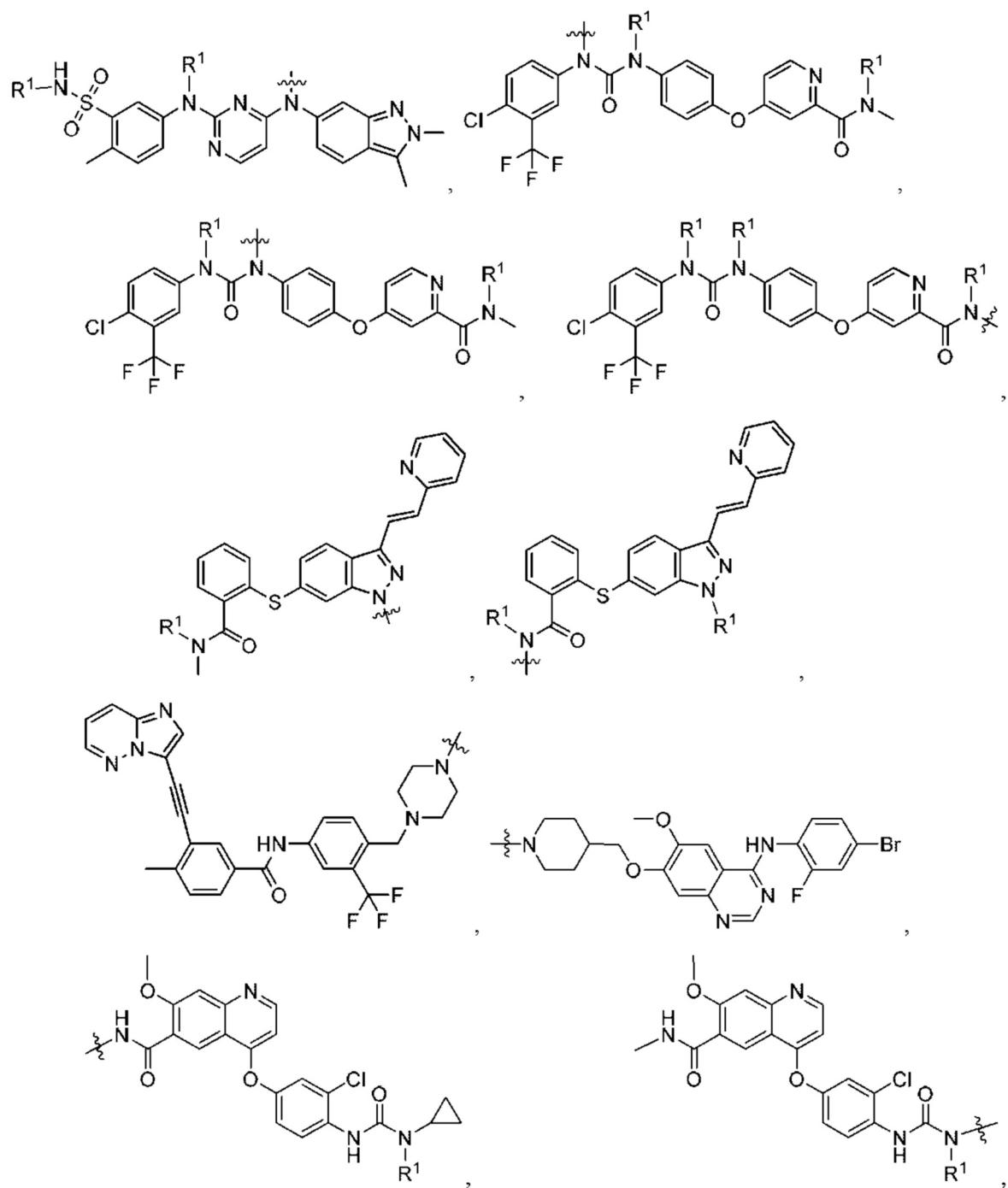
$R^{311}$  представляет собой гидрокси, амино, A, алкил, алcoxси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклик, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилокси или полиэтиленгликоль;

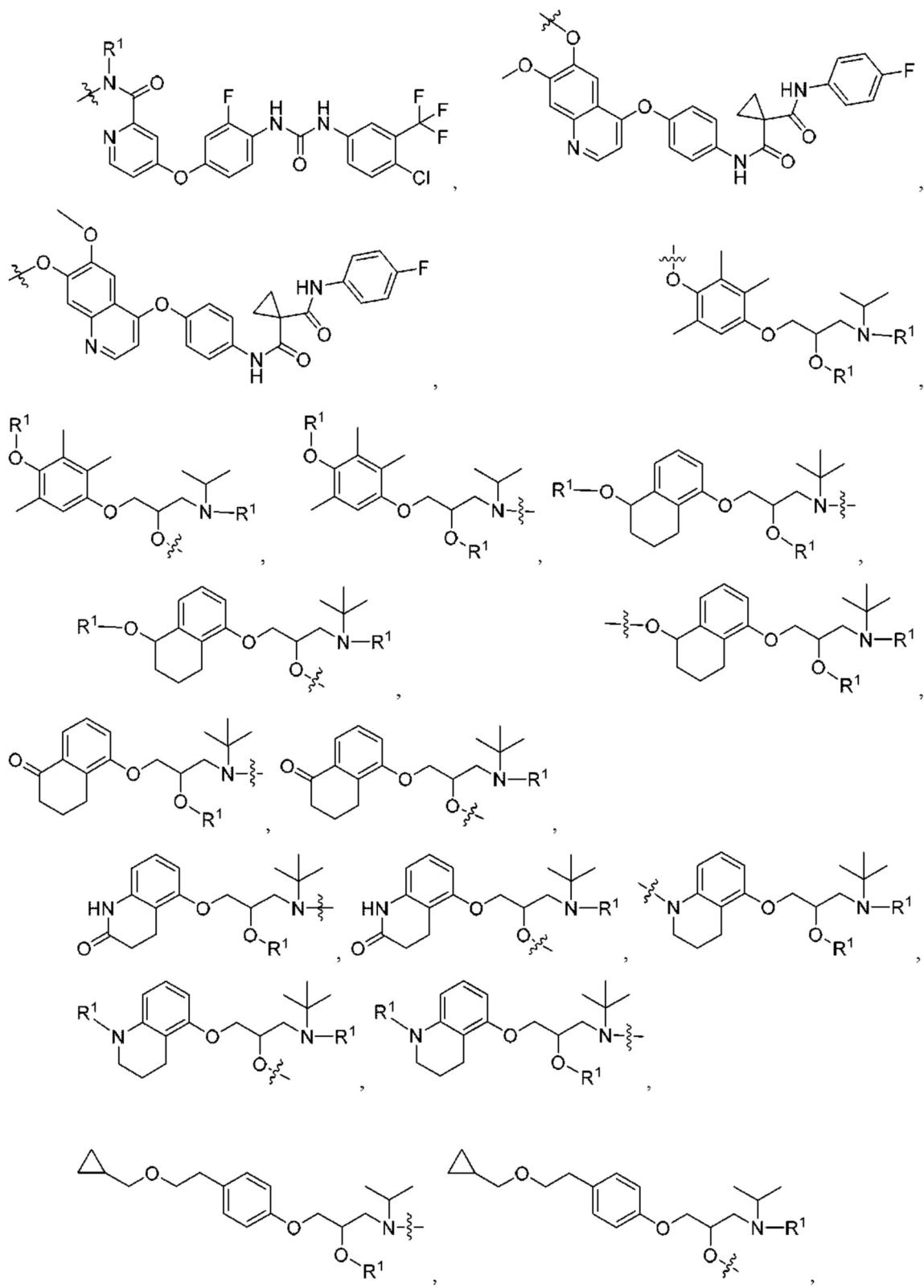
$R^{314}$  представляет собой остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из  $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_3(CH_2)CH_2(CH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_4(CH_2)CH_2(CH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_3CH_3$ , стеаридоновой кислоты, у-линовой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты,

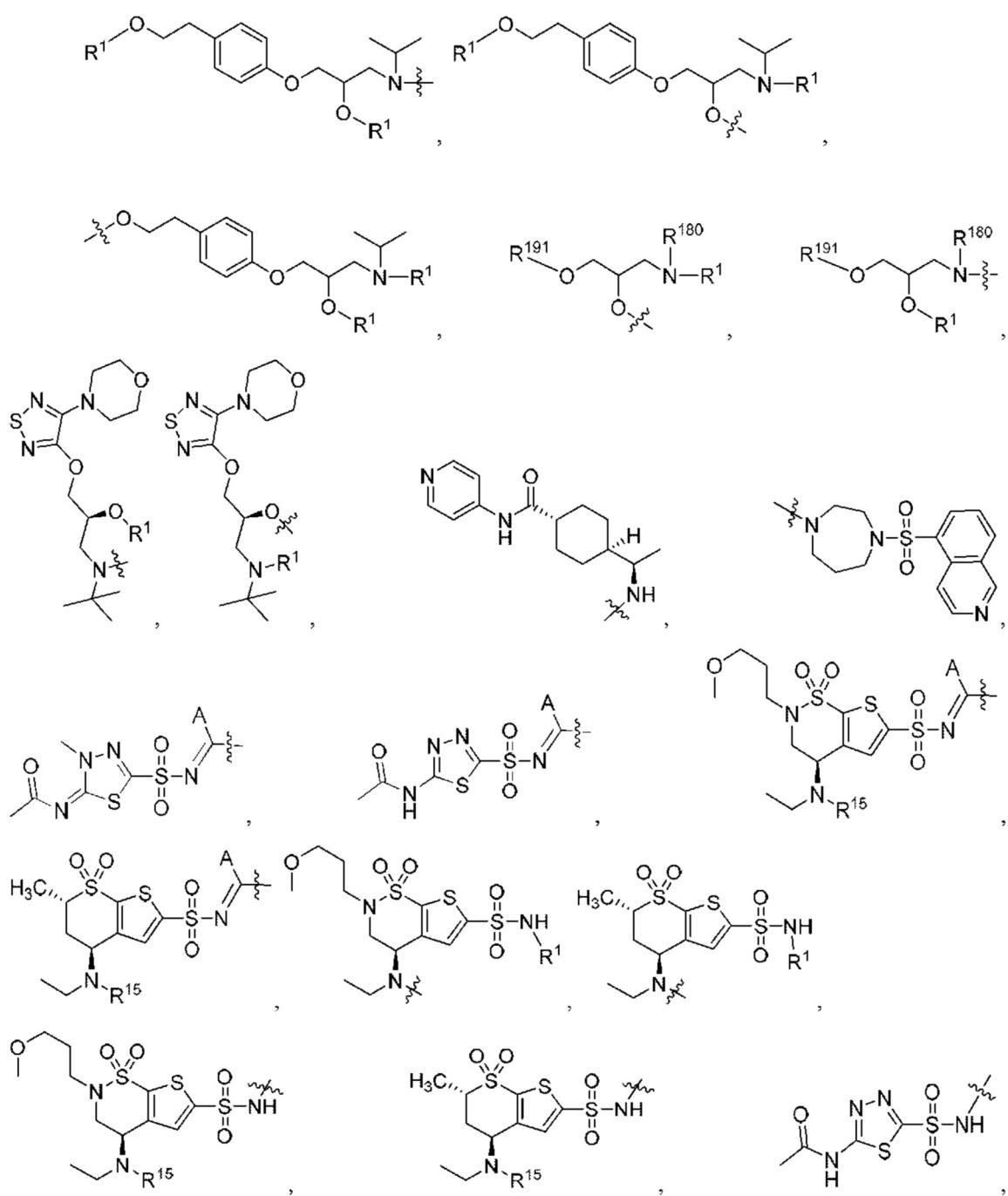
вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

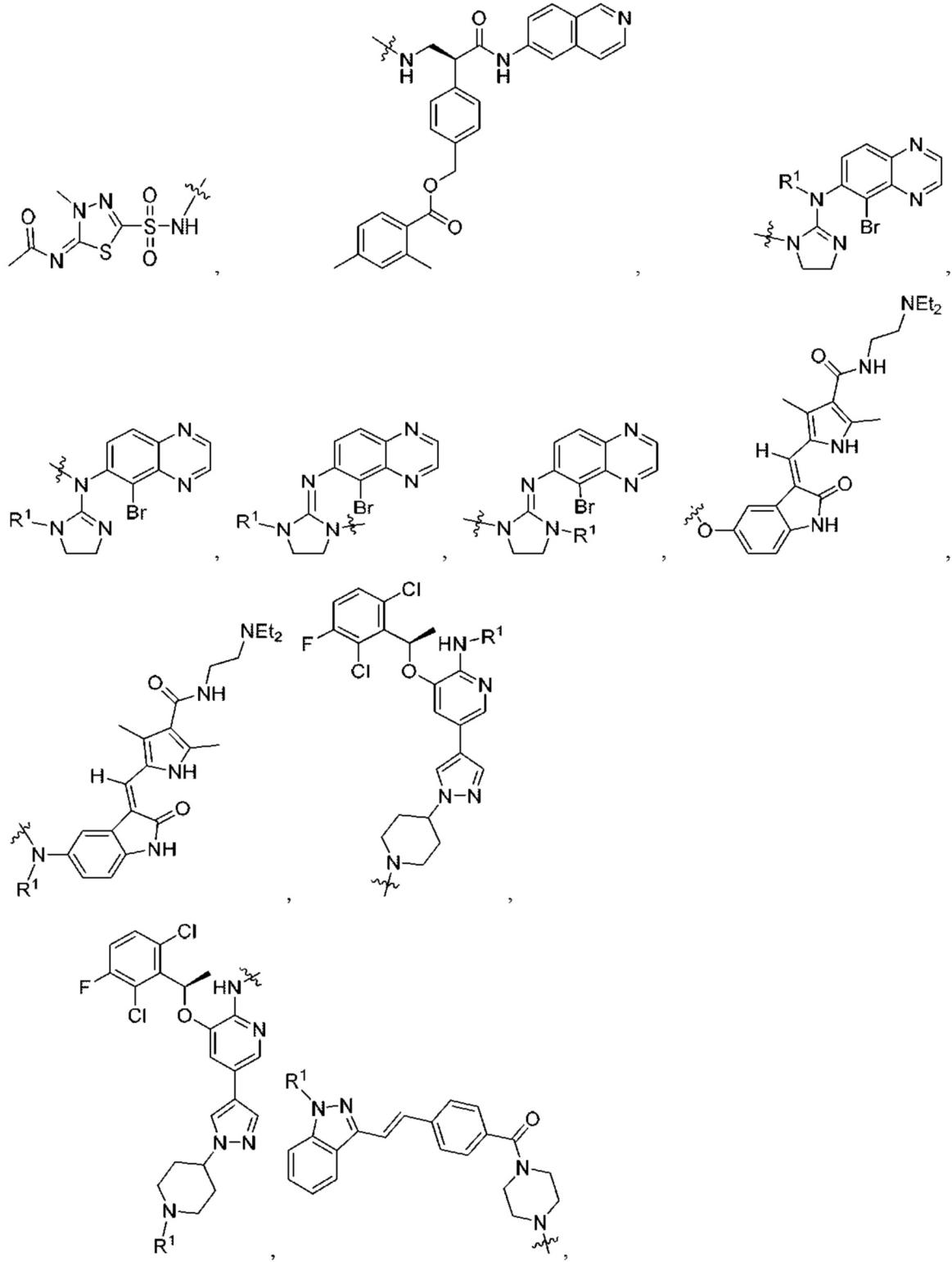
$R^{316}$  выбран из

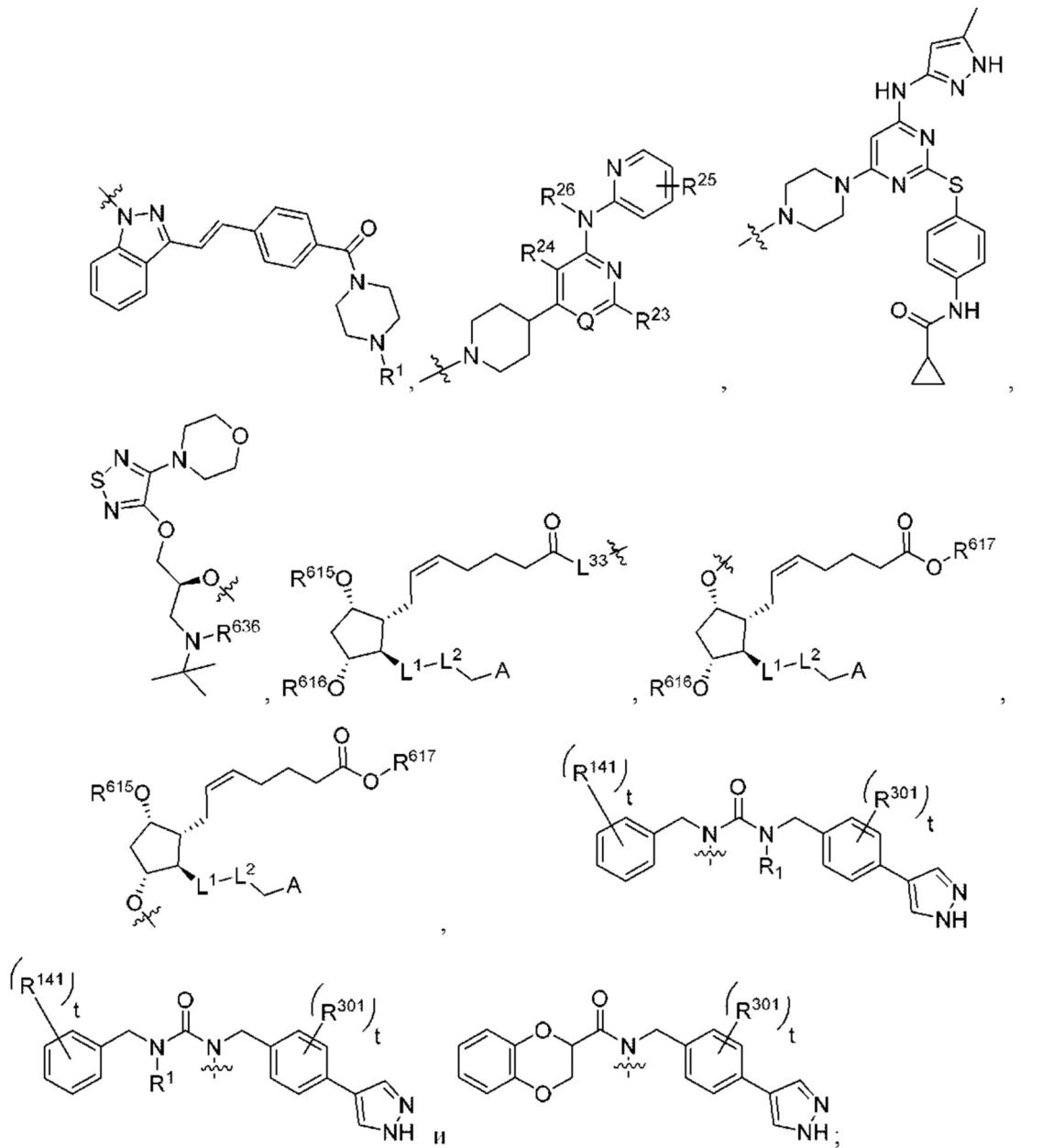




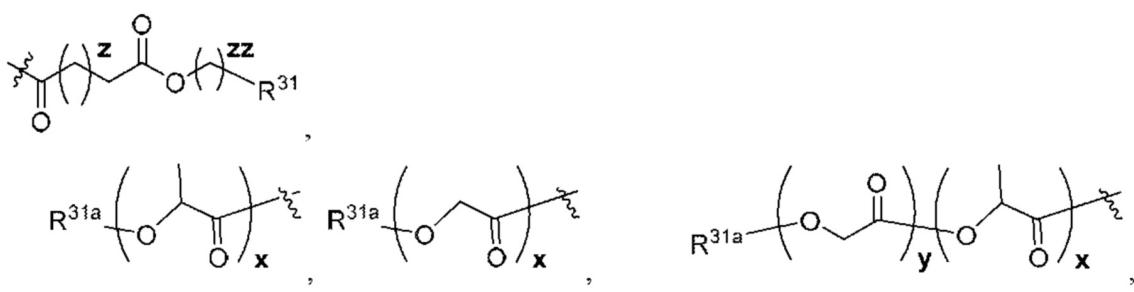


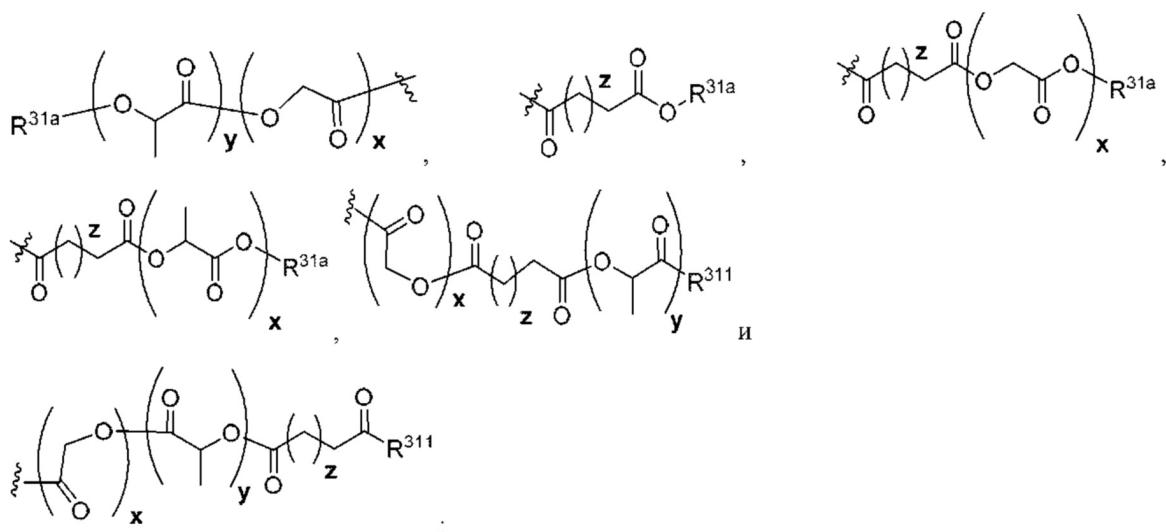




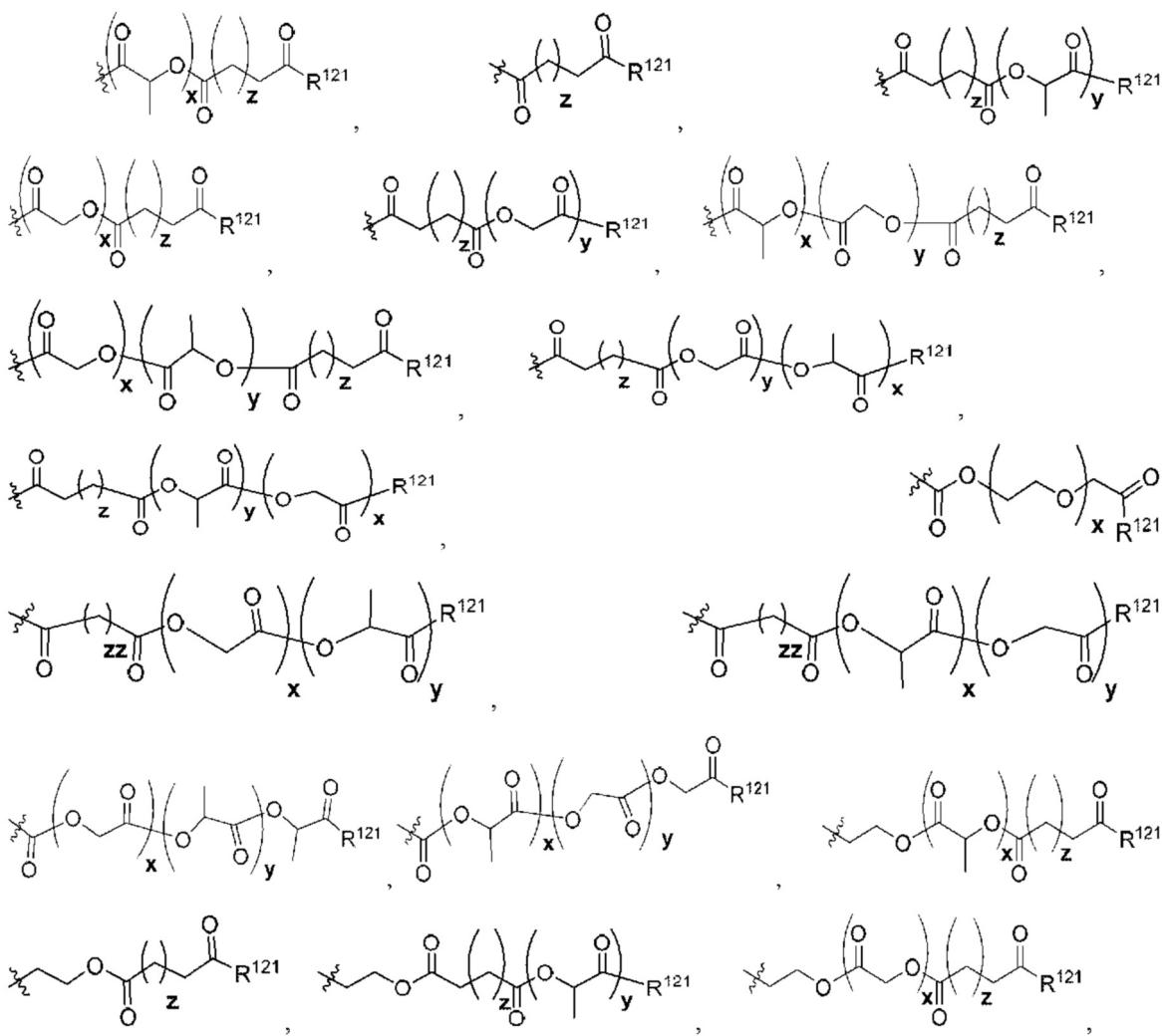


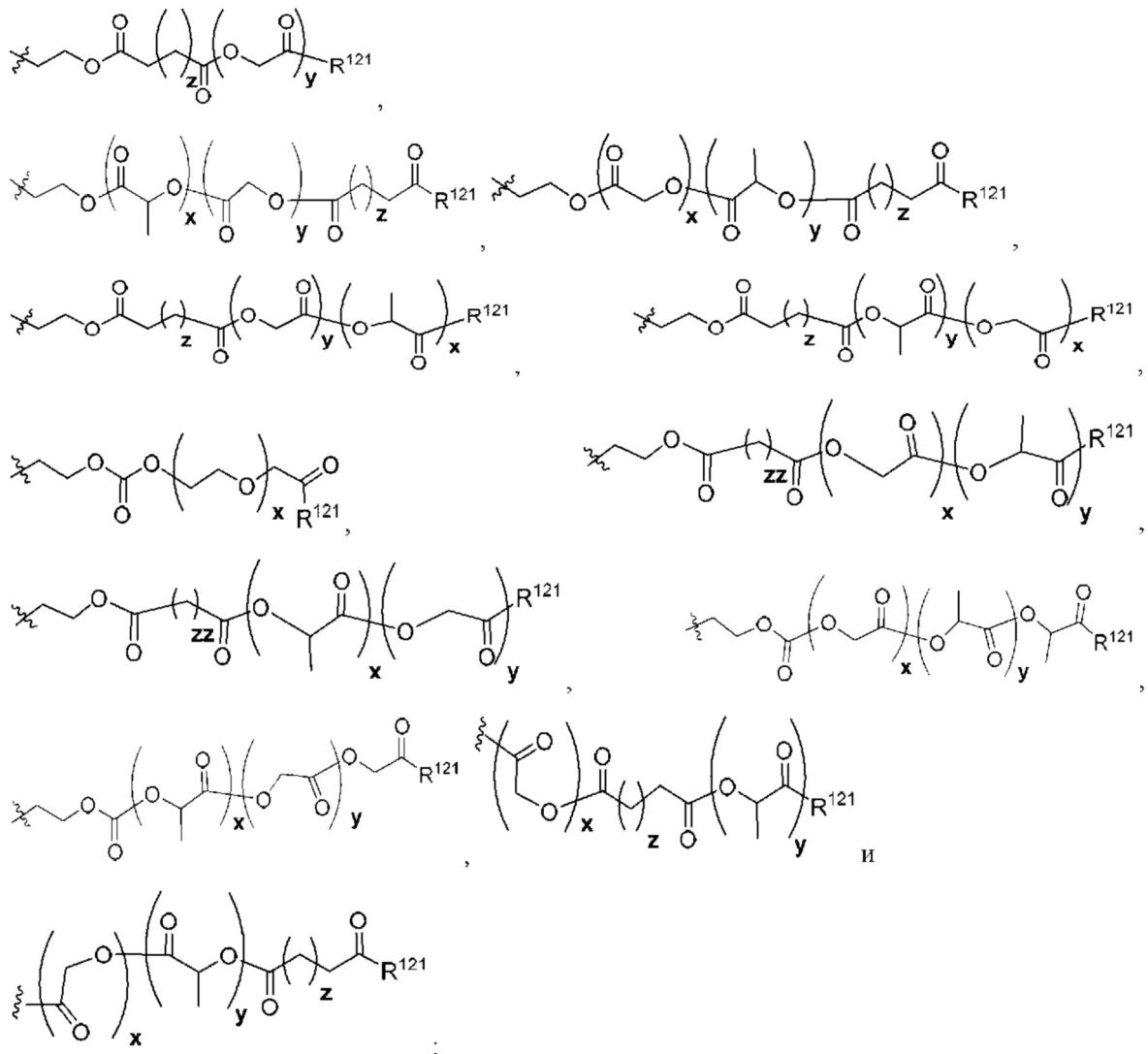
$R^{323}$  независимо выбран из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликоловой кислот, полигликолевой кислоты, сложенного полиэфира, полиамида,





$R^{336}$  выбран из:





$R^{341a}$  и  $R^{341b}$  независимо выбраны из водорода и алкила;

$R^{350}$  выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>алкила, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>гетероалкила,

$C_2$ - $C_{30}$ алкенила и  $R^{356}$ , причем по меньшей мере один из  $R^{302}$ ,  $R^{333}$  и  $R^{350}$  представляет собой  $R^{356}$ ;

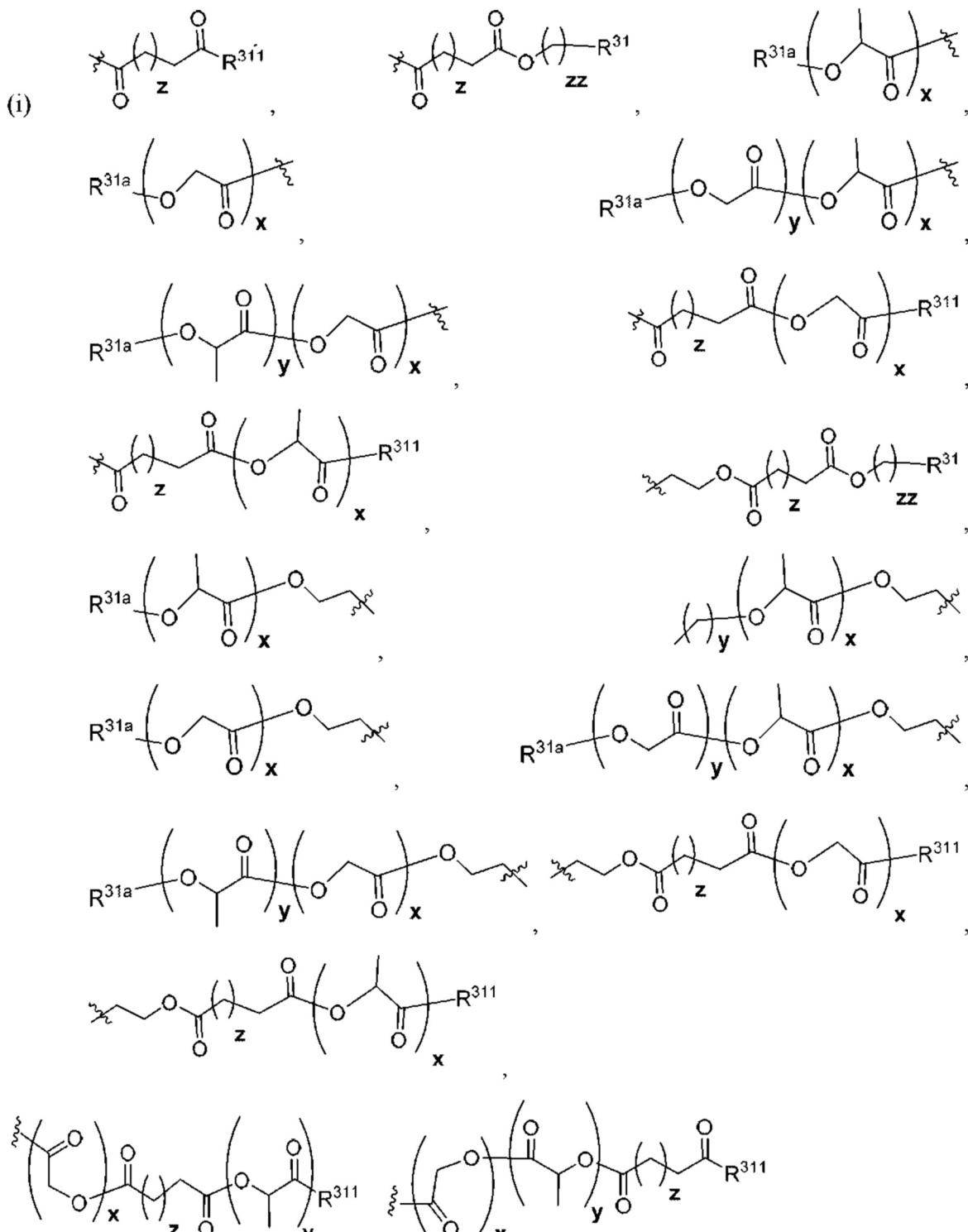
$R^{356}$  выбран из следующего:

(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полиамид;

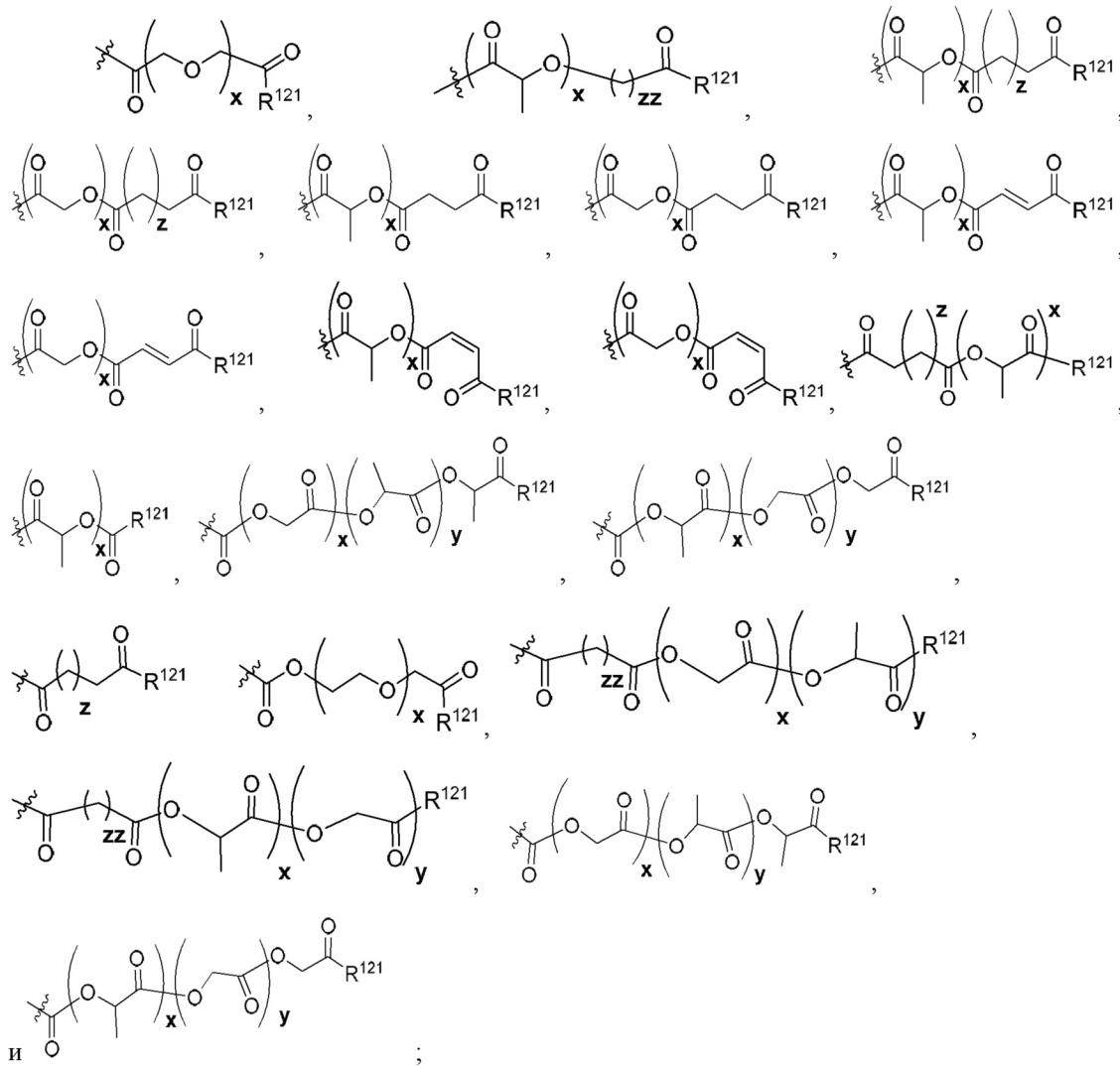
(ii)

RU 2019139817 A

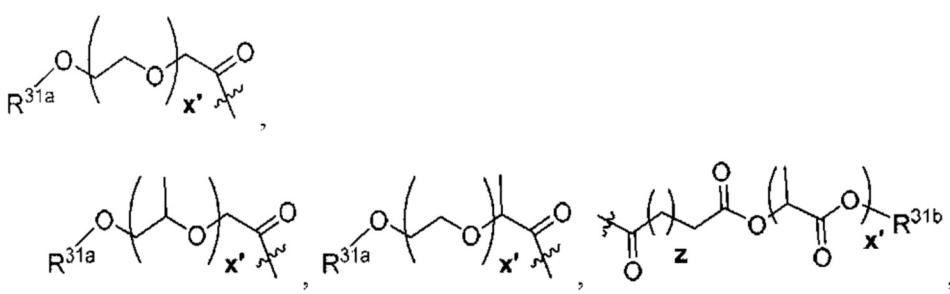
RU 2019139817 A



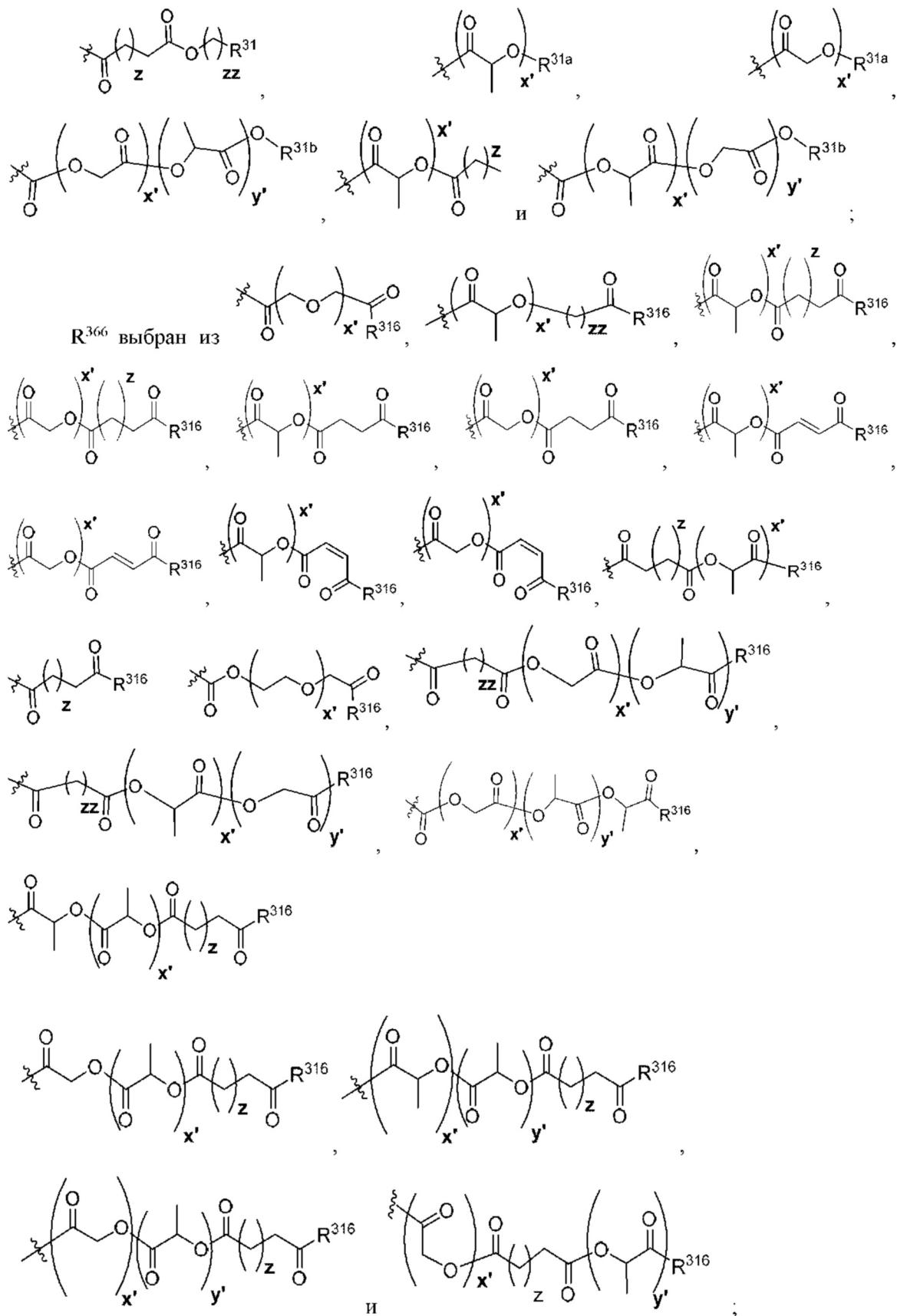
R<sup>360</sup> выбран из



$R^{364}$  выбран из: ацила, связанного с карбонильной группой полиэтиленгликоля, связанного с карбонильной группой полипропиленгликоля, связанного с карбонильной группой полипропиленоксида, полимолочной кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, полигликолевой кислоты, сложного полиэфира, полиамида,

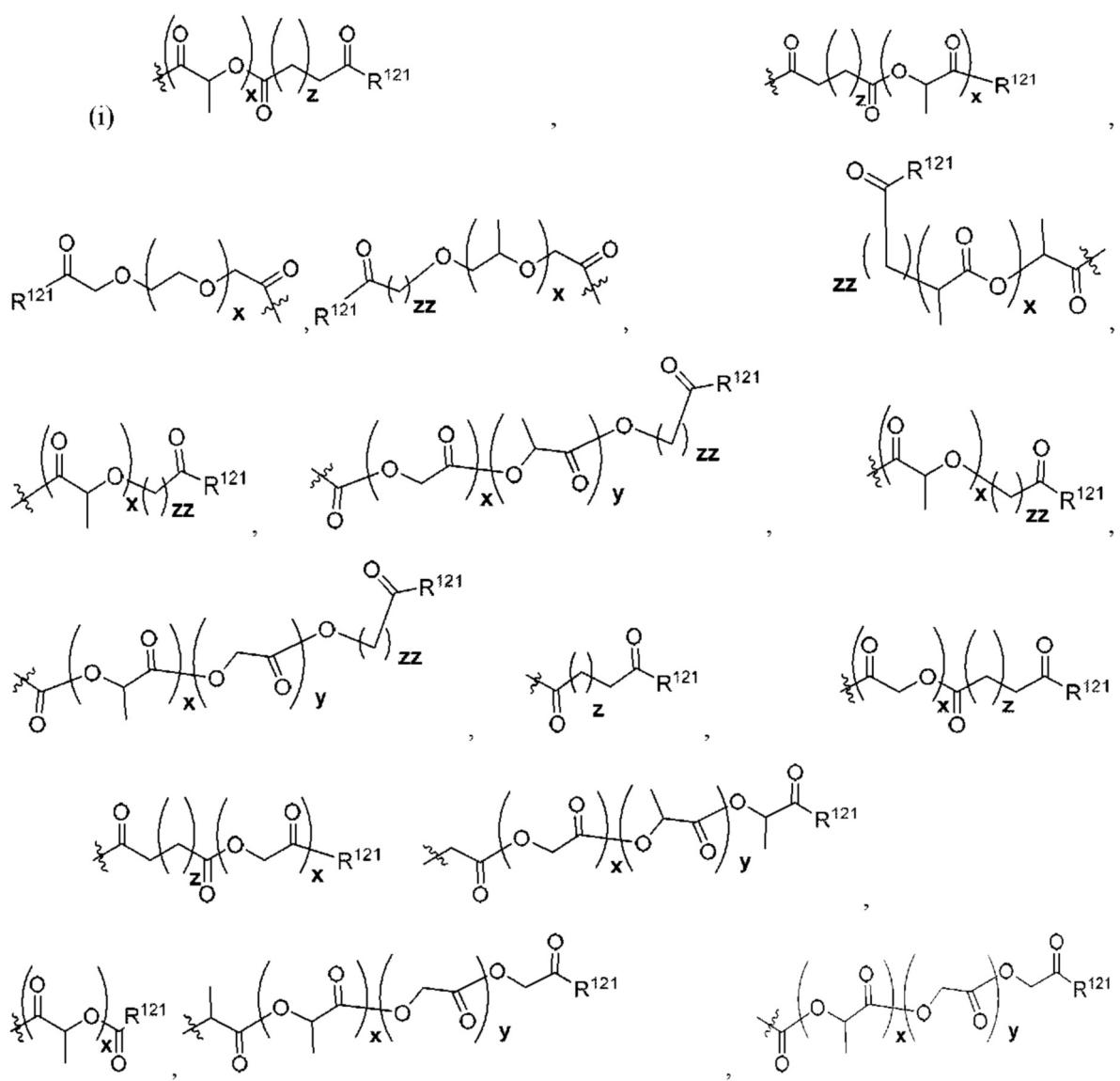


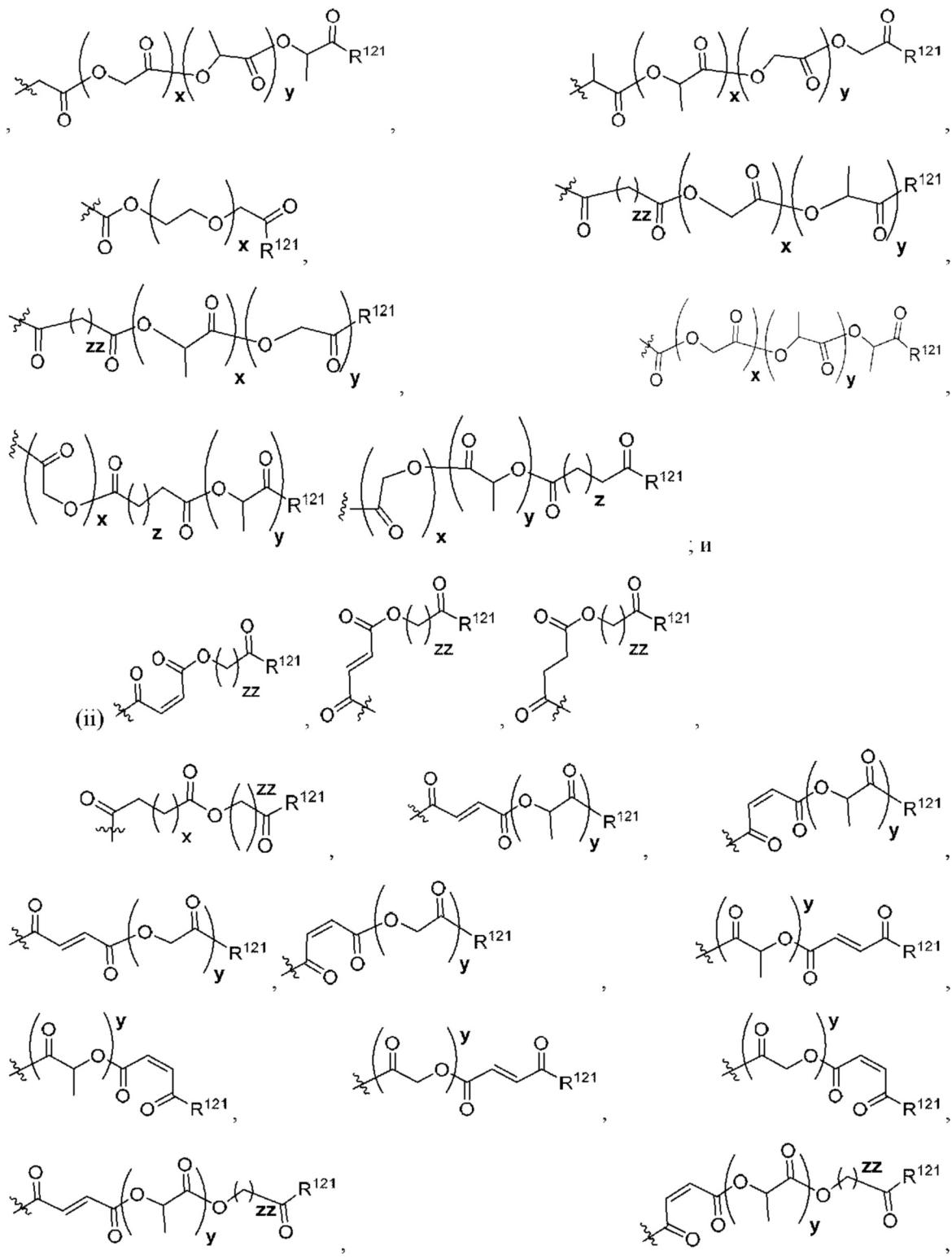
$R^{381}$  выбран из:

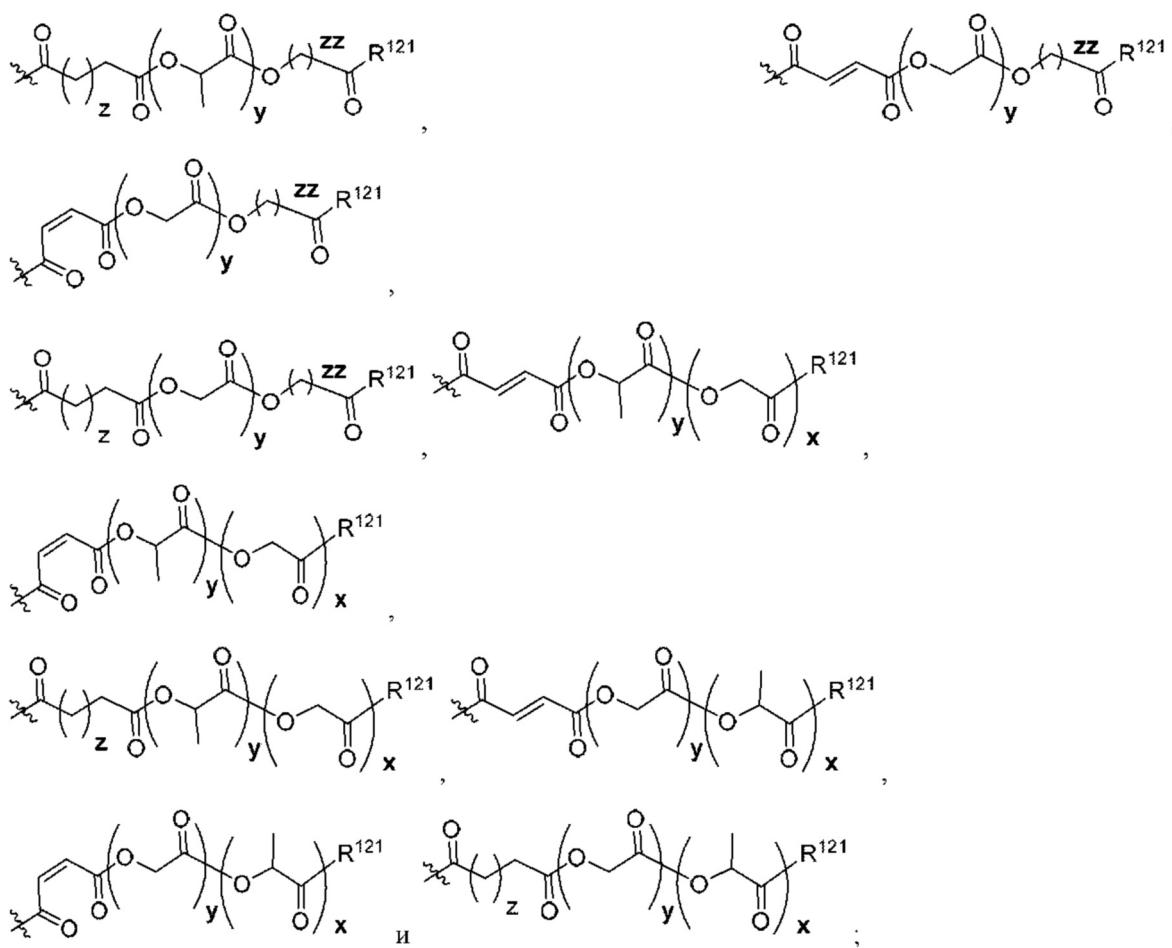


R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A

R U 2 0 1 9 1 3 9 8 1 7 A







$R^{433}$  выбран из водорода,  $-C(O)A$ , ацила, арила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

$R^{611}$  выбран из следующего:

(i)  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{-C}_{30}\text{алкилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{-C}_{30}\text{алкенилR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{-C}_{30}\text{алкинилR}^5$ ,

-C(O)OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>алкенилалкинилR<sup>5</sup>, -C(O)OC<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>алкил, -C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>алкенил,

-C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>оалкинил и -C(O)OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>алкенилалкинил;

(ii)  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-3}\text{алкил}$  по меньшей мере с одним заместителем  $\text{R}^5$  в алкильной цепи,

-C(O)OC<sub>1-30</sub>алкенил по меньшей мере с одним заместителем R<sup>5</sup> в алкенильной цепи

И

-C(O)OC<sub>1-30</sub>алкинил по меньшей мере с одним заместителем R<sup>5</sup> в алкинильной цепи;

(iii)  $-\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OC}_{1-30}\text{алкил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OC}_{1-30}\text{алкил}$ ,

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил, -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил, -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил, -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил,

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил, -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил,

$$-\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OH}, -\text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OH},$$

$$\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OH}, \text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-20}\text{OH}$$

$$-\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OH}, -\text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OH},$$

$$\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OH}, \text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OH}$$

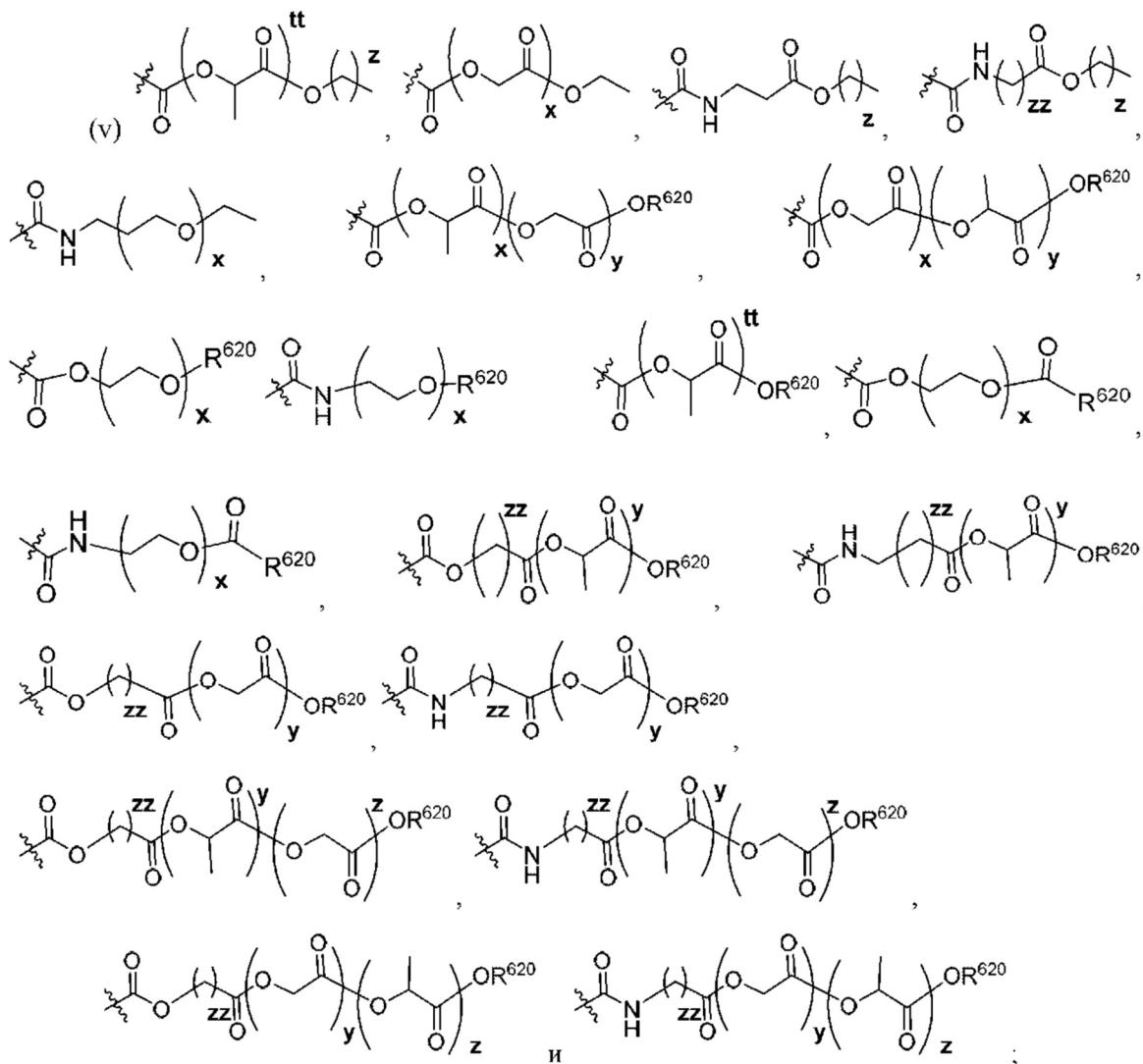
$$-\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{4-20}\text{OH}, -\text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{4-20}\text{OH},$$

$$\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{4-20}\text{OH}, \text{C}(\text{O})(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{4-20}\text{OH}$$

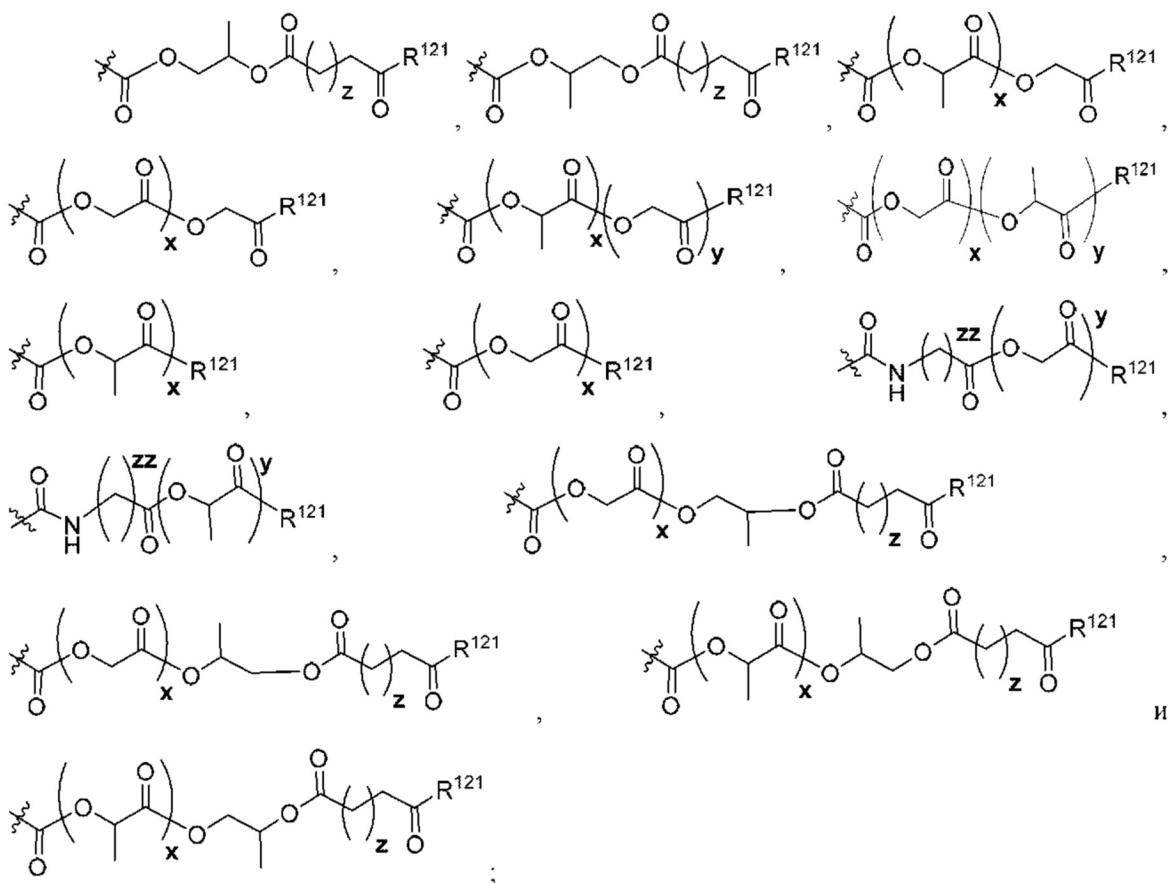
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>OH)-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)C<sub>4-10</sub>OH)-

-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил, -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил, -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил, -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил, -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>2-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>2-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-12</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-22</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>2-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>2-10</sub>OC<sub>1-30</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-12</sub>алкил,  
 -C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-22</sub>алкил;

(iv) полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир, полиамид и



R<sup>613</sup> выбран из:



$R^{615}$  и  $R^{616}$  независимо выбраны из  $-C(O)R^{618}$ ,  $C(O)A$  и водорода;

$R^{617}$  выбран из следующего:

(i) полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир и полiamид;

(ii)  $-C_{10}-C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,

$-C_{10}-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ -алкил,  $-C_{10}-C_{30}$ алкенил,  $-C_{10}-C_{30}$ алкинил и  $-C_{10}-C_{30}$ алкенилалкинил;

(iii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из  $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ , стеаридоновой кислоты, у-линовой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты; а также

(iv) алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, арилалкил и гетероарилалкил;

$R^{618}$  выбран из:

(i)  $-C_{10}-C_{30}$ алкил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-C_{10}-C_{30}$ алкил,  $-C_{10}-C_{30}$ алкенил,  $-C_{10}-C_{30}$ алкинил и  $-C_{10}-C_{30}$ алкенилалкинил; а также

(ii) остаток ненасыщенной жирной кислоты, выбранный из

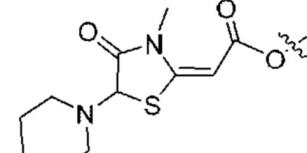
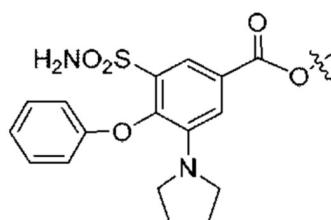
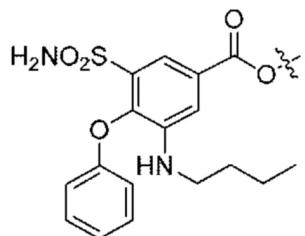
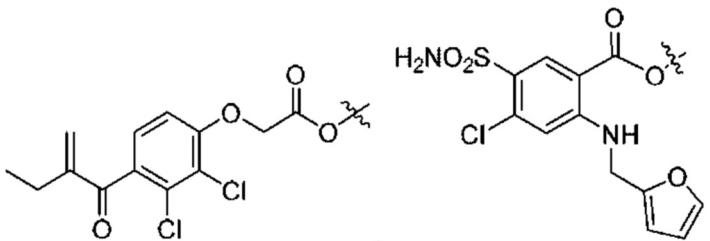
$-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ , стеаридоновой кислоты, у-линовой кислоты,

аракидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиниевой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

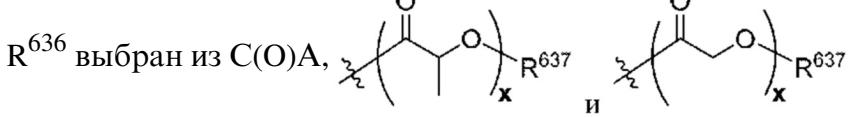
$R^{620}$  в каждом случае выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

$R^{622}$  представляет собой водород, гидрокси, амино, A, алкил, алcoxи, алкенил, алкинилциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, арилокси или стеароил;

$R^{624}$  представляет собой



$R^{636}$  выбран из



$R^{637}$  выбран из водорода,  $-C(O)A$ ,  $-C(O)$ алкила, арила, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила;

$R^{701}$  выбран из следующего:

(i)  $-OC_{15-30}$ алкил $R^5$ ,  $-OC_2-C_{30}$ алкенил $R^5$ ,  $-OC_2-C_{30}$ алкинил $R^5$ ,

$-OC_4-C_{30}$ алкенилалкинил $R^5$ ,  $-OC_{15-30}$ алкил,  $-OC_2-C_{30}$ алкенил,

$-OC_2-C_{30}$ алкинил и  $-OC_4-C_{30}$ алкенилалкинил;

(ii)  $-OC_{15-30}$ алкил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкильной цепи,

$-OC_{1-30}$ алкенил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкенильной цепи и

$-OC_{1-30}$ алкинил по меньшей мере с одним заместителем  $R^5$  в алкинильной цепи;

(iii)  $-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ алкил,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ алкил,

$-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ алкил,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ алкил,

$-(OCH_2C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ алкил,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ алкил,

$-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ алкил,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ алкил,

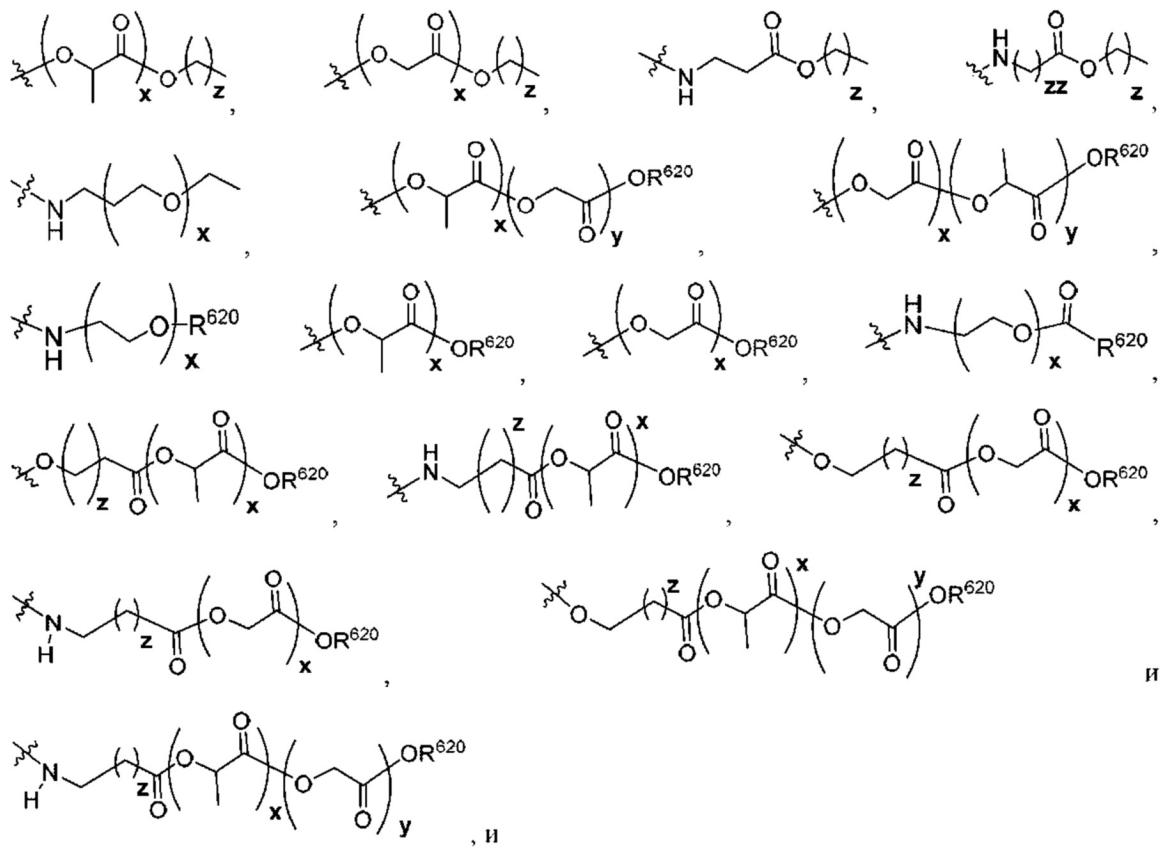
$-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ алкил,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ алкил,

$-(OCH_2C(O))_{1-20}OH$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OH$ ,

$-(OCH_2C(O))_{1-10}OH$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OH$ ,

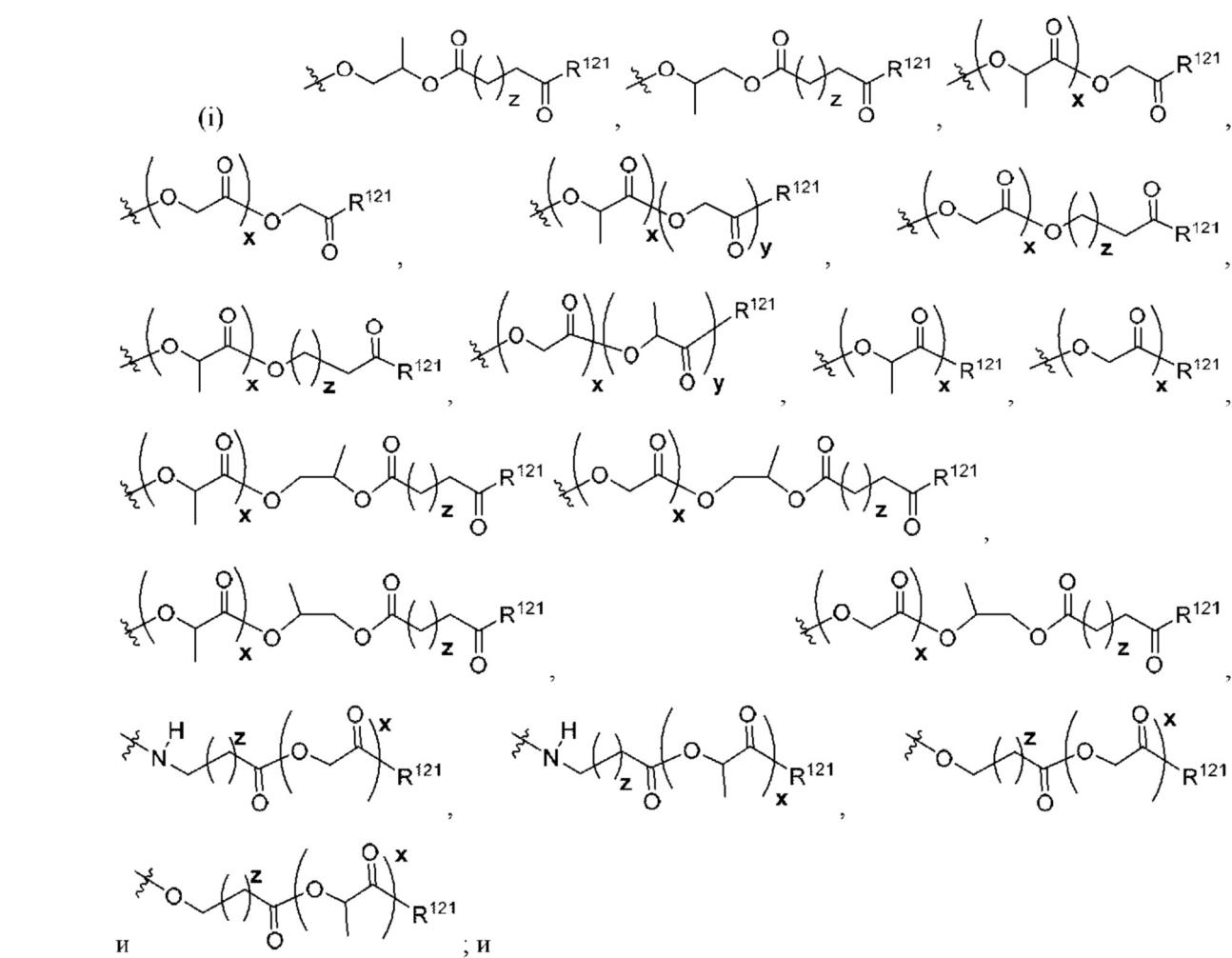
$-(OCH_2C(O))_{4-20}OH$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OH$ ,

$-(OCH_2C(O))_{4-10}OH$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OH$ ,  
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OC_{1-10}\text{алкил}$ ,  $-(OCH_2C(O))_{4-10}OC_{1-10}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-10}\text{алкил}$ ,  $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-10}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}\text{алкил}$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}\text{алкил}$ ,  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{2-10}(OCH(CH_3)C(O))_{2-10}OC_{1-30}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-12}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-22}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-30}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{2-10}(OCH_2C(O))_{2-10}OC_{1-30}\text{алкил}$ ,  
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-12}\text{алкили}$   
 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-22}\text{алкил}$ ;  
(iv) полипропиленгликоль, полипропиленоксид, полимолочная кислота, сополимер  
молочной и гликолевой кислот, полигликолевая кислота, сложный полиэфир, полиамид,



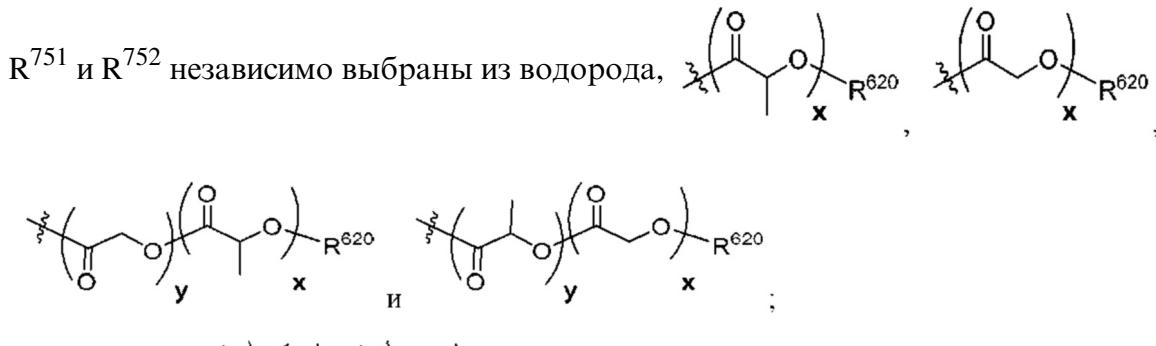
(v) -OH;

где R<sup>701</sup> не может представлять собой OH, когда R<sup>751</sup> и R<sup>752</sup> оба являются водородом;  
R<sup>740</sup> выбран из:



(ii) -OH,

где R<sup>740</sup> не может представлять собой -OH, когда R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> оба являются водородом;



L<sup>1</sup> выбран из:

L<sup>2</sup> выбран из:

L<sup>4</sup> представляет собой связь, алкил, алкенил, алкинил, -C(O)-, -C(S)-, -NH-, -N(алкил)-, -O- или алкил-C(O)-;

L<sup>5</sup> представляет собой двойную связь, алкил или алкенил;

L<sup>6</sup> выбран из -O-, -NH-, -N(алкил)<sub>1-4</sub>-, -C(O)O-, -S-, -C(O)- и -OC(O)-;

L<sup>10</sup> представляет собой -O-, -NH- или -N(алкил)-;

$L^{33}$  выбран из следующего: связь,  $-OC_1-C_{30}\text{алкил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкил}-O-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкил}-NH-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкил}-NH-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкил}-N(\text{алкил})-$ ,  $-N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкил}-N(\text{алкил})-$ ,  $-OC_1-C_{30}\text{алкенил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкенил}-O-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкенил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкенил}-NH-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкенил}-NH-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкенил}-N(\text{алкил})-$ ,  $-N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкенил}-N(\text{алкил})-$ ,  $-OC_1-C_{30}\text{алкинил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкинил}-O-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкинил}-O-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкинил}-NH-$ ,  $N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкинил}-NH-$ ,  $-NHC_1-C_{30}\text{алкинил}-N(\text{алкил})-$  и  $-N(\text{алкил})C_1-C_{30}\text{алкинил}-N(\text{алкил})-$ ;  $A$  выбран из  $H$ , алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси и алкилокси;

$Q$  выбран из:  $N$ ,  $CH$  и  $CR^{23}$ ;

$Y$  представляет собой  $CR^{150}$  или  $N$ ;

$Z$  представляет собой  $CR^{130}$  или  $N$ ;

$t$  независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

$tt$  выбран из 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

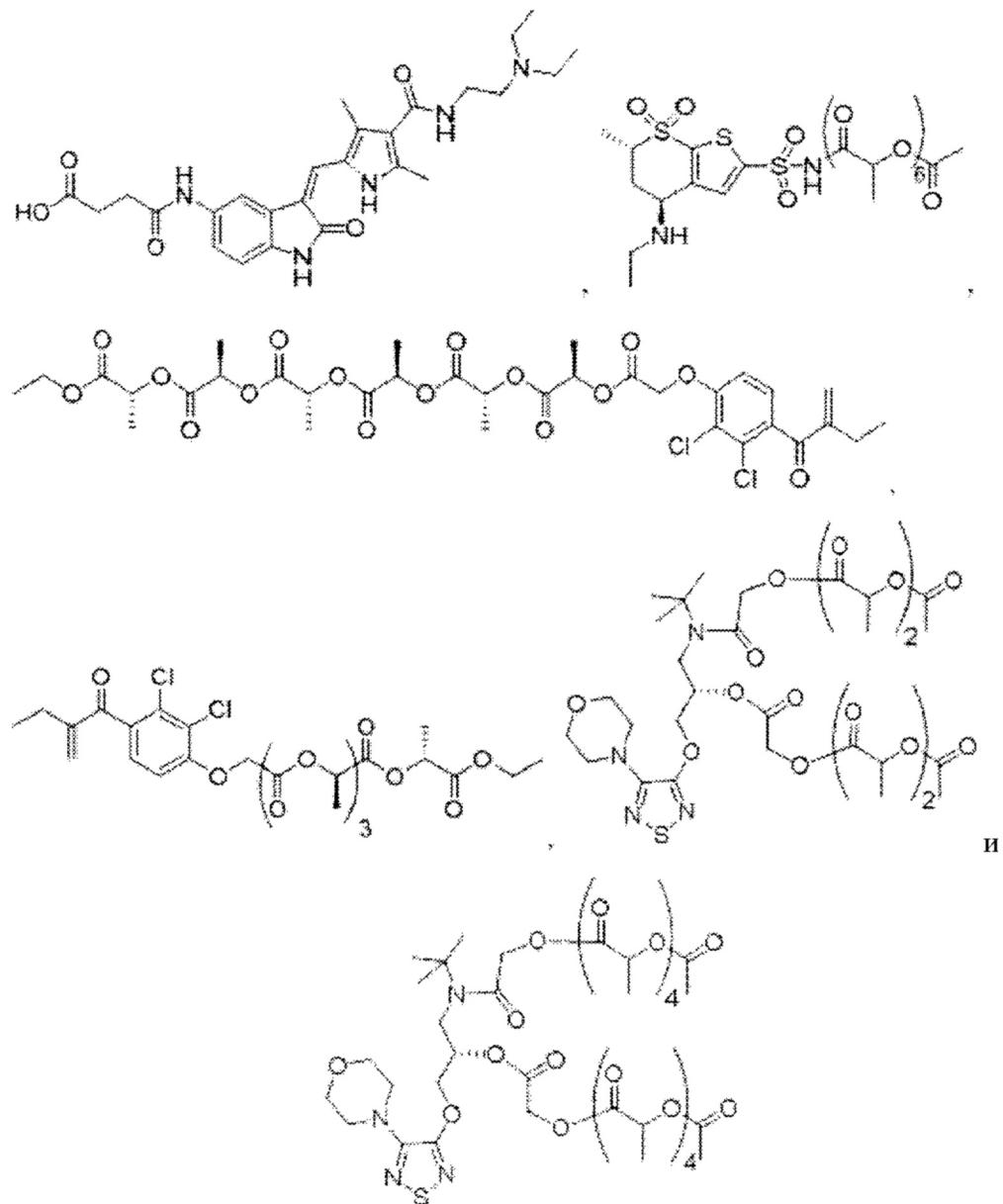
$a$ ,  $b$  и  $c$  независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30, где  $a$  и  $c$  не могут оба представлять собой 0;

$x$  и  $u$  независимо выбраны из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30;

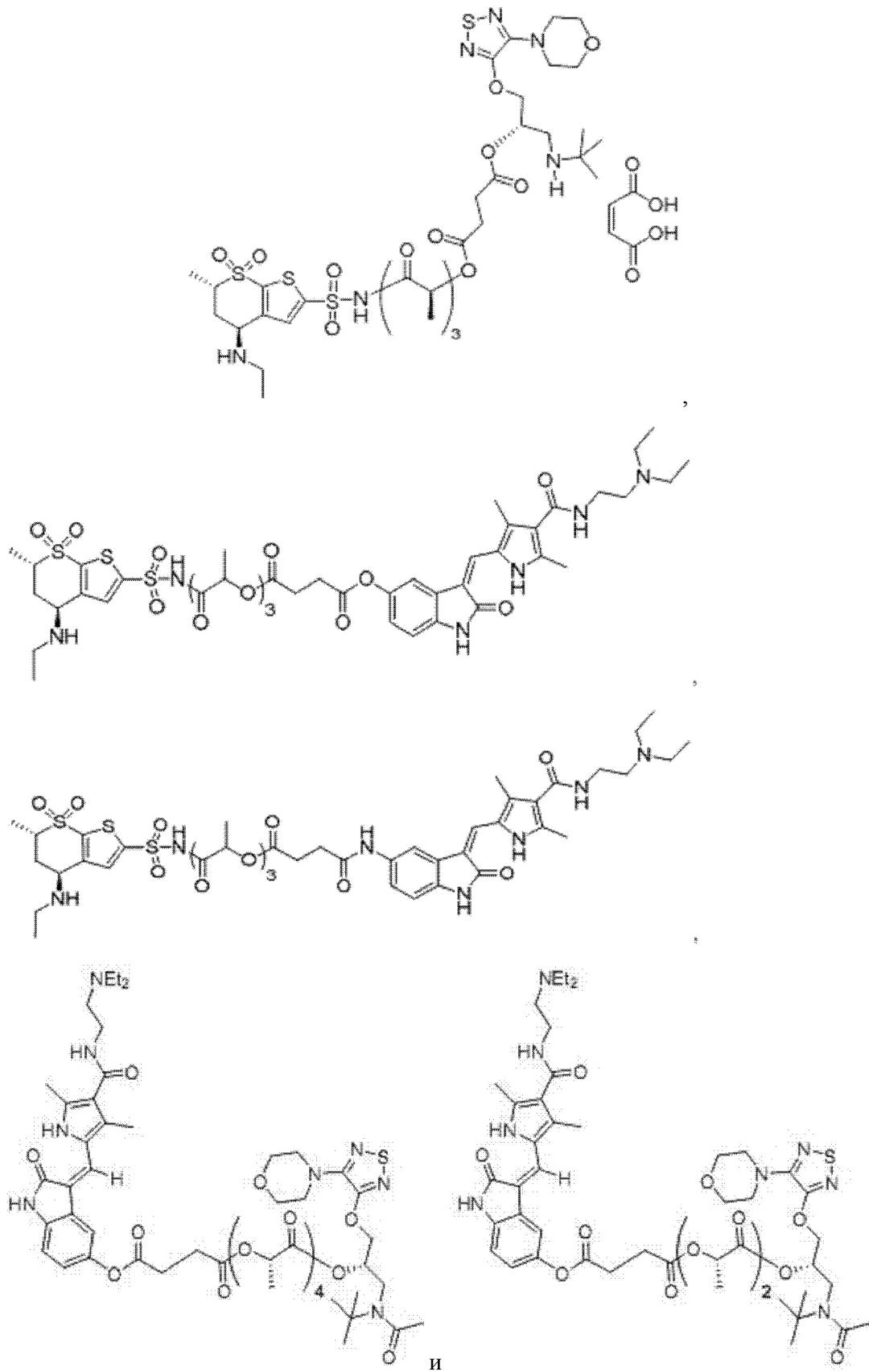
$z$  независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;  $a$  также

$zz$  независимо выбран из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

2. Твердая агрегирующая микрочастица по п. 1, причем пролекарство выбрано из



3. Твердая агрегирующая микрочастица по п. 1, причем пролекарство выбрано из



4. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-3, подходящая для пути доставки, выбранного из группы, состоящей из интравитреальных, интрастромальных, внутрикамерных, субтенонных, субретинальных, ретробульбарных, перибульбарных, супрахориоидальных, субхориоидальных, конъюнктивальных, субконъюнктивальных, эписклеральных, задних околосклеральных, перикорнеальных инъекций и инъекций в

слезные протоки.

5. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-3, в которой по меньшей мере одна гранула способна к замедленной доставке лекарственного средства в течение по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 10 месяцев.

6. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-5, причем микрочастица содержит PLGA и PLGA-PEG.

7. Твердая агрегирующая микрочастица по п. 6, в которой соотношение PLGA/PLGA-PEG составляет приблизительно 99/1.

8. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-5, причем микрочастица содержит PLA и PLGA-PEG.

9. Твердая агрегирующая микрочастица по п. 8, в которой соотношение PLA/PLGA-PEG составляет приблизительно 99/1.

10. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-5, причем микрочастица содержит PLGA, PLA и PLGA-PEG.

11. Твердая агрегирующая микрочастица по п. 10, в которой соотношение PLA/PLGA/PLGA-PEG составляет приблизительно 5/95/1, 10/90/1, 15/85/1, 20/80/1, 25/75/1, 30/70/1, 35/65/1, 40/60/1, 45/55/1, 40/60/1, 45/55/1, 50/50/1, 55/45/1, 60/40/1, 65/35/1, 70/30/1, 75/25/1, 80/20/1, 85/15/1, 90/10/1, 95/5/1 или 100/1/1.

12. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 1-5, причем микрочастица содержит (i) PLGA; (ii) PLGA, причем PLGA в (ii) характеризуется отношением лактида к гликолиду, отличным от PLGA в (i); и (iii) PLGA-PEG.

13. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 8-11, в которой PLA содержит кислоту на конце.

14. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 8-11, в которой PLA содержит эфир на конце.

15. Твердая агрегирующая микрочастица по любому из пп. 6-12, в которой PLGA-PEG представляет собой PLGA45k-PEG5k.

16. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц, которые содержат терапевтическое средство, инкапсулированное по меньшей мере в одном биоразлагаемом полимере, и поверхностно-активное вещество поверхности, причем микрочастицы имеют средний диаметр от 10 до 60 мкм и:

(i) имеют модифицированную поверхность, которая была обработана в мягких условиях для удаления поверхностно-активного вещества поверхности;

(ii) были обработаны для удаления или уменьшения количества воздуха или газа, прилипшего к микрочастице; а также

(iii) способны агрегировать *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм, способной к замедленной доставке лекарственного средства *in vivo* в течение по меньшей мере одного месяца.

17. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по п. 16, причем микрочастицы содержат PLA и PLGA-PEG.

18. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по п. 17, в котором соотношение PLA/PLGA-PEG составляет приблизительно 99/1.

19. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по п. 16, в котором микрочастицы содержат PLGA и PLGA-PEG.

20. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по п. 19, в котором соотношение PLGA/PLGA-PEG составляет приблизительно 99/1.

21. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по п. 16, в котором микрочастицы содержат PLGA, PLA и PLGA-PEG.

22. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц, причем воздух или газ, прилипший к микрочастицам, удаляют или уменьшают по меньшей мере одним процессом, выбранным из вакуумирования; добавки вспомогательного вещества и обработки ультразвуком.

23. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по любому из пп. 16-22, причем микрочастица была обработана вакуумом под давлением менее чем 40 мм рт. ст., менее чем 30 мм рт. ст., менее чем 25 мм рт. ст., менее чем 20 мм рт. ст., менее чем 10 мм рт. ст. или менее чем 5 мм рт. ст. в течение от 1 до 90 минут.

24. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по любому из пп. 16-22, причем микрочастица была обработана вспомогательным веществом путем супензирования в водном растворе сахара, обработанного ультразвуком в течение по меньшей мере 30 минут, по меньшей мере 20 минут, по меньшей мере 10 минут или по меньшей мере 5 минут.

25. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по любому из пп. 16-22, причем микрочастица была обработана ультразвуком в течение по меньшей мере 5, 10, 20 или 30 минут.

26. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по любому из пп. 16-25, причем терапевтическое средство представляет собой одно из пролекарств, указанных в п. 1.

27. Лиофилизированное или восстанавливаемое твердое вещество из агрегирующих микрочастиц по любому из пп. 16-25, причем терапевтическое средство выбрано из тивозаниба, иматиниба, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, канертиниба, семаксаниба, ваталаниниба, сорафениба, акситиниба, пазопаниба, дазатиниба, нилотиниба, кризотиниба, руксолитиниба, вандетаниба, вемурафениба, бозутиниба, кабозантиниба, регорафениба, висмодегиба и понатиниба.

28. Способ лечения глазного нарушения, выбранного из глаукомы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации, сухой формы возрастной макулярной дегенерации, связанного с повышением внутриглазного давления нарушения, повреждения зрительного нерва, вызванного высоким внутриглазным давлением, и диабетической ретинопатии, предусматривающий введение нуждающемуся в этом хозяину твердых агрегирующих микрочастиц по пп. 1-27, причем твердые агрегирующие микрочастицы вводят в глаз, и они агрегируют *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм, которая обеспечивает замедленную доставку лекарственного средства в течение по меньшей мере четырех месяцев таким образом, чтобы гранула оставалась по существу вне зрительной линии, чтобы значительно не ухудшить зрение.

29. Применение твердых агрегирующих микрочастиц по пп. 1-27 в изготовлении лекарственного средства для лечения глазного нарушения, выбранного из глаукомы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации, сухой формы возрастной макулярной дегенерации, связанного с повышением внутриглазного давления нарушения, повреждения зрительного нерва, вызванного высоким внутриглазным давлением, и диабетической ретинопатии у нуждающегося в этом хозяине, причем твердые агрегирующие микрочастицы вводятся в глаз, и они агрегируют *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм, которая обеспечивает замедленную доставку лекарственного средства в течение по меньшей мере четырех месяцев таким образом, чтобы гранула оставалась по существу за пределами зрительной линии, чтобы значительно не ухудшить зрение.

30. Твердые агрегирующие микрочастицы по пп. 1-27 для лечения глазного нарушения, выбранного из глаукомы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации, сухой формы возрастной макулярной дегенерации, связанного с повышением внутриглазного давления нарушения, повреждения зрительного нерва, вызванного высоким внутриглазным давлением, и диабетической ретинопатии у нуждающегося в этом хозяина, причем твердые агрегирующие микрочастицы вводят в глаз, и они агрегируют *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм, которая обеспечивает замедленную доставку лекарственного средства по меньшей мере в течение четырех месяцев таким образом, чтобы гранула оставалась по существу вне зрительной линии, чтобы значительно не ухудшить зрение.

31. Твердая агрегирующая микрочастица, содержащая фармацевтически активное средство терапевтически активного соединения, инкапсулированное по меньшей мере в один биоразлагаемый полимер и по меньшей мере один гидрофобный полимер, ковалентно связанный с гидрофильным полимером, причем микрочастица имеет средний диаметр от 10 мкм до 60 мкм и поверхностно-активное вещество поверхности и:

- (i) имеет модифицированную поверхность, которая была обработана в мягких условиях при температуре менее чем приблизительно 18°C для удаления поверхностно-активного вещества поверхности;
- (ii) способна агрегировать *in vivo* с образованием по меньшей мере одной гранулы размером по меньшей мере 500 мкм *in vivo*, способной к замедленной доставке лекарственного средства *in vivo* в течение по меньшей мере трех месяцев;
- (iii) причем активное средство выбрано из тивозаниба, иматиниба, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, канертиниба, семаксаниба, ваталаниниба, сорафениба, акситиниба, пазопаниба, дазатиниба, нилотиниба, кризотиниба, руксолитиниба, вандетаниба, vemурафениба, бозутиниба, кабозантиниба, регорафениба, висмодегиба и понатиниба.