

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013121799/15, 11.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.10.2010 EP 10187619.1

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.05.2013(86) Заявка РСТ:  
IB 2011/054481 (11.10.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/049624 (19.04.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

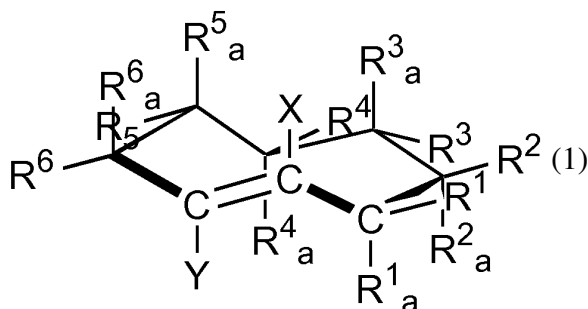
**КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС  
ЭЛЕКТРОНИКС Н.В. (NL)**

(72) Автор(ы):

**ЛУБ Йохан (NL),  
ТЕН ХУВЕ Волтер (NL),  
РОССИН Раффаэлла (NL),  
ВАН ДЕН БОС Сандра Мартина (NL),  
РОБИЙАР Марк Стефан (NL)**(54) **НАБОР ДЛЯ ПРЕТАРГЕТИНГА, СПОСОБ И АГЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НЕМ**

(57) Формула изобретения

1. Набор для направленной медицинской визуализации и/или терапевтическое средство, включающие по меньшей мере один Зонд для претаргетинга и по меньшей мере один Эффекторный зонд, где Зонд для претаргетинга включает Первичный целевой фрагмент и первую Био-ортогональную реакционноспособную группу, и где Эффекторный зонд включает Эффекторный фрагмент, такой как метка или фармацевтически активное соединение, и вторую Био-ортогональную реакционноспособную группу, где одна из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диенофилом, а другая, из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диеном, где диенофил является диенофилом с 8-членным кольцом, который соответствует формуле (1):

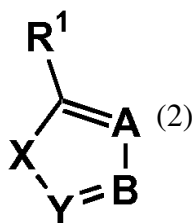


в которой положение R является экваториальным, а положение R<sub>a</sub> является аксиальным, где каждый из X, Y, R и R<sub>a</sub> независимо обозначает H, или, не более чем в шести случаях, заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, арила, О-арила, О-алкила, S-арила, S-алкила, S(O)-арила, S(O)-алкила, S(O)<sub>2</sub>-арила, S(O)<sub>2</sub>-алкила, Si-арила, Si-алкила, Si-O-алкила, OCO-алкила, OCO-арила, SCO-алкила, SCO-арила, OCS-алкила, OCS-арила, SCS-алкила, SCS-арила, F, Cl, Br, I, N<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>4</sub>H, PO<sub>4</sub>H, OH, SH, NO<sub>2</sub>, NO, CN, OCN, SCN, NCO, NCS, CF<sub>3</sub>, NR'R'', в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом, арилом, C(=O)O-алкилом, C(=O)O-арилом, C(=S)O-алкилом, C(=S)O-арилом, C(=O)S-алкилом, C(=O)S-арилом, C(=S)S-алкилом, C(=S)S-арилом, C(=O)NR'R'', в котором каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, NR'CO-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'CO-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'C(=O)O-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'C(=O)O-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, OCONR'-алкила, в котором R' является H, алкилом или арилом, OCONR'-арила, в котором R' является H, алкилом или арилом, NR'CONR''-алкила, в котором каждый R' и R'' независимо является H, алкилом или арилом, NR'CONR''-арила, в котором каждый R' и R'' независимо является H, алкилом или арилом, NR'CSNR''-алкила, в котором каждый R' и R'' независимо является H, алкилом или арилом, и NR'CSNR''-арила, в котором каждый R' и R'' независимо является H, алкилом или арилом, CR'NR'', в котором каждый R' и R'' независимо является H, алкилом или арилом; при этом один из R<sub>a</sub>, содержащихся в Линкерной группе, связан, необязательно через спейсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом; где две группы R или R<sub>a</sub> вместе могут формировать кольцо; и где по меньшей мере один и максимально четыре из R<sub>a</sub> не являются водородом.

2. Набор по п. 1, где диенофил формулы 1 удовлетворяет одному или нескольким следующим требованиям:

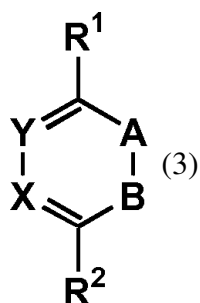
- a) X является метилом;
- b) Y является метилом;
- c) один или более заместителей R<sup>2</sup><sub>a</sub>, R<sup>3</sup><sub>a</sub>, R<sup>4</sup><sub>a</sub>, R<sup>5</sup><sub>a</sub> является О-алкилом;
- d) один или более заместителей R<sup>2</sup><sub>a</sub>, R<sup>3</sup><sub>a</sub>, R<sup>4</sup><sub>a</sub>, R<sup>5</sup><sub>a</sub> является О-арилом;
- e) один или более заместителей R<sup>2</sup><sub>a</sub>, R<sup>3</sup><sub>a</sub>, R<sup>4</sup><sub>a</sub>, R<sup>5</sup><sub>a</sub> является алкилом;
- f) один или более заместителей R<sup>2</sup><sub>a</sub>, R<sup>3</sup><sub>a</sub>, R<sup>4</sup><sub>a</sub>, R<sup>5</sup><sub>a</sub> является арилом;

3. Набор по п. 1 или 2, где диен выбран из группы, состоящей из соединений формул (2), (3), (4) и (5), определенных ниже:

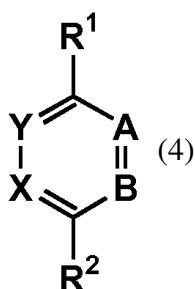


в которой R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-R', OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R'', C(=S)NR'R'', NR'R'', NR'C(=O)R'', NR'C(=S)R'', NR'C(=O)OR'', NR'C(=S)OR'', NR'C(=O)SR'', NR'C(=S)SR'', NR'C(=O)NR''R''', NR'C(=S)NR''R''', где каждый R', R'' и R''' независимо является H, арилом или алкилом; каждый A и B независимо выбран из группы, состоящей из алкил-замещенного углерода, арил-замещенного углерода, азота, N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>, N<sup>+</sup>R, где R является

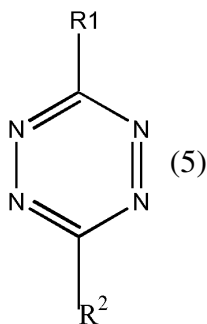
алкилом, при условии, что А и В не являются углеродом оба; Х выбран из группы, состоящей из О, N-алкила и C=O, и Y представляет собой CR, где R выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, C(=O)OR', C(=O)SR', C(=S)OR', C(=S)SR', C(=O)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом;



в которой каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-R', NO<sub>2</sub>, OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', OC(=O)R''', SC(=O)R''', OC(=S)R''', SC(=S)R''', S(=O)R', S(=O)<sub>2</sub>R''', S(=O)<sub>2</sub>NR'R'', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R'', C(=S)NR'R'', NR'R'', NR'C(=O)R'', NR'C(=S)R'', NR'C(=O)OR'', NR'C(=S)OR'', NR'C(=O)SR'', NR'C(=S)SR'', OC(=O)NR'R'', SC(=O)NR'R'', OC(=S)NR'R'', SC(=S)NR'R'', NR'C(=O)NR'R'', NR'C(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; А выбран из группы, состоящей из N-алкила, N-арила, C=O и CN-алкила; В представляет собой О или S; Х выбран из группы, состоящей из N, CH, C-алкила, C-арила, CC(=O)R', CC(=S)R', CS(=O)R', CS(=O)<sub>2</sub>R''', CC(=O)O-R', CC(=O)S-R', CC(=S)O-R', CC(=S)S-R', CC(=O)NR'R'', CC(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N, и N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>;



в которой каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>-R', NO<sub>2</sub>, OR', SR', C(=O)R', C(=S)R', OC(=O)R''', SC(=O)R''', OC(=S)R''', SC(=S)R''', S(=O)R', S(=O)<sub>2</sub>R''', S(=O)<sub>2</sub>NR'R'', C(=O)O-R', C(=O)S-R', C(=S)O-R', C(=S)S-R', C(=O)NR'R'', C(=S)NR'R'', NR'R'', NR'C(=O)R'', NR'C(=S)R'', NR'C(=O)OR'', NR'C(=S)OR'', NR'C(=O)SR'', NR'C(=S)SR'', OC(=O)NR'R'', SC(=O)NR'R'', OC(=S)NR'R'', SC(=S)NR'R'', NR'C(=O)NR'R'', NR'C(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; А выбран из группы, состоящей из N, C-алкила, C-арила и N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>; В представляет собой N; Х выбран из группы, состоящей из N, CH, C-алкила, C-арила, CC(=O)R', CC(=S)R', CS(=O)R', CS(=O)<sub>2</sub>R''', CC(=O)O-R', CC(=O)S-R', CC(=S)O-R', CC(=S)S-R', CC(=O)NR'R'', CC(=S)NR'R'', где каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, а R''' независимо является арилом или алкилом; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N и N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>;



в которой каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо обозначает заместитель, выбранный из группы, состоящей из H, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2,6-пиримидила, 2,5-пиримидила, 3,5-пиримидила, 2,4-пиримидила, или фенила, необязательно замещенного одной или более электроноакцепторными группами, такими как  $NO_2$ , F, Cl,  $CF_3$ , CN, COOH, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONR_2$ , CHO, COR,  $SO_2R$ ,  $SO_2OR$ , NO, Ar, где R является  $C_1$ - $C_6$  алкилом, а Ar обозначает ароматическую группу, в частности фенил, пиридил или нафтил; и где диен включает по меньшей мере одну связь, необязательно через спейсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом.

4. Агент для претаргетинга, включающий первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в любом из пп. 1 или 2.

5. Визуализационный зонд, включающий детектируемую метку, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{18}F$ ,  $^{19}F$ ,  $^{51}Cr$ ,  $^{52}Fe$ ,  $^{52}Mn$ ,  $^{55}Co$ ,  $^{60}Cu$ ,  $^{61}Cu$ ,  $^{62}Zn$ ,  $^{62}Cu$ ,  $^{63}Zn$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{66}Ga$ ,  $^{67}Ga$ ,  $^{68}Ga$ ,  $^{70}As$ ,  $^{71}As$ ,  $^{72}As$ ,  $^{74}As$ ,  $^{75}Se$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$ ,  $^{80}Br$ ,  $^{82}Br$ ,  $^{82}Rb$ ,  $^{86}Y$ ,  $^{88}Y$ ,  $^{89}Sr$ ,  $^{89}Zr$ ,  $^{97}Ru$ ,  $^{99}Tc$ ,  $^{110}In$ ,  $^{111}In$ ,  $^{113}In$ ,  $^{114}In$ ,  $^{117}Sn$ ,  $^{120}I$ ,  $^{122}Xe$ ,  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{166}Ho$ ,  $^{167}Tm$ ,  $^{169}Yb$ ,  $^{193}Pt$ ,  $^{195}Pt$ ,  $^{201}Tl$  и  $^{203}Pb$ , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в пп. 1 или 2.

6. Терапевтический зонд, включающий фармацевтически активное соединение, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{24}Na$ ,  $^{32}P$ ,  $^{33}P$ ,  $^{47}Sc$ ,  $^{59}Fe$ ,  $^{67}Cu$ ,  $^{76}As$ ,  $^{77}As$ ,  $^{80}Br$ ,  $^{82}Br$ ,  $^{89}Sr$ ,  $^{90}Nb$ ,  $^{90}Y$ ,  $^{103}Ru$ ,  $^{105}Rh$ ,  $^{109}Pd$ ,  $^{111}Ag$ ,  $^{121}Sn$ ,  $^{127}Te$ ,  $^{131}I$ ,  $^{140}La$ ,  $^{141}Ce$ ,  $^{142}Pr$ ,  $^{143}Pr$ ,  $^{144}Pr$ ,  $^{149}Pm$ ,  $^{149}Tb$ ,  $^{151}Pm$ ,  $^{153}Sm$ ,  $^{159}Gd$ ,  $^{161}Tb$ ,  $^{165}Dy$ ,  $^{166}Dy$ ,  $^{166}Ho$ ,  $^{169}Er$ ,  $^{172}Tm$ ,  $^{175}Yb$ ,  $^{177}Lu$ ,  $^{186}Re$ ,  $^{188}Re$ ,  $^{198}Au$ ,  $^{199}Au$ ,  $^{211}At$ ,  $^{211}Bi$ ,  $^{212}Bi$ ,  $^{212}Pb$ ,  $^{213}Bi$ ,  $^{214}Bi$ ,  $^{223}Ra$  и  $^{225}Ac$ , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диенофилом согласно формуле (1), определенной в п. 1 или 2.

7. Способ претаргетинга, включающий введение агента для претаргетинга по п. 4 субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма.

8. Способ визуализации, включающий:

- осуществление способа претаргетинга по п. 7, с последующим введением визуализационного зонда по п. 5, включающего детектируемую метку, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{18}F$ ,  $^{19}F$ ,  $^{51}Cr$ ,  $^{52}Fe$ ,  $^{52}Mn$ ,  $^{55}Co$ ,  $^{60}Cu$ ,  $^{61}Cu$ ,  $^{62}Zn$ ,  $^{62}Cu$ ,  $^{63}Zn$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{66}Ga$ ,  $^{67}Ga$ ,  $^{68}Ga$ ,  $^{70}As$ ,  $^{71}As$ ,  $^{72}As$ ,  $^{74}As$ ,  $^{75}Se$ ,  $^{75}Br$ ,

$^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{88}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{110}\text{In}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{113}\text{In}$ ,  $^{114}\text{In}$ ,  $^{117}\text{Sn}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{122}\text{Xe}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{167}\text{Tm}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{193}\text{Pt}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  и  $^{203}\text{Pb}$ , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, или

- осуществление способа претаргетинга, который включает введение агента для претаргетинга, включающего Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма, с последующим введением визуализационного зонда по п. 5,

где био-ортогональные реакционноспособные группы в агенте для претаргетинга и в визуализационном зонде вместе формируют реакционноспособных партнеров для указанной [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера.

9. Способ направленной терапии у субъекта, включающий:

- осуществление способа претаргетинга по п. 7, с последующим введением терапевтического зонда, включающего фармацевтически активное соединение, предпочтительно изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{76}\text{As}$ ,  $^{77}\text{As}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{111}\text{Ag}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{127}\text{Te}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{143}\text{Pr}$ ,  $^{144}\text{Pr}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{151}\text{Pm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{166}\text{Dy}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{172}\text{Tm}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{211}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{214}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{225}\text{Ac}$ , и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, или

- осуществление способа претаргетинга, который включает введение агента для претаргетинга, включающего Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 3, субъекту и обеспечение циркуляции агента в организме субъекта в течение периода времени, эффективного для достижения связывания Первичного целевого фрагмента с первичной мишенью, с последующим выведением несвязавшегося агента из организма, с последующим введением визуализационного зонда по п. 6,

где био-ортогональные реакционноспособные группы в агенте для претаргетинга и в терапевтическом зонде вместе формируют реакционноспособных партнеров для указанной [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера.

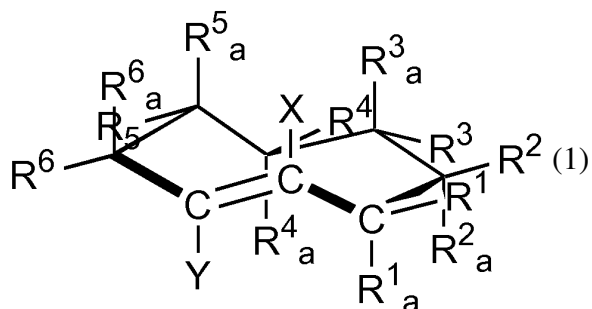
10. Агент по п. 4 для применения в способе по любому из пп. 7-9.

11. Соединение, соответствующее формуле (1), определенной в любом из пп. 1 или 2, для применения в способе претаргетинга у животного или человека.

12. Применение транс-циклооктена, имеющего один или более аксиальных заместителей, предпочтительно соединения, соответствующего формуле (1), по п. 1 или 2, в качестве диенофильного реагента в способе претаргетинга на основе ретро-реакции Дильса-Альдера.

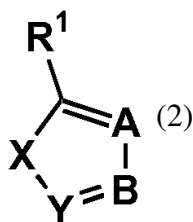
13. Набор для направленной медицинской визуализации и/или терапевтическое средство, включающие по меньшей мере один Зонд для претаргетинга и по меньшей мере один Эффекторный зонд, где Зонд для претаргетинга включает Первичный целевой фрагмент и первую Био-ортогональную реакционноспособную группу, и где

Эффекторный зонд включает Эффекторный фрагмент, такой как метка или фармацевтически активное соединение, и вторую Био-ортогональную реакционноспособную группу, где одна из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диенофилом, а другая, из первой и второй Био-ортогональных реакционноспособных групп является диеном, где диенофил является диенофилом с 8-членным кольцом, который соответствует формуле (1):

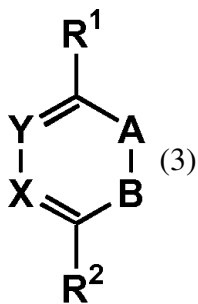


в которой положение R является экваториальным, а положение R<sub>a</sub> является аксиальным, где каждый из X, Y, R и R<sub>a</sub> независимо обозначает H, или, не более чем в шести случаях, заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, О-алкила, О-арила, S-алкила, Si-алкила, F, Cl, Br, I, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>, NR'R'', в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом, C(=O)Оалкилом, C(=O)Оарилом, CONR'R'', в котором каждый R' и R'' независимо является H, арилом или алкилом, ОСОалкилом, ОСОарилом, NR'COалкила, в котором R' является H или алкилом, NR'COарила, в котором R' является H или алкилом, NR'C(=O)Оалкила, в котором R' является H или алкилом, NR'C(=O)Оарила, в котором R' является H или алкилом, OCONR'алкила, в котором R' является H или алкилом, OCONR'арила, в котором R' является H или алкилом, NR'CONR''алкила, в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом, NR'CONR''арила, в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом, NR'CSNR''алкила, в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом, и NR'CSNR''арила, в котором каждый R' и R'' независимо является H или алкилом; при этом один из R<sub>a</sub>, содержащихся в Линкерной группе, связан, необязательно через спейсер, с Зондом для претаргетинга или Эффекторным зондом; где две группы R или R<sub>a</sub> вместе могут формировать кольцо; и где по меньшей мере один и максимально четыре из R<sub>a</sub> не являются водородом.

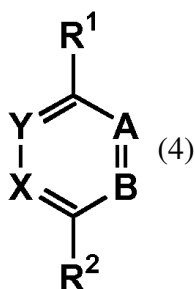
14. Набор по п. 13, где диен выбран из группы, состоящей из соединений формул (2), (3), (4) и (5), определенных ниже:



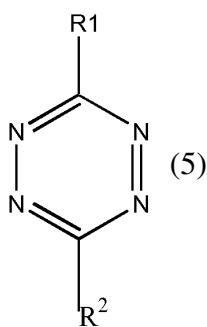
в которой R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, арила, О-алкила, C(=O)О-алкила, О- и NH<sub>2</sub>; каждый А и В независимо выбран из группы, состоящей из алкил-замещенного углерода, арил-замещенного углерода, азота, N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>, N<sup>+</sup>R, где R является алкилом, при условии, что А и В не являются углеродом оба; X выбран из группы, состоящей из О, N-алкила и C=O, и Y представляет собой CR, где R выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, C(=O)Оалкила;



в которой каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, OH, C(=O)O-алкила,  $CF_3$ , C(=O)NH-алкила и  $NO_2$ ; A выбран из группы, состоящей из N-алкила, N-арила, C=O и CN-алкила; B представляет собой O; X выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, CC(=O)O-алкила и N; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N и  $N^+O^-$ ;



в которой каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, арила, OH, C(=O)O-алкила,  $CF_3$ , C(=O)NH-алкила и  $NO_2$ ; A выбран из группы, состоящей из N, C-алкила, C-арила и  $N^+O^-$ ; B представляет собой N; X выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, CC(=O)O-алкила и N; Y выбран из группы, состоящей из CH, C-алкила, C-арила, N и  $N^+O^-$ ;



в которой каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо обозначает заместитель, выбранный из группы, состоящей из 2-пиридила, фенила или фенила, замещенного одной или более электроноакцепторными группами, такими как  $NO_2$ , CN, COOH, COOR,  $CONH_2$ , CONHR,  $CONR_2$ , CHO, COR,  $SO_2R$ ,  $SO_2OR$ , NO, Ar, где R является  $C_1$ - $C_6$  алкилом, и Ar обозначает ароматическую группу, в частности фенил, пиридил или нафтил.

15. Агент для претаргетинга, включающий Первичный целевой фрагмент и био-ортогональную реакционноспособную группу, где био-ортогональная реакционноспособная группа является партнером реакции для [4+2] ретро-реакции Дильса-Альдера между диеном согласно любой из формул (2)-(5), определенных в п. 14, и диенофилом согласно формуле (1), определенной в п. 13.