

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035030**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.20

(51) Int. Cl. **C04B 40/06 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201490994

(22) Дата подачи заявки
2012.11.15

(54) **МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МОРФОЛИНОВЫЕ АНАЛОГИ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ**

(31) **61/561,806**

(32) **2011.11.18**

(33) **US**

(43) **2014.11.28**

(86) **PCT/US2012/065350**

(87) **WO 2013/074834 2013.05.23**

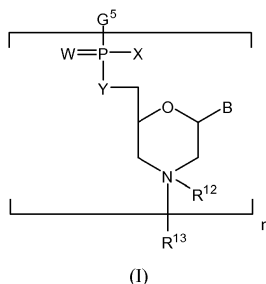
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САРЕПТА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(56) US-A1-20100234281
WO-A1-2009064471
US-A1-20100130591
US-A1-20050107312
US-A-5506337
US-A1-20110118334

(72) Изобретатель:
Хансон Гуннар Дж., Уэллер Дуайт Д.,
Цай Бао Чжун, Чжоу Мин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены функционально-модифицированные аналоги олигонуклеотидов, включающие модифицированные межсубъединичные связи и/или модифицированные 3'- и/или 5'-концевые группы. Раскрытые соединения формулы (I) применимы для лечения заболеваний, где ингибирование экспрессии белков или коррекция продуктов сплайсинга искаженной мРНК создает благоприятные терапевтические эффекты.

**B1****035030****035030****B1**

Заявление относительно перечня последовательностей

Перечень последовательностей, связанный с настоящей заявкой, представлен в текстовом формате вместо бумажного экземпляра и тем самым включен здесь ссылкой в описание. Имя текстового файла, содержащего перечень последовательностей, является следующим: 120178_498WO_SEQUENCE_LISTING.txt. Текстовый файл имеет объем около 13 KB, был создан 15 ноября 2012 г., и доступен в электронном виде через сервер EFS-web.

Предпосылки изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в основном относится к олигонуклеотидным соединениям (олигомерам), применимым в качестве антисмысловых соединений, и более конкретно к олигомерным соединениям, включающим модифицированные межсубъединичные связи и/или концевые группы, и к применению таких олигомерных соединений в антисмысловых методологиях.

Уровень техники

Антисмысловые олигомеры, как правило, рассчитаны на специфичное связывание с последовательностью участков ДНК или РНК и изменяют экспрессию вызывающих болезнь белков. Требования к успешному внедрению антисмысловых терапевтических препаратов включают (а) стабильность *in vivo*, (b) достаточные способность проникать через мембраны и внутриклеточное поглощение и (с) хороший баланс между связывающей способностью и специфичностью к последовательности. Были разработаны многочисленные аналоги олигонуклеотидов, в которых фосфодиэфирные связи нативной ДНК замещены другими связями, которые устойчивы к разложению нуклеазой (например, см. работы авторов Barawkar, D.A., и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, т. 95 (№ 19), стр. 11047-11052 (1998); Linkletter, B.A., и др., *Nucleic Acids Res.*, т. 29 (№ 11), стр. 2370-2376 (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.*, т. 8 (№ 10), стр. 1157-1179 (2001)). Также были получены антисмысловые олигонуклеотиды, имеющие другие разнообразные модификации скелета (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* ("Технология антисмысловых лекарственных средств: принципы, стратегия и варианты применения"), Нью-Йорк, издательство Marcel Dekker (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.*, т. 8 (№ 10), стр. 1157-1179 (2001); Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology* ("Технология антисмысловых лекарственных средств"), Бока-Ратон, издательство CRC Press (2008)). В дополнение олигонуклеотиды были модифицированы конъюгацией пептидов, чтобы повысить внутриклеточное поглощение (Moulton, H.M., и др., *Bioconjug. Chem.*, т. 15 (№ 2), стр. 290-299 (2004); Nelson, M.H., и др., *Bioconjug. Chem.*, т. 16 (№ 4), стр. 959-966 (2005); Moulton, H.M., и др., *Biochim. Biophys. Acta* (2010)).

Эффективность таких аналогов нуклеиновых кислот в качестве антисмысловых или антигенных лекарственных препаратов была ограничена определенными характеристиками разнообразных аналогов. Например, недостатком аналогов с отрицательно заряженными связями, в том числе аналогов с фосфотиоатными связями, является значительное электростатическое отталкивание между отрицательными зарядами олигомера и целевой ДНК или РНК. Фосфотиоаты также проявляют неспецифическое связывание с другими клеточными компонентами, такими как белки. Эти свойства ограничивают терапевтическую эффективность антисмысловых олигомеров, состоящих из нативной РНК, нативной ДНК и отрицательно заряженных аналогов (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* ("Технология антисмысловых лекарственных средств: принципы, стратегия и варианты применения"), Нью-Йорк, издательство Marcel Dekker (2001); Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology* ("Технология антисмысловых лекарственных средств"), Бока-Ратон, издательство CRC Press (2008)). Неионные олигонуклеотидные аналоги с метилфосфонатными связями могут быть транспортированы в клетки в результате пассивной диффузии и/или пиноцитоза, но их применению препятствует сложность стереоизомерного состава и плохая растворимость (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications* ("Технология антисмысловых лекарственных средств: принципы, стратегия и варианты применения"), Нью-Йорк, издательство Marcel Dekker (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.*, т. 8 (№ 10), стр. 1157-1179 (2001)).

Несколькими исследовательскими группами был опубликован синтез положительно заряженных олигонуклеотидов (Bailey, C.P., и др., *Nucleic Acids Res.*, т. 26 (№ 21), стр. 4860-4867 (1998); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.*, т. 8 (№ 10), стр. 1157-1179 (2001); Egli, M., и др., *Biochemistry*, т. 44 (№ 25), стр. 9045-9057 (2005)). Например, был описан класс нуклеозидов с гуанидиниевыми связями (обозначенных DNG), сформированных замещением фосфатных связей в ДНК или РНК ахиральными гуанидиновыми фрагментами (Dempcy, R.O., и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, т. 91 (№ 17), стр. 7864-7868 (1994); Dempcy, R.O. и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, т. 93 (№ 9), стр. 4326-4330 (1996); Barawkar, D.A., и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, т. 95 (№ 19), стр. 11047-11052 (1998); Linkletter, B.A., и др., *Nucleic Acids Res.*, т. 29 (№ 11), стр. 2370-2376 (2001)). Также были описаны олигомеры, связанные положительно заряженными тиомочевинными связями (Arya, D.P., и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, т. 96 (№ 8), стр. 4384-4389 (1999)). Замещение некоторых из этих связей нейтральными мочевиными связями было описано для сокращения тенденции таких положительно заряженных олигомеров к неспецифическому к последовательности связыванию (Linkletter, B.A., и др., *Bioorg. Med. Chem.*, т. 8 (№ 8), стр. 1893-1901 (2000)). Ранее были описаны морфолино-олигомеры, содержащие (1-пиперазино) фосфиниденоксильные и (1-(4-

(ω-гуанидиноалканоил)пиперазино)фосфинилиденосильные связи (например, см. патентный документ WO 2008036127).

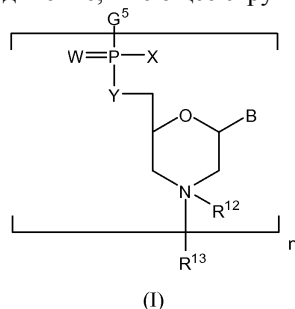
Хотя был достигнут значительный прогресс, в технологии остается потребность в олигонуклеотидных аналогах с улучшенными антисмысловыми характеристиками. Такие улучшенные антисмысловые или антигенные характеристики включают; повышенное сродство к ДНК и РНК без ущерба селективности к последовательности; улучшенные фармакокинетические характеристики и распределение в тканях; улучшенный транспорт в клетку и надежное и контролируемое *in vivo* распределение.

Краткое описание сущности изобретения

Соединения согласно настоящему изобретению разрешают эти проблемы и обеспечивают усовершенствования сравнительно с существующими в технологии антисмысловыми молекулами. Модификация межсубъединичных связей и/или конъюгация концевых фрагментов по 5'- и/или 3'-концевым группам олигонуклеотидных аналогов, например олигонуклеотида морфолино, приводят к антисмысловому олигомеру, имеющему превосходные свойства. Например, в определенных вариантах осуществления представленные олигомеры имеют улучшенную доставку в клетку, активность и/или распределение в тканях по сравнению с другими олигонуклеотидными аналогами, и/или могут быть эффективно доставлены к целевым органам. Эти превосходные свойства приводят к благоприятным терапевтическим индексам, сокращению клинической дозы и снижению стоимости изделий.

В одном варианте осуществления описываемые здесь соединения представляют собой соединения, включающие скелет, причем скелет включает последовательность морфолиновых циклических структур, соединенных межсубъединичными связями, причем межсубъединичные связи соединяют 3'-конец одной морфолиновой циклической структуры с 5'-концом соседней морфолиновой циклической структуры, причем каждая морфолиновая циклическая структура соединена с фрагментом спаренных оснований таким образом, что соединение может специфично к последовательности связываться с целевой нуклеиновой кислотой.

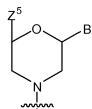
В одном аспекте представлено соединение, имеющее структуру формулы (I)



или его соль, в которой

n представляет собой целое число от 2 до 35;

G^5 представляет собой галоген, OH, C_1 - C_{30} -алкоксигруппу, $OSO_2(C_1$ - C_{12} -алкил), $OSO_2(C_6$ - C_{30} -арил),



или структуру ;

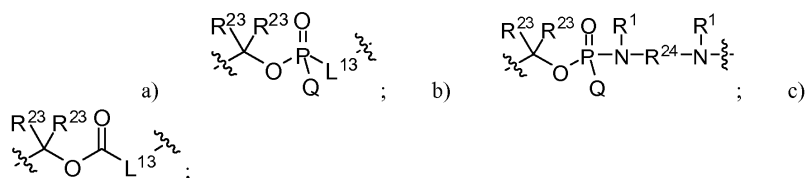
каждый остаток В представляет собой независимо выбранный фрагмент образующего пару основания, каждый фрагмент Y представляет собой независимо O или NR^{10} ;

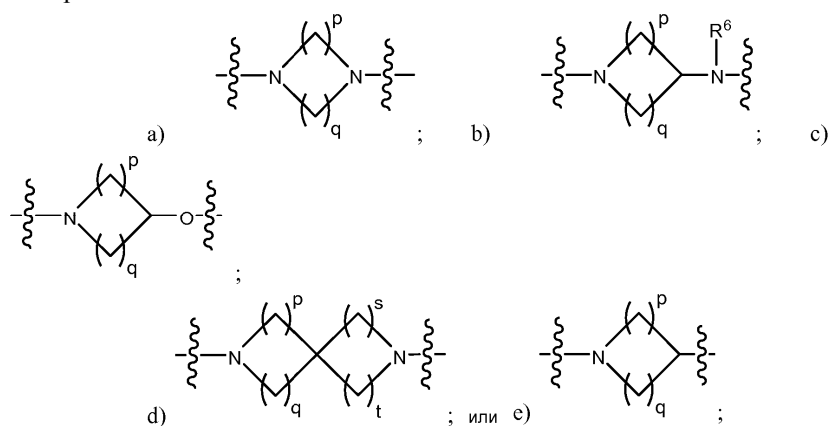
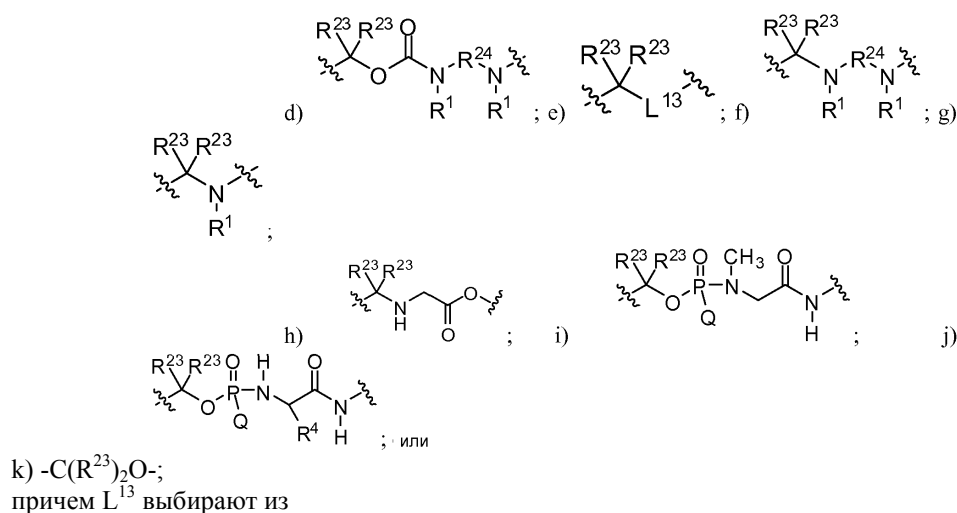
причем, необязательно, R^{10} и X соединены друг с другом с образованием цикла;

каждый фрагмент W представляет собой независимо S или O;

Z^5 представляет собой $-(L^{11})-(R^{15})$;

L^{11} выбирают из





L^{12} представляет собой линкер, расщепляемый в биологических условиях, выбранный из

- a) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
b) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
c) $-C(O)-(CH=CH)-C(O)O-CH_2O-$;
d) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$ или
e) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$;

L^{15} представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из групп C_1-C_{12} -алкилен, C_3-C_8 -циклоалкилен, C_6-C_{30} -арил, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_2-C_{30}\text{-алкокси})-C(=O)-$, $-(3-18\text{-членный гетероалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-(C_6-C_{30}\text{-арил})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_7-C_{30}\text{-арил})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-C(=O)OR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{12} представляет собой электронную пару, при условии, что если R^{13} представляет собой C_1-C_{12} -алкил, то R^{12} представляет собой электронную пару, N-оксид или C_1-C_6 -алкил;

каждый радикал R^{10} и R^{13} независимо выбирают из атома водорода, гуанидинильной, амидинильной, гетероциклической, C_1-C_{12} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арил-алкильной, C_1-C_{30} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_1-C_{12} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -арилалкилоксикарбонильной групп, $C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NHR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{15} независимо выбирают из гуанидинильной, амидинильной, 3-24-членного гетероцикла, C_1-C_{12} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арилалкильной, C_1-C_{12} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_2-C_{30} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -арилалкилоксикарбонильной, 3-18-членной алкоксиалкилкарбонильной групп, $-SO_2R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)(OH)_2$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

каждый радикал R^{21} независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкильную или 3-18-членную алкоксиалкильную группу;

каждый радикал R^{22} независимо представляет собой C_6-C_{12} -арилоксигруппу;

каждый радикал R^{23} независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил; или, необязательно, две

R^{23} -группы, объединенные с образованием 3-8-членного цикла;

R^{24} представляет собой C_1 - C_6 -алкилен;

Q независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8;

каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8, при условии, что по меньшей мере один X не представляет собой X1;

причем X1 представляет собой $N(CH_3)_2$;

причем X2 выбирают из

- a) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- b) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- c) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- d) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- e) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- f) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- g) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкенилен- CO_2H ;
- h) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкенилен-тетразолил;
- i) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арилен- CO_2H ;
- j) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арилен-тетразолил;
- k) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- l) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- m) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})$ -арилен- CO_2H ;
- n) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})$ -арилен-тетразолил;
- o) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- p) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- q) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арилен- CO_2H ;
- r) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арилен-тетразолил;
- s) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- CO_2H ;
- t) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен-тетразолил;
- u) $-L1-(C_6-C_{30})$ -арилен- CO_2H ;
- v) $-L1-(C_6-C_{30})$ -арилен-тетразолил

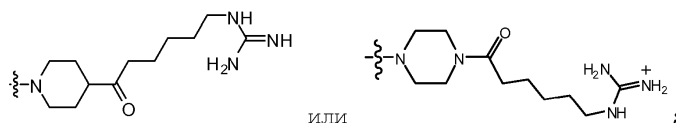
причем X3 выбирают из

- a) $-L1-(C_1-C_{30})$ -алкил;
- b) $-L1-(3-24\text{-членный})$ гетероцикл;
- c) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $CNH-NH_2$;
- d) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $CNH-NH_2$;

- e) $-L1-CN H-NH_2$;
- f) $-L1-(C_1-C_{12})-алкилен-CN H-NH_2$;
- g) $-L1-(C_6-C_{30})-арилен-CN H-NH_2$;
- h) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкилен-CN H-NH_2$;
- i) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкенилен-CN H-NH_2$;
- j) $-L1-CO-(C_6-C_{30})-арилен-CN H-NH_2$;
- k) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})-алкилен-CN H-NH_2$;
- l) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})-арилен-CN H-NH_2$;
- m) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})-алкилен-CN H-NH_2$;
- n) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})-арилен-CN H-NH_2$;
- o) $-O-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- p) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- q) $-L1-N(R^1)_2$;
- r) $-L1-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- s) $-L1-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^1)_2$;
- t) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- u) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкенилен-N(R^1)_2$;
- v) $-L1-CO-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^1)_2$;
- w) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- x) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^1)_2$;
- y) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^1)_2$;
- z) $-O-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- aa) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- bb) $-L1-N(R^2)_3$;
- cc) $-L1-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- dd) $-L1-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^2)_3$;
- ee) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- ff) $-L1-CO-(C_1-C_{12})-алкенилен-N(R^2)_3$;
- gg) $-L1-CO-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^2)_3$;
- hh) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- ii) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})-арилен-N(R^2)_3$;
- jj) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})-алкилен-N(R^2)_3$;
- kk) $-O-(C_1-C_{12})-алкилен-(3-24-членный) гетероцикл$
- ll) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})-алкилен-(3-24-членный) гетероцикл$
- mm) $-L1-(3-24-членный) алкилен-(3-24-членный) гетероцикл$
- nn) $-L1-(C_6-C_{30})-арилен-(3-24-членный) гетероцикл$

- oo) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 pp) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкенилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 qq) -L1-CO- (C₆-C₃₀) -арилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 rr) -L1-CONH- (C₁-C₁₂) -алкилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 ss) -L1-CONH- (C₆-C₃₀) -арилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 tt) -L1-SO₂- (C₁-C₁₂) -алкилен- (3-24-членный) гетероциклил;
 uu) -O- (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂;
 vv) -N(R¹) - (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂;
 ww) -L1-N(O) (R²)₂;
 xx) -L1- (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂₃;
 yy) -L1-арилен-N(O) (R²)₂;
 zz) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂;
 aaa) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкенилен-N(O) (R²)₂₃;
 bbb) -L1-CO- (C₆-C₃₀) -арилен-N(O) (R²)₂;
 ccc) -L1-CONH- (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂;
 ddd) -L1-CONH- (C₆-C₃₀) -арилен-N(O) (R²)₂;
 eee) -L1-SO₂- (C₁-C₁₂) -алкилен-N(O) (R²)₂;
 fff) -O- (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 ggg) -N(R¹) - (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 hhh) -L1-NH-CN-NH₂;
 iii) -L1- (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 jjj) -L1- (C₆-C₃₀) -арилен-NH-CN-NH₂;
 kkk) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 lll) -L1-CO- (C₁-C₁₂) -алкенилен-NH-CN-NH₂;
 mmm) -L1-CO- (C₆-C₃₀) -арилен-NH-CN-NH₂;
 nnn) -L1-CONH- (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 ooo) -L1-CONH- (C₆-C₃₀) -арилен-NH-CN-NH₂;
 ppp) -L1-SO₂- (C₁-C₁₂) -алкилен-NH-CN-NH₂;
 qqq) -L1-SO₂- (C₆-C₃₀) -арилен-NH-CN-NH₂;

при условии, что если X1 присутствует как N(CH₃)₂ и X7 присутствует как пиперидинил, то X3 не представляет собой



причем X4 выбирают из

- a) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- b) $-N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил;
- c) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- d) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- e) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкенилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- f) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- (C_6-C_{30}) -арил;
- g) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- h) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})$ -арил- (C_6-C_{30}) -арил;
- i) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- j) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- (C_6-C_{30}) -арил;
- k) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (C_6-C_{30}) -арил;
- l) $-L1-(C_6-C_{30})$ -арил- (C_6-C_{30}) -арил;
- m) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил;
- n) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CO-(C_6-C_{30})$ -арил;
- o) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил;
- p) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CH_2-(C_6-C_{30})$ -арил;
- q) $-L1-(C_6-C_{30})$ -арил;
- r) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил;
- s) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил;
- t) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $P((C_6-C_{30})-арил)_3$;
- u) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $P((C_6-C_{30})-арил)_3$;
- v) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $P((C_6-C_{30})-арил)_3$;

причем X5 выбирают из

- a) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- b) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- c) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- d) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкенилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- e) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- (5-14-членный) -гетероарил;
- f) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- g) $-L1-CONH-(C_6-C_{30})$ -арил- (5-14-членный) -гетероарил;
- h) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- i) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- (5-14-членный) -гетероарил;
- j) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- (5-14-членный) -гетероарил;
- k) $-L1-(C_6-C_{30})$ -арил- (5-14-членный) -гетероарил;
- l) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)-(5-14-членный)$ -гетероарил;
- m) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CO-(5-14-членный)$ -гетероарил;
- n) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)SO_2-(5-14-членный)$ -гетероарил;
- o) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CH_2-(5-14-членный)$ -гетероарил;
- p) $-L1-(5-14-членный)$ -гетероарил;

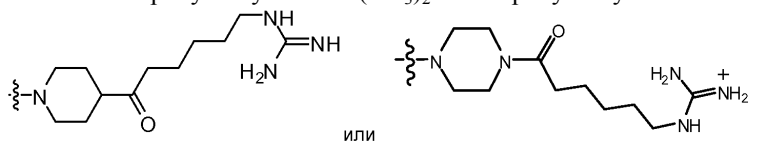
причем X6 выбирают из

- a) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- b) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- c) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- d) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- e) $-N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- f) $-N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- g) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- h) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- i) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- j) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- k) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- l) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- m) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- n) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
- o) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- p) $-L1-CO-(OCH_2CH_2)_mOH$;
- q) $-L1-CO-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
- r) $-N(R^1)-(дифензо-18-краун-6)$;
- s) азакраун-эфир;

причем X7 выбирают из

- a) -гетероциклил;
- b) $-N(R^1)(R^3)$
- c) $-L1$ -водород;
- d) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкил;
- e) $-L1-CO-(C_1-C_{30})$ -алкил;
- f) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкил;
- g) $-L1-CON((C_1-C_{12})\text{-алкил})-(C_1-C_{12})$ -алкил;
- h) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкил;

при условии, что если X1 присутствует как $N(CH_3)_2$ и X3 присутствует как



то X7 не представляет собой пиперидинил;

причем X8 выбирают из

- a) $-L1-CA$;
- b) $-L1-dCA$;
- c) $-L1-COCH_2(R^4)$;
- d) $-L1-COCH(R^4)NHCO_2-(C_1-C_{12})$ -алкил;

e) $-OR^5$, причем R^5 и R^{10} совместно образуют цикл;

каждый R^1 независимо представляет собой атом водорода или алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкил, или, необязательно, когда два R^2 представляют C_1-C_{12} -алкил, то два R^2 соединены с образованием 3-24-членного гетероциклического кольца;

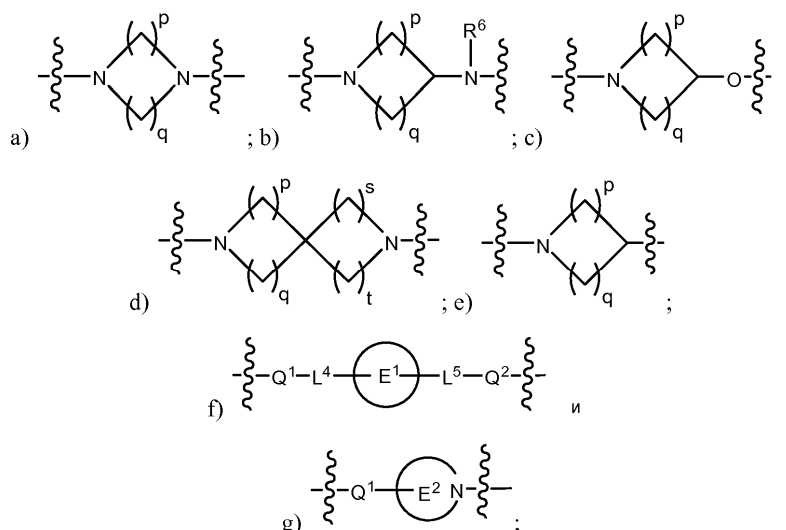
каждый R^3 независимо представляет собой C_2-C_{18} -алкил, (C_2-C_6) -алкенил;

каждый R^4 независимо представляет собой атом водорода, (C_1-C_{12}) -алкил, гидроксид (C_1-C_{12}) -алкил, сульфидрил (C_1-C_{12}) -алкил или (C_6-C_{30}) -арил (C_1-C_{12}) -алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_{12} -алкил;

L1 выбирают из



причем

каждый Q^1 и Q^2 в каждом случае выбирают из связи, -O- или -N(R⁶)-;

каждый E^1 независимо выбирают из (C₆-C₃₀)-арильной или 5-14-членной гетероарильной группы;

каждый E^2 независимо представляет собой азотсодержащую гетероарильную группу;

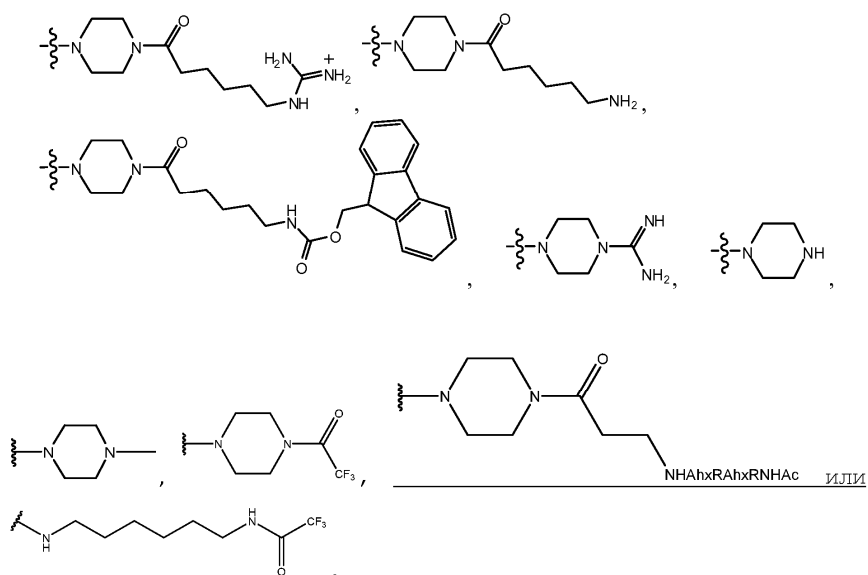
каждый L^4 и L^5 , в каждом случае независимо, представляет связь, C₁-C₆-алкильную или (3-24-членную) гетероалкильную группу;

m, p, q, s, и t, каждый независимо, составляет 1-4,

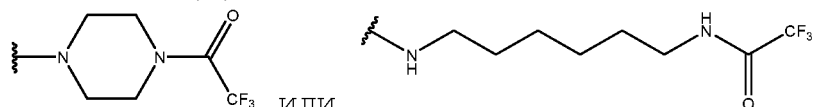
каждый гетероциклический фрагмент независимо содержит от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, P и S; и

каждый гетероарильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, P и S,

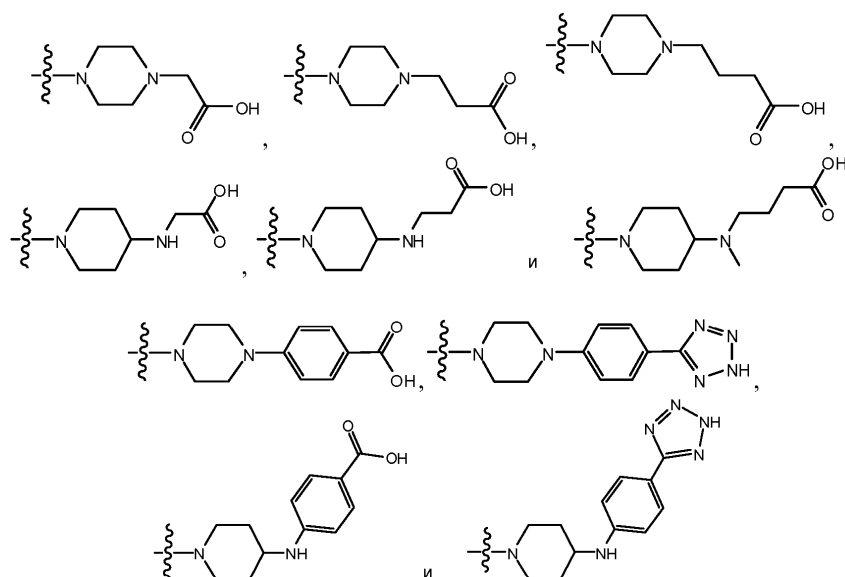
при этом если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой



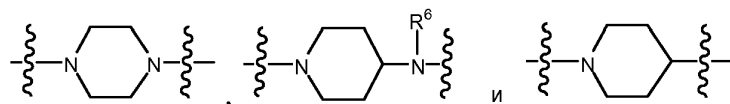
где Ahx обозначает 6-аминогексановую кислоту, и R обозначает аргинин, то по меньшей мере три другие группы X не являются X1, и, где X не является



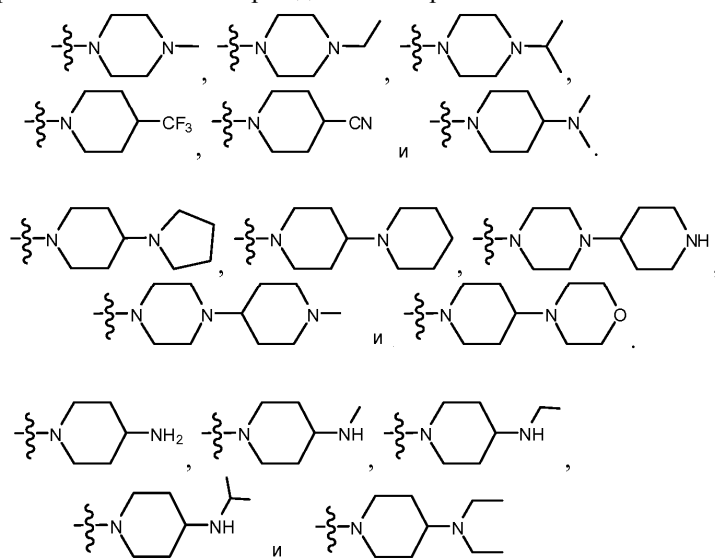
В еще одном варианте по меньшей мере один X выбирают из



В еще одном варианте по меньшей мере один X представляет собой собой -L1-(3-24-членный)гетероцикл, и в котором L1 выбирают из



В еще одном варианте по меньшей мере один X выбирают из



В еще одном варианте по меньшей мере один X выбирают из -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-CNН-NH₂, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)-гетероцикл, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(O)(R²)₂ и -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CNН-NH₂.

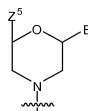
В еще одном варианте по меньшей мере один X выбирают из -L1-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)-гетероарил, -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арилен-(5-14-членный)-гетероарил.

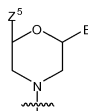
В еще одном варианте по меньшей мере один X представляет собой -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкил.

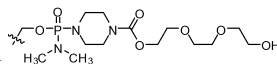
В еще одном варианте Z⁵ представляет собой -(L¹¹)-(R¹⁵); каждый Y независимо представляет собой O, NH или NR¹⁰; каждый W представляет собой O; каждый R¹ независимо представляет собой атом водорода или (C₁-C₁₂)-алкил; каждый R² независимо представляет собой C₁-C₁₂-алкил; и каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8.

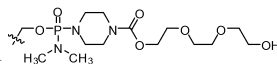
В еще одном варианте каждый Y представляет собой O, и каждый W представляет собой O.

В еще одном варианте R¹³ представляет собой трифенилметильную группу.



В еще одном варианте G^5 представляет собой , и Z^5 представляет собой $-(L^{11})-(R^{15})$, в котором C_2-C_{30} -алкилоксикарбонил выбирают из $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.



В еще одном варианте Z^5 представляет собой .

Эти и прочие аспекты изобретения будут понятными при обращении к нижеследующему подробному описанию. Для этой цели здесь изложены разнообразные литературные источники, которые более подробно описывают определенную базовую информацию, методики, соединения и/или композиции, и тем самым каждый из них включен здесь ссылкой во всей своей полноте.

Включение ссылкой.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены здесь ссылкой в той же мере, как если бы каждые из индивидуальных публикаций, патента или патентной заявки были конкретно и индивидуально указаны как включенные ссылкой.

Краткое описание чертежей

Элементы новизны изобретения в подробностях изложены в пунктах прилагаемой патентной формулы. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто с привлечением нижеследующего подробного описания, которое излагает иллюстративные варианты осуществления, в которых использованы принципы изобретения, и сопроводительных чертежей, в которых

фиг. 1 иллюстрирует приготовление линкера для твердофазного синтеза;

фиг. 2 - получение твердого носителя для синтеза олигомера;

фиг. 3 - твердофазный синтез олигомеров и

фиг. 4 - отщепление олигомера от твердого носителя.

Подробное описание изобретения

Определения.

В нижеследующем описании определенные специфические детали изложены, чтобы обеспечить доскональное понимание разнообразных вариантов осуществления. Однако квалифицированному специалисту в этой области технологии будет понятно, что изобретение может быть реализовано на практике без этих деталей. В других примерах общеизвестные структуры не были показаны или подробно описаны во избежание ненужных загромождающих описаний вариантов осуществления. Если контекст не оговаривает иного, на всем протяжении описания и пунктов нижеследующей патентной формулы слово "включать" и его вариации, такие как "включает" и "включающий", следует толковать в открытом, включительном смысле, т.е. как "включающий, но не ограничивающийся таковым". Кроме того, приведенные здесь заголовки указаны только для удобства и не для интерпретации области или смысла заявленного изобретения.

Ссылка на протяжении настоящего описания на "один вариант осуществления" или на "вариант осуществления" означает, что конкретные признак, структура или характеристика, описываемые в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Так, появление выражений "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах на протяжении этого описания не обязательно предполагает, что все они имеют отношение к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим путем в одном или многих вариантах осуществления. Кроме того, как применяемые в этом описании и в пунктах прилагаемой патентной формулы формы единственного числа включают множественные объекты, если содержание определенно не предписывает иного. Также следует отметить, что термин "или", как правило, используется в его смысле, включающем "и/или", если содержание определенно не оговаривает иного.

Приведенные ниже термины, как применяемые здесь, имеют следующие значения, если не оговорено нечто иное.

"Аминогруппа" имеет отношение к радикалу $-NH_2$.

"Цианогруппа" или "нитрильная группа" имеет отношение к радикалу $-CN$.

"Гидроксигруппа" или "гидроксил" имеет отношение к радикалу $-OH$.

"Иминогруппа" имеет отношение к заместителю $=NH$.

"Гуанидинил" имеет отношение к заместителю $-NHC(=NH)NH_2$.

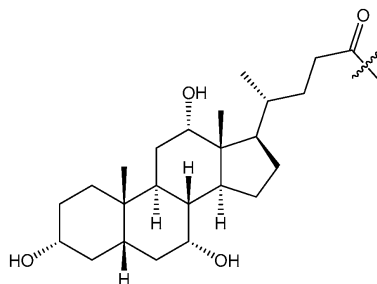
"Амидинил" имеет отношение к заместителю $-C(=NH)NH_2$.

"Нитрогруппа" имеет отношение к радикалу $-NO_2$.

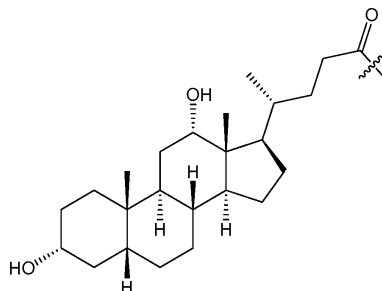
"Оксогруппа" имеет отношение к заместителю $=O$.

"Тиоксогруппа" имеет отношение к заместителю $=S$.

"Холат" или "CA" имеет отношение к следующей структуре:



"Дезоксихолат" или "dCA" имеет отношение к следующей структуре:



"Алкил" имеет отношение к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, который является насыщенным или ненасыщенным (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), имеет от одного до тридцати атомов углерода, и который присоединен к остальной молекуле ординарной связью. Сюда входят алкилы, включающие любое число атомов углерода от 1 до 30. Алкил, содержащий до 30 атомов углерода, обозначается как C₁-C₃₀-алкил, подобным образом, например, алкил, включающий до 12 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₂-алкил. Алкилы (и прочие определяемые здесь фрагменты), включающие другие количества атомов углерода, представлены подобным образом. Алкильные группы включают, но не ограничиваются таковыми, C₁-C₃₀-алкил, C₁-C₂₀-алкил, C₁-C₁₅-алкил, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₈-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкил, C₁-C₃-алкил, C₁-C₂-алкил, C₂-C₈-алкил, C₃-C₈-алкил, и C₄-C₈-алкил.

Показательные алкильные группы включают, но не ограничиваются таковыми, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, этенил, 1-пропенил, 1-бутенил, 1-пентенил, 1,4-пентадиенил, этинил, пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкилен", или "алкиленовая цепь", имеет отношение к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную молекулу с радикальной группой. Алкилены могут быть насыщенными или ненасыщенными (т.е. содержат одну или более двойных и/или тройных связей). Показательные алкилены включают, но не ограничиваются таковыми, C₁-C₁₂-алкилен, C₁-C₈-алкилен, C₁-C₆-алкилен, C₁-C₄-алкилен, C₁-C₃-алкилен, C₁-C₂-алкилен, C₁-алкилен. Показательные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются таковыми, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен, этенилен, пропенилен, н-бутиенилен, пропинилен, н-бутинилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной молекуле ординарной или двойной связью и к радикальной группе ординарной или двойной связью. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной молекуле и к радикальной группе могут включать один атом углерода или любые два атома углерода внутри цепи. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкиленовая цепь необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкоксигруппа" имеет отношение к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет алкильный радикал, как было определено. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкоксигруппа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкоксиалкил" имеет отношение к радикалу формулы -R_bOR_a, где R_a представляет алкильный радикал, как было определено, и где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкоксиалкильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкоксиалкилкарбонил" имеет отношение к радикалу с формулой -C(=O)R_bOR_a, где R_a представляет алкильный радикал, как было определено, и где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкоксиалкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкилкарбонил" имеет отношение к радикалу с формулой -C(=O)R_a, где R_a представляет алкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Алкилоксикарбонил" имеет отношение к радикалу с формулой -C(=O)OR_a, где R_a представляет ал-

кильный радикал, как было определено. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкилоксикарбонильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже. Показательные алкилоксикарбонильные группы включают, но не ограничиваются таковыми, $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

"Гетероалкилен" имеет отношение к алкиленовому радикалу, как описанному выше, где один или более атомов углерода в алкиленовой группе замещены атомом O, N или S. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гетероалкиленовая группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже. Показательные гетероалкиленовые группы включают, но не ограничиваются таковыми, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ или $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$.

"Алкиламиногруппа" имеет отношение к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где каждый R_a представляет, независимо, алкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, алкиламиногруппа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Амидил" имеет отношение к радикалу формулы $-N(H)C(=O)-R_a$, где R_a представляет алкильный или арильный радикал, как здесь определено. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, амидильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Амидинилалкил" имеет отношение к радикалу формулы $-R_b-C(=NH)NH_2$, где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, амидинилалкильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Амидинилалкилкарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)R_b-C(=NH)NH_2$, где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, амидинилалкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители, как описано ниже.

"Аминоалкил" имеет отношение к радикалу формулы $-R_b-NR_aR_a$, где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено выше, и каждый R_a независимо представляет атом водорода или алкильный радикал.

"Тиоалкил" имеет отношение к радикалу формулы $-SR_a$, где R_a представляет алкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, тиоалкильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арил" имеет отношение к радикалу, производному от углеводородной циклической системы, включающему водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые циклические системы. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются таковыми, арильные радикалы, производные от углеводородных циклических систем ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, асимм-индацена, симм-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадиена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, термин "арил" или префикс "ар-" (такой как "аралкил") предполагается включающим арильные радикалы, которые необязательно имеют заместители.

"Аралкил" ("арилалкил") имеет отношение к радикалу формулы R_b-R_c , где R_b представляет алкиленовую цепь, как было определено выше, и R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше. Примеры арилалкила включают, но не ограничиваются таковыми, бензил, дифенилметил, тритил (трифенилметил) и т.п. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилалкильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арилкарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $C(=O)R_c$, где R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше, например фенил. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арилоксикарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)OR_c$, где R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше, например фенил. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилоксикарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арилалкилкарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)R_b-R_c$, где R_b представляет алкиленовую цепь, как было определено выше, и R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше, например фенил. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилалкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арилалкилоксикарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)OR_b-R_c$, где R_b представляет алкиленовую цепь, как было определено выше, и R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше, например фенил. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилалкилоксикарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Арилоксигруппа" имеет отношение к радикалу формулы $-OR_c$, где R_c представляет один или более арильных радикалов, как было определено выше, например фенил. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, арилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Циклоалкил" имеет отношение к стабильному, неароматическому, моноциклическому или поли-

циклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные или мостиковые циклические системы, которое может быть насыщенным или ненасыщенным и присоединено к остальной молекуле ординарной связью. Показательные циклоалкилы включают, но не ограничиваются таковыми, циклоалкильные группы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, от трех до десяти атомов углерода, от трех до восьми атомов углерода, от трех до шести атомов углерода, от трех до пяти атомов углерода или от трех до четырех атомов углерода. Моноциклические циклоалкильные радикалы включают, но не ограничиваются таковыми, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалин и 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептан. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, циклоалкильная группа необязательно может иметь заместители.

"Циклоалкилалкил" имеет отношение к радикалу формулы $-R_bR_d$, где R_b представляет алкиленовую цепь, как было определено выше, и R_d представляет циклоалкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, циклоалкилалкильная группа необязательно может иметь заместители.

"Циклоалкилкарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)R_d$, где R_d представляет циклоалкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, циклоалкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Циклоалкилоксикарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)OR_d$, где R_d представляет циклоалкильный радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, циклоалкилоксикарбонильная группа необязательно может иметь заместители.

"Конденсированный" имеет отношение к любой описываемой здесь циклической структуре, которая является конденсированной с существующей циклической структурой. Когда конденсированный цикл представляет собой гетероциклическое ядро или гетероарильный цикл, любой атом углерода в существующей циклической структуре, который становится частью конденсированного гетероциклического ядра или конденсированного гетероароматического цикла, может быть замещен атомом азота.

"Гуанидинилалкил" имеет отношение к радикалу формулы $-R_b-NHC(=NH)NH_2$, где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гуанидинилалкильная группа необязательно может иметь заместители, как описывается ниже.

"Гуанидинилалкилкарбонил" имеет отношение к радикалу формулы $-C(=O)R_b-NHC(=NH)NH_2$, где R_b представляет алкиленовый радикал, как было определено выше. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гуанидинилалкилкарбонильная группа необязательно может иметь заместители, как описывается ниже.

"Гало" или "галоген" имеет отношение к атомам брома, хлора, фтора и иода.

"Галоалкил" имеет отношение к алкильному радикалу, как было определено выше, который имеет в качестве заместителей один или более атомов галогенов, как определено выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, галоалкильная группа необязательно может иметь заместители.

"Пергало" или "перфтор" имеет отношение к фрагменту, в котором каждый атом водорода был замещен атомом галогена или атомом фтора соответственно.

"Гетероциклил", или "гетероциклическое ядро", имеет отношение к стабильному неароматическому циклическому 3-24-членному радикалу, включающему от 2 до 23 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гетероциклильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые циклические системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильном радикале необязательно могут быть окисленными; атом азота необязательно может быть кватернизован; и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются таковыми, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиазолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, 21-краун-7, аза-18-краун-6, диаза-18-краун-6, аза-21-краун-7 и диаза-21-краун-7. Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гетероциклильная группа необязательно может иметь заместители.

"Гетероарил" имеет отношение к радикалу с 5-14-членной циклической системой, включающему атомы водорода, от одного до тридцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое ядро. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может

включать конденсированные или мостиковые циклические системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале необязательно могут быть окисленными; атом азота необязательно может быть кватернизован. Примеры включают, но не ограничиваются таковыми, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодииоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодииоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодииоксолил, бензодииоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотие-нил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, ди-бензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтириди-нил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксази-нил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пи-ридазинил, хинаязолил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохиноли-нил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не оговорено нечто иное, гетероарильная группа необязательно может иметь заместители.

Все вышеуказанные группы могут быть либо замещенными, либо незамещенными. Термин "замещенный", как используемый здесь, означает, что любая из вышеуказанных групп (т.е. алкильная, алкиле-новая, алкоксильная, алкоксиалкильная, алкилкарбонильная, алкилоксикарбонильная группы, алкилами-ногруппа, амидильная, амидинилалкильная, амидинилалкилкарбонильная, аминокалкильная, арильная, арилалкильная, арилкарбонильная, арилоксикарбонильная, арилалкилкарбонильная, арилалкилоксикар-бонильная, арилоксильная, циклоалкильная, циклоалкилалкильная, циклоалкилкарбонильная, циклоал-килалкилкарбонильная, циклоалкилоксикарбонильная, гуанидинилалкильная, гуанидинилалкилкарбо-нильная, галоалкильная, гетероциклическая и/или гетероарильная группы) может быть дополнительно функционализирована, причем по меньшей мере один атом водорода замещается связью с неводородным атомом заместителя. Если в описании конкретно не оговорено, замещенная группа может включать один или более заместителей, выбранных из оксогруппы, $-\text{CO}_2\text{H}$, нитрильной группы, нитрогруппы, гидро-кисильной группы, тииоксигруппы, алкильной, алкиленовой, алкоксильной, алкоксиалкильной, алкилкар-бонильной, алкилоксикарбонильной, арильной, арилалкильной, арилкарбонильной, арилоксикарбониль-ной, арилалкилкарбонильной, арилалкилоксикарбонильной, арилоксильной, циклоалкильной, циклоал-килалкильной, циклоалкилкарбонильной, циклоалкилалкилкарбонильной, циклоалкилоксикарбонильной, гетероциклической, гетероарильной групп, диалкиламиногрупп, ариламиногрупп, алкилариламиногрупп, диариламиногрупп, триалкиламмонийной ($-\text{N}^+\text{R}_3$), N-оксидных, имидных и енаминных групп; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарил-силильные группы, триарилсилильные группы, перфторалкильные или перфторалкоксильные группы, например трифторметильная или трифторметоксильная группы. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода замещены связью высшего порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как атом кислорода, в оксогруппе, кар-бонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и атомом азота в таких группах, как в иминах, оксимах, гидразонах и нитрилах. Например, понятие "замещенная" включает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода замещены фрагментами $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{OR}_g$, $-\text{SR}_g$, $-\text{SOR}_g$, $-\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{OSO}_2\text{R}_g$, $-\text{SO}_2\text{OR}_g$, $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ и $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. "Замещенная" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода замещены фрагментами $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_g$ или $-\text{SSR}_g$. В вышеизложенном радикалы R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют атом водорода, алкильную, алкоксильную группы, алкиламиногруппу, тииоалкильную, арильную, арилалкильную, циклоалкильную, циклоалкилалкильную, галоалкильную, гетероциклическую, N-гетероциклическую, гетероциклилалкильную, гетероарильную, N-гетероарильную и/или гетероарил-алкильную группы. В дополнение каждый из вышеупомянутых заместителей также может быть необяза-тельно замещенным одним или более из вышеуказанных заместителей. Кроме того, любая из вышеука-занных групп может быть замещенной для включения одного или более внутренних атомов кислорода или серы. Например, алкильная группа может быть замещена одним или более внутренними атомами кислорода с образованием простого эфира или простой полиэфирной группы. Подобным образом, ал-кильная группа может быть замещена одним или более внутренними атомами серы с образованием про-стого тиоэфира, дисульфида и т.д. Амидильные фрагменты могут быть замещенными до 2 атомов гало-генов, тогда как другие вышеуказанные группы могут быть замещены одним или более атомами галоген-нов. За исключением алкильных групп, все прочие группы также могут быть замещены аминокгруппой или моноалкиламиногруппой. За исключением алкильных и алкилкарбонильных групп, все прочие груп-пы также могут быть замещены гуанидинильным или амидинильным фрагментом. Необязательные за-местители для любой из вышеуказанных групп также включают арилфосфорильную группу, например $-\text{R}_a\text{P}(\text{Ar})_3$, в которой R_a представляет алкилен, а Ar представляет арильный фрагмент, например фенил.

Термины "антисмысловой олигомер", или "антисмысловое соединение", применяются взаимозаме-няемо и имеют отношение к последовательности субъединиц, каждая из которых имеет основание, при-

соединенное к субъединице скелета, составленной из рибозы или другой пентозы в качестве углевода, или морфолиновой группы, и где группы скелета соединены межсубъединичными связями, которые позволяют основаниям в соединении гибридизоваться с целевой последовательностью в нуклеиновой кислоте (обычно РНК) спариванием оснований по Уотсону-Крику, с образованием гетеродуплекса "нуклеиновая кислота:олигомер" в пределах целевой последовательности. Олигомер может иметь последовательность, в точности комплементарную целевой последовательности или близкую к этому комплементарность. Такие антисмысловые олигомеры предназначены для блокирования или ингибирования трансляции мРНК, содержащей целевую последовательность, и могут быть названы "нацеленными" на последовательность, с которой они гибридизуются.

"Морфолино-олигомер", или "РМО", имеет отношение к полимерной молекуле, имеющей скелет, который несет основания, способные образовывать водородные связи с типичными полинуклеотидами, причем полимер не содержит в скелете пентозного углеводного фрагмента и более конкретно рибозного скелета, связанного фосфодиэфирными связями, что является типичным для нуклеотидов и нуклеозидов, но вместо этого содержит циклический азот со связкой по циклическому азоту.

Примерный олигомер "морфолино" включает морфолиновые субъединичные структуры, связанные между собой (тио)фосфорамидатными или (тио)фосфордиамидатными связями, соединяющими морфолиновый азот одной субъединицы с 5'-экзоциклическим атомом углерода соседней субъединицы, причем каждая субъединица содержит пуриновый или пиримидиновый фрагмент спаренных оснований, эффективных для связывания, с помощью специфического по основаниям водородного связывания, с основанием в полинуклеотиде. Морфолино-олигомеры (в том числе антисмысловые олигомеры) подробно описаны, например, в патентах США №№ 5698685; 5217866; 5142047; 5034506; 5166315; 5185444; 5521063; 5506337 и в находящихся на рассмотрении патентных заявках США 12/271036; 12/271040; и в РСТ публикации номер WO 2009064471, все из которых включены здесь ссылкой во всей своей полноте.

"РМО+" имеет отношение к фосфордиамидатным морфолиновым олигомерам, включающим любое число (1-пиперазино)фосфинилиденосильных, (1-(4-(ω-гуанидиноалканоил))пиперазино)фосфинилиденосильных связей, которые были описаны ранее (например, см. РСТ публикацию WO 2008036127, которая включена здесь ссылкой во всей своей полноте).

"РМО-Х" имеет отношение к раскрытым здесь фосфордиамидатным морфолиновым олигомерам.

"Фосфорамидатная" группа включает фосфор, имеющий три присоединенных атома кислорода и один присоединенный атом азота, тогда как "фосфордиамидатная" группа включает фосфор, имеющий два присоединенных атома кислорода и два присоединенных атома азота.

"Тиофосфорамидатные" или "тиофосфордиамидатные" связи представляют собой фосфорамидатные или фосфордиамидатные связи соответственно, в которых один атом кислорода, типично кислород, связанный со скелетом, замещен серой.

"Межсубъединичная связь" имеет отношение к связи, соединяющей две морфолиновых субъединицы.

"Заряженный", "незаряженный", "катионный" и "анионный", как используемые здесь, имеют отношение к преобладающему состоянию химической частицы при близком к нейтральному значению pH, например от около 6 до 8. Например, термин может иметь отношение к преобладающему состоянию химической частицы при физиологическом значении pH, т.е. около 7,4.

"Низший алкил" имеет отношение к алкильному радикалу из от одного до шести атомов углерода, как, например, к метилу, этилу, н-бутилу, изобутилу, трет-бутилу, изоамилу, н-пентилу и изопентилу. В определенных вариантах осуществления "низшая алкильная" группа имеет от одного до четырех атомов углерода. В других вариантах осуществления "низшая алкильная" группа имеет от одного до двух атомов углерода; т.е. метил или этил. Аналогично, "низший алкенил" имеет отношение к алкенильному радикалу из от двух до шести, предпочтительно от трех до четырех, атомов углерода, например к аллильной и бутенильной группам.

"Немешающий (инертный)" заместитель представляет собой заместитель, который не оказывает вредного воздействия на способность антисмыслового олигомера, как здесь описываемого, связываться с предназначенной для него мишенью. Такие заместители включают небольшие и/или относительно неполярные группы, такие как метил, этил, метоксильная, этоксильная группы, или атом фтора.

Олигонуклеотид, или антисмысловый олигомер, "специфично гибридизуется" с целевым полинуклеотидом, если олигомер гибридизуется с мишенью в физиологических условиях, при T_m выше 37°C, выше 45°C, предпочтительно по меньшей мере 50°C и типично 60-80°C или выше. " T_m " олигомера представляет температуру, при которой 50% гибридизуются с комплементарным полинуклеотидом. Значение T_m определяют в стандартных условиях в физиологическом растворе, как описано, например, авторами Miyada и др., в *Methods Enzymol.*, т. 154, стр. 94-107 (1987). Такая гибридизация может происходить при "близкой" или "существенной" комплементарности антисмыслового олигомера с целевой последовательностью, а также при точной комплементарности.

Полинуклеотиды описываются как "комплементарные" друг другу, когда гибридизация происходит в антипараллельной конфигурации между двумя одноцепочечными полинуклеотидами. Комплементарность (степень, в которой один полинуклеотид является комплементарным еще одному) может быть оце-

нена количественно в терминах доли оснований в противолежащих цепях, которые, как ожидается, сформируют водородные связи друг с другом, согласно общепринятым правилам спаривания оснований.

Первая последовательность представляет собой "антисмысловую последовательность" в отношении второй последовательности, если полинуклеотид, последовательность которого представляет собой первую последовательность, специфично связывается или специфично гибридизуется со второй полинуклеотидной последовательностью при физиологических условиях.

Термин "нацеленная последовательность" представляет последовательность в олигонуклеотидном аналоге, которая является комплементарной (что значит в дополнение, по существу. комплементарной) целевой последовательности в РНК-геноме. Вся последовательность в целом или только часть аналогового соединения может быть комплементарной целевой последовательности. Например, в аналоге, имеющем 20 оснований, только 12-14 могут быть нацеленной последовательностью. Как правило, нацеленная последовательность формируется из смежных оснований в аналоге, но может быть альтернативно сформирована несмежными последовательностями, которые будучи размещенными вместе, например, от противоположных концов аналога составляют последовательность, которая охватывает целевую последовательность.

Мишень и нацеленные последовательности описываются как "комплементарные" друг другу, когда гибридизация происходит в антипараллельной конфигурации. Нацеленная последовательность может иметь "близкую" или "существенную" комплементарность целевой последовательности и по-прежнему быть эффективной для целей описываемых в данный момент способов, т.е. все еще быть "комплементарной". Олигонуклеотидные аналоговые соединения, используемые в описываемых здесь способах, предпочтительно имеют не более одного ошибочного спаривания с целевой последовательностью из 10 нуклеотидов и предпочтительно не более одного ошибочного спаривания из 20. В альтернативном варианте применяемые антисмысловые олигомеры имеют по меньшей мере 90% гомологии последовательностей и предпочтительно по меньшей мере 95% гомологии последовательностей с примерными нацеленными последовательностями, как здесь обозначенными. Для целей комплементарного связывания с РНК как мишенью, и как обсуждается ниже, гуаниновое основание может быть комплементарным цитозиновому или урациловому основаниям в РНК.

"Гетеродуплекс" имеет отношение к дуплексу между олигонуклеотидным аналогом и комплементарным участком целевой РНК. "Резистентный к нуклеазе гетеродуплекс" имеет отношение к гетеродуплексу, образованному связыванием антисмыслового олигомера с его комплементарной мишенью, таким образом, что гетеродуплекс является, по существу, резистентным к *in vivo* разложению внутриклеточными или внеклеточными нуклеазами, такими как рибонуклеаза RNase H, которые способны расщеплять двухцепочечные РНК/РНК- или РНК/ДНК-комплексы.

Агент является "активно поглощаемым клетками млекопитающих", когда агент может поступать в клетку по иному механизму, нежели пассивная диффузия через клеточную мембрану. Агент может быть транспортирован, например, путем "активного транспорта", означающего транспорт агентов через клеточную мембрану млекопитающих, например, по механизму АТФ-зависимого транспорта, или путем "облегченного транспорта", т.е. транспорта антисмысловых агентов через клеточную мембрану по механизму транспорта, который требует связывания агента с транспортным белком, который затем облегчает прохождение связанного агента через мембрану.

Термины "модулирующая экспрессия" и/или "антисмысловая активность" имеют отношение к способности антисмыслового олигомера либо усиливать, либо, более типично, снижать экспрессию данного белка, путем интерференции с экспрессией или трансляцией РНК. В случае снижения экспрессии белка антисмысловый олигомер может непосредственно блокировать экспрессию данного гена или содействовать ускоренному разрушению РНК, транскрибированной этим геном. Морфолиновые олигомеры, как описываемые здесь, представляются действующими по первому (стерическим блокированием) механизму.

Предпочтительные антисмысловые мишени для стерически блокирующих олигомеров включают участок иницирующего АТГ-кодона, сайты сплайсинга, участки, тесно примыкающие к сайтам сплайсинга, и 5'-нетранслируемый участок мРНК, хотя другие участки являлись успешными мишенями с использованием морфолиновых олигомеров.

"Аминокислотная субъединица" предпочтительно представляет собой α -аминокислотный остаток ($-\text{CO}-\text{CHR}-\text{NH}-$); она также может представлять собой β - или другой аминокислотный остаток (например, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHR}-\text{NH}-$), где R представляет аминокислотную боковую цепь.

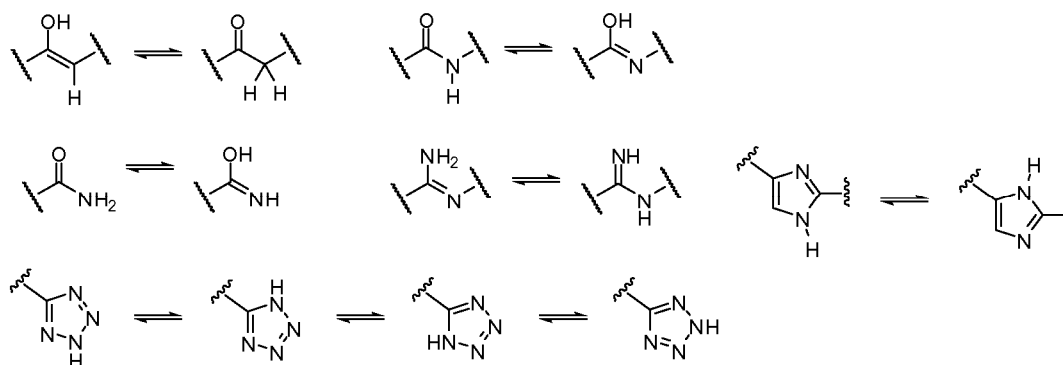
Термин "аминокислота природного происхождения" имеет отношение к аминокислоте, присутствующей в природных белках. Термин "неприродная аминокислота" имеет отношение к тем аминокислотам, которые не находятся в белках природного происхождения; примеры включают бета-аланин (β -Ala) и 6-аминокапроновую кислоту (Ahx).

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" имеет отношение к количеству антисмыслового олигомера, вводимого млекопитающему субъекту либо в виде однократной дозы, либо как части последовательных доз, которое является эффективным для достижения желательного терапевтического эффекта, как правило, путем ингибирования трансляции выбранной целевой после-

довательности нуклеиновой кислоты.

"Лечение" индивида (например, млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой любой тип вмешательства, применяемого в попытке изменить естественный ход болезни индивида или клетки. Лечение включает, но не ограничивается таковым, введение фармацевтической композиции и может быть проведено либо профилактически, либо как следствие возникновения патологического состояния или контакта с этиологическим агентом.

"Таутомер" имеет отношение к протонному сдвигу от одного атома в молекуле на еще один атом в той же молекуле. Представленные здесь соединения могут существовать как таутомеры. Таутомеры представляют собой соединения, которые являются взаимопревращающимися в результате миграции атома водорода, которая сопровождается переключением ординарной связи и соседней двойной связи. В структурах связей, где возможна таутомеризация, будет иметь место химическое равновесие. Рассматриваются все таутомерные формы раскрытых здесь соединений. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя, и значения pH. Некоторые примеры таутомерных взаимопревращений включают



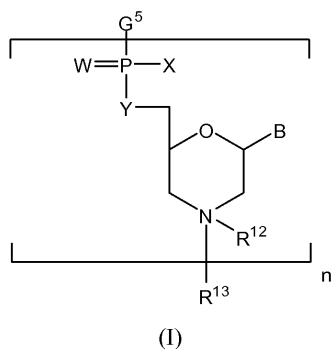
Антисмысловые олигомеры.

А. Олигомеры с модифицированными межсубъединичными связями.

Как было отмечено выше, один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на олигомеры, включающие новые межсубъединичные связи. В некоторых вариантах осуществления олигомеры имеют более высокое сродство к ДНК и РНК, чем это типично для соответствующих немодифицированных олигомеров, и демонстрируют улучшенные характеристики доставки в клетку, активности и/или распределения в тканях по сравнению с олигомерами, имеющими другие межсубъединичные связи.

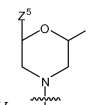
Структурные признаки и свойства связей разнообразных типов и олигомеров более подробно описаны в нижеследующем обсуждении.

Заявители нашли, что повышение антисмысловой активности, биораспределения в поиске тканемишеней и/или прочие желательные свойства могут быть оптимизированы при получении олигомеров, имеющих разнообразные межсубъединичные связи. В одном аспекте представлено соединение, имеющее структуру согласно формуле (I)



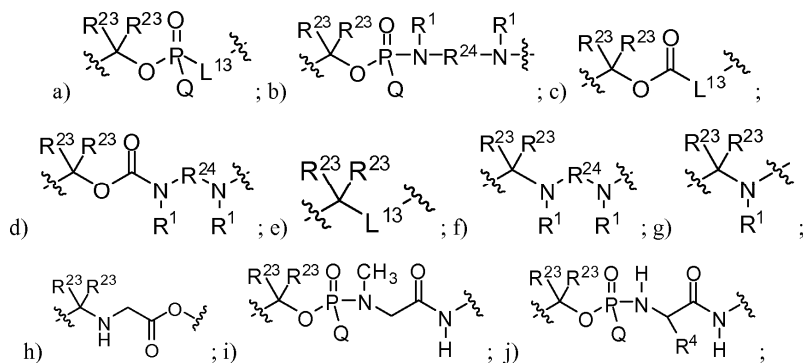
или ее соль или изомер, в которой

n представляет целое число от 1 до 50;



G^5 представляет галоген, OH, алкоксигруппу, OSO_2 (алкил), OSO_2 (арил) или структуру
каждый остаток B представляет независимо выбранный фрагмент спаренных оснований;
каждый фрагмент Y представляет независимо O или NR^{10} ; причем, необязательно, R^{10} и X соединены друг с другом с образованием цикла;
каждый фрагмент W представляет независимо S или O;
 Z^5 представляет $-(L^{11})-(R^{15})$, $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$ или $-(L^{11})-(L^{12})-(R^{17})$;

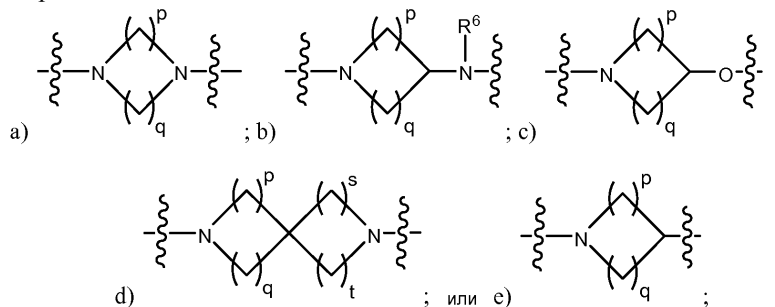
L^{11} выбирают из



или

k) $-C(R^{23})_2O-$;

причем L^{13} выбирают из



L^{12} представляет линкер, расщепляемый в биологических условиях, выбранный из

- a) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
- b) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
- c) $-C(O)-(CH=CH)-C(O)O-CH_2O-$;
- d) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$ или
- e) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$;

L^{15} представляет двухвалентный радикал, выбранный из групп C_1-C_{30} -алкилен, C_3-C_8 -циклоалкилен, C_6-C_{30} -арил, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-$, $-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_2-C_{30}\text{-алкокси})-C(=O)-$, $-(3-18\text{-членный гетероалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-(C_6-C_{30}\text{-арил})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_7-C_{30}\text{-арил})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арил})-(C_1-C_{30}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-C(=O)OR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{12} представляет электронную пару при условии, что, если R^{13} представляет C_1-C_{30} -алкил, то R^{12} представляет электронную пару, N-оксид или C_1-C_6 -алкил;

каждый радикал R^{10} и R^{13} независимо выбирают из атома водорода, проникающего в клетку пептида, природной или не природной аминокислоты, гуанидинильной, амидинильной, гетероциклической, C_1-C_{30} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арилалкильной, C_1-C_{30} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_1-C_{30} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -арилалкилоксикарбонильной групп, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NHR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{15} независимо выбирают из проникающего в клетку пептида, природной или не природной аминокислоты, гуанидинильной, амидинильной, гетероциклической, C_1-C_{30} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арилалкильной, C_1-C_{30} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_2-C_{30} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -арилалкилоксикарбонильной, 3-18-членной алкоксиалкилкарбонильной групп, $-SO_2R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)(OH)_2$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{16} представляет твердую несущую матрицу, пригодную для твердофазного синтеза олигонуклеотидов;

R^{17} представляет лекарственное средство, белок или токсин;

каждый радикал R^{21} независимо представляет C_1-C_{30} -алкильную или 3-18-членную алкоксиалкильную группу;

каждый радикал R^{22} независимо представляет C_6-C_{12} -арилокси группу;

каждый радикал R^{23} независимо представляет H или C_1-C_6 -алкил; или, необязательно, две R^{23} -

группы, объединенные с образованием 3-8-членного цикла;

R^{24} представляет C_1 - C_6 -алкилен;

Q независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8;

каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8 при условии, что по меньшей мере один X не представляет собой X1;

причем X1 представляет $N(CH_3)_2$;

причем X2 выбирают из

a) -O-алкилен- CO_2H ;

b) -O-алкилен- CHN_4 ;

c) -N(R^1)-алкилен- CO_2H ;

d) -N(R^1)-алкилен- CHN_4 ;

e) -L1-CO-алкилен- CO_2H ;

f) -L1-CO-алкилен- CHN_4 ;

g) -L1-CO-алкенилен- CO_2H ;

h) -L1-CO-алкенилен- CHN_4 ;

i) -L1-CO-арилен- CO_2H ;

j) -L1-CO-арилен- CHN_4 ;

k) -L1-CONH-алкилен- CO_2H ;

l) -L1-CONH-алкилен- CHN_4 ;

m) -L1-CONH-арилен- CO_2H ;

n) -L1-CONH-арилен- CHN_4 ;

o) -L1-SO₂-алкилен- CO_2H ;

p) -L1-SO₂-алкилен- CHN_4 ;

q) -L1-SO₂-арилен- CO_2H ;

r) -L1-SO₂-арилен- CHN_4 ;

s) -L1-алкилен- CO_2H ;

t) -L1-алкилен- CHN_4 ;

u) -L1-арилен- CO_2H ;

v) -L1-арилен- CHN_4 ; и

w) защищенная форма любой из вышеуказанных X2-групп;

причем X3 выбирают из

a) -L1-алкил;

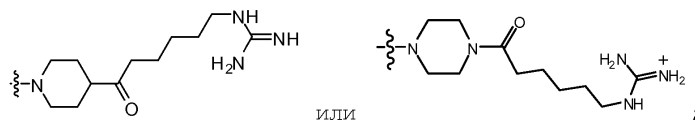
b) -L1-гетероциклил;

- c) -O-алкилен-CNН-NH₂;
- d) -N(R¹)-алкилен-CNН-NH₂;
- e) -L1-CNН-NH₂;
- f) -L1-алкилен-CNН-NH₂;
- g) -L1-арилен-CNН-NH₂;
- h) -L1-CO-алкилен-CNН-NH₂;
- i) -L1-CO-алкенилен-CNН-NH₂;
- j) -L1-CO-арилен-CNН-NH₂;
- k) -L1-CONH-алкилен-CNН-NH₂;
- l) -L1-CONH-арилен-CNН-NH₂;
- m) -L1-SO₂-алкилен-CNН-NH₂;
- n) -L1-SO₂-арилен-CNН-NH₂;
- o) -O-алкилен-N(R¹)₂;
- p) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)₂;
- q) -L1-N(R¹)₂;
- r) -L1-алкилен-N(R¹)₂;
- s) -L1-арилен-N(R¹)₂;
- t) -L1-CO-алкилен-N(R¹)₂;
- u) -L1-CO-алкенилен-N(R¹)₂;
- v) -L1-CO-арилен-N(R¹)₂;
- w) -L1-CONH-алкилен-N(R¹)₂;
- x) -L1-CONH-арилен-N(R¹)₂;
- y) -L1-SO₂-алкилен-N(R¹)₂;
- z) -O-алкилен-N(R²)₃;
- aa) -N(R¹)-алкилен-N(R²)₃;
- bb) -L1-N(R²)₃;
- cc) -L1-алкилен-N(R²)₃;
- dd) -L1-арилен-N(R²)₃;
- ee) -L1-CO-алкилен-N(R²)₃;
- ff) -L1-CO-алкенилен-N(R²)₃;
- gg) -L1-CO-арилен-N(R²)₃;
- hh) -L1-CONH-алкилен-N(R²)₃;
- ii) -L1-CONH-арилен-N(R²)₃;
- jj) -L1-SO₂-алкилен-N(R²)₃;
- kk) -O-алкилен-гетероциклил;
- ll) -N(R¹)-алкилен-гетероциклил;

mm) -L1-алкилен-гетероциклил;
 nn) -L1-арилен-гетероциклил;
 oo) -L1-CO-алкилен-гетероциклил;
 pp) -L1-CO-алкенилен-гетероциклил;
 qq) -L1-CO-арилен-гетероциклил;
 rr) -L1-CONH-алкилен-гетероциклил;
 ss) -L1-CONH-арилен-гетероциклил;
 tt) -L1-SO₂-алкилен-гетероциклил;
 uu) -O-алкилен-N(O) (R²)₂;
 vv) -N(R¹)-алкилен-N(O) (R²)₂;
 ww) -L1-N(O) (R²)₂;
 xx) -L1-алкилен-N(O) (R²)₂₃;
 yy) -L1-арилен-N(O) (R²)₂;
 zz) -L1-CO-алкилен-N(O) (R²)₂;
 aaa) -L1-CO-алкенилен-N(O) (R²)₂₃;
 bbb) -L1-CO-арилен-N(O) (R²)₂;
 ccc) -L1-CONH-алкилен-N(O) (R²)₂;
 ddd) -L1-CONH-арилен-N(O) (R²)₂;
 eee) -L1-SO₂-алкилен-N(O) (R²)₂;
 fff) -O-алкилен-NH-CN-NH₂;
 ggg) -N(R¹)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 hhh) -L1-NH-CN-NH₂;
 iii) -L1-алкилен-NH-CN-NH₂;
 jjj) -L1-арилен-NH-CN-NH₂;
 kkk) -L1-CO-алкилен-NH-CN-NH₂;
 lll) -L1-CO-алкенилен-NH-CN-NH₂;
 mmm) -L1-CO-арилен-NH-CN-NH₂;
 nnn) -L1-CONH-алкилен-NH-CN-NH₂;
 ooo) -L1-CONH-арилен-NH-CN-NH₂;
 ppp) -L1-SO₂-алкилен-NH-CN-NH₂;
 qqg) -L1-SO₂-арилен-NH-CN-NH₂; и

rrr) защищенная форма любой из вышеуказанных X3-групп;

при условии, что если X1 присутствует как N(CH₃)₂ и X7 присутствует как пиперидинил, то X3 не представляет



причем X4 выбирают из

- a) -O-алкилен-арил;
- b) -N(R¹)-арил;
- c) -N(R¹)-алкилен-арил;
- d) -L1-CO-алкилен-арил;
- e) -L1-CO-алкенилен-арил;
- f) -L1-CO-арилен-арил;
- g) -L1-CONH-алкилен-арил;
- h) -L1-CONH-арилен-арил;
- i) -L1-SO₂-алкилен-арил;
- j) -L1-SO₂-арилен-арил;
- k) -L1-алкилен-арил;
- l) -L1-арилен-арил;
- m) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-арил;
- n) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-CO-арил;
- o) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-SO₂-арил;
- p) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-CH₂-арил;
- q) -L1-арил;
- r) -L1-CO-арил;
- s) -L1-SO₂-арил;
- t) -L1-алкилен-P(арил)₃;
- u) -L1-CO-алкилен-P(арил)₃;
- v) -L1-SO₂-алкилен-P(арил)₃; и
- w) защищенная форма любой из вышеуказанных X4-групп;

причем X5 выбирают из

- a) -O-алкилен-гетероарил;
- b) -N(R¹)-алкилен-гетероарил;
- c) -L1-CO-алкилен-гетероарил;
- d) -L1-CO-алкенилен-гетероарил;
- e) -L1-CO-арилен-гетероарил;
- f) -L1-CONH-алкилен-гетероарил;
- g) -L1-CONH-арилен-гетероарил;
- h) -L1-SO₂-алкилен-гетероарил;
- i) -L1-SO₂-арилен-гетероарил;
- j) -L1-алкилен-гетероарил;
- k) -L1-арилен-гетероарил;
- l) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-гетероарил;
- m) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-CO-гетероарил;
- n) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-SO₂-гетероарил;
- o) -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-CH₂-гетероарил;
- p) -L1-гетероарил; и
- q) защищенная форма любой из вышеуказанных X5-групп;

причем X6 выбирают из

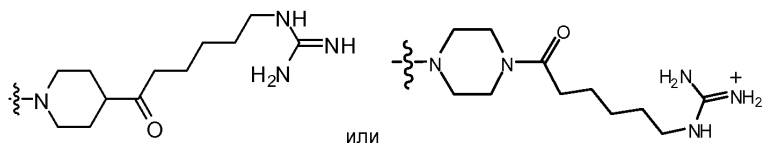
- a) -O-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 b) -O-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 c) -N(R¹)-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 d) -N(R¹)-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 e) -N(R¹)-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 f) -N(R¹)-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 g) -L1-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 h) -L1-CO-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 i) -L1-CO-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 j) -L1-SO₂-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 k) -L1-SO₂-алкилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 l) -L1-CO-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 m) -L1-CO-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 n) -L1-SO₂-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 o) -L1-SO₂-арилен- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 p) -L1-CO- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$;
 q) -L1-CO- $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$;
 r) -N(R¹)-(дибензо-18-краун-6);
 s) азакраун-эфир; и
 t) защищенная форма любой из вышеуказанных X6-групп;

причем X7 выбирают из

- a) -гетероциклил;
 b) -N(R¹)(R³)
 c) -L1-водород;
 d) -L1-алкил;
 e) -L1-CO-алкил;
 f) -L1-CONH-алкил;
 g) -L1-CON(алкил)-алкил;
 h) -L1-SO₂-алкил; и

i) защищенная форма любой из вышеуказанных X7-групп;

при условии, что если X1 присутствует как N(CH₃)₂ и X3 присутствует как



то X7 не представляет пиперидинил;

причем X8 выбирают из

- a) -L1-CA;
 b) -L1-dCA;
 c) -L1-COCH₂(R⁴);
 d) -L1-COCH(R⁴)NHCO₂-алкил;
 e) -OR⁵, причем R⁵ и R¹⁰ совместно образуют цикл;
 f) защищенная форма любой из вышеуказанных X8-групп;

каждый R¹ независимо представляет атом водорода, алкил или проникающий в клетку пептид;

каждый R² независимо представляет C₁-C₁₂-алкил, или, необязательно, когда два R² представляют C₁-C₁₂-алкил, то два R² соединены с образованием гетероциклического кольца;

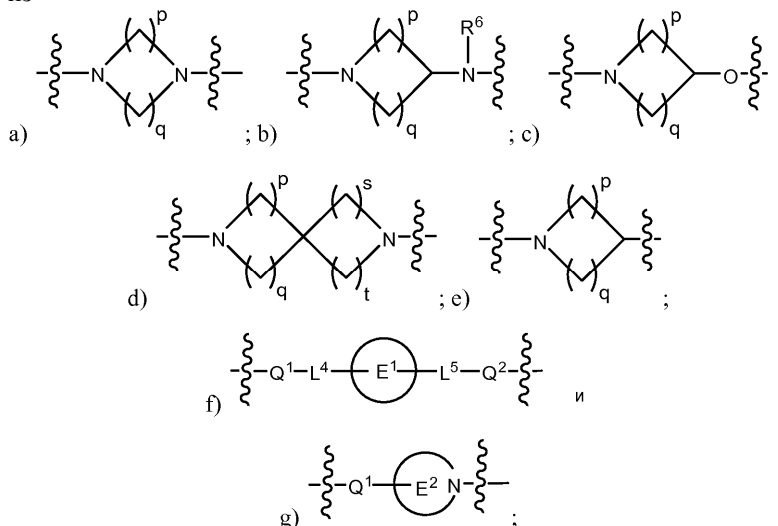
каждый R³ независимо представляет C₂-C₁₈-алкил, алкенил или алкинил;

каждый R⁴ независимо представляет атом водорода, алкил, гидроксилалкил, сульфгидрилалкил или арилалкил;

каждый R⁵ независимо представляет C₁-C₁₂-алкил;

каждый R⁶ независимо представляет атом водорода или C₁-C₁₂-алкил;

L1 выбирают из



причем

каждый Q^1 и Q^2 в каждом случае выбирают из связи, -O- или -N(R⁶)-;

каждый E^1 независимо выбирают из необязательно замещенной арильной или необязательно замещенной гетероарильной группы;

каждый E^2 независимо представляет необязательно замещенную азотсодержащую гетероарильную группу;

каждый L^4 и L^5 , в каждом случае независимо, представляет связь, необязательно замещенную C₁-C₆-алкильную или необязательно замещенную гетероалкильную группу; и

m, p, q, s и t, каждый независимо, составляют 1-4.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Z^5 представляет -(L¹¹)-(R¹⁵). В других вариантах осуществления Z^5 представляет -(L¹¹)-(L¹⁵)-(R¹⁶). В еще других вариантах осуществления Z^5 представляет -(L¹²)-(R¹⁷). В одном дополнительном варианте осуществления формулы (I) каждый Y независимо представляет O, NH или NR¹⁰. В одном дополнительном варианте осуществления вышеуказанных вариантов осуществления каждый W представляет O. В еще одном дополнительном варианте осуществления каждый R¹ независимо представляет атом водорода или алкил. В одном дополнительном варианте осуществления каждый R² независимо представляет C₁-C₁₂-алкил. В еще одном дополнительном варианте осуществления каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет -(L¹¹)-(R¹⁵), каждый Y независимо представляет O, NH или NR¹⁰, каждый W представляет O, каждый R¹ независимо представляет атом водорода или алкил, каждый R² независимо представляет C₁-C₁₂-алкил, каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8, и n представляет целое число от 1 до 35.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, Z^5 представляет -(L¹¹)-(R¹⁵), каждый Y независимо представляет O, NH или NR¹⁰, каждый W представляет O, каждый R¹ независимо представляет атом водорода или алкил, каждый R² независимо представляет C₁-C₁₂-алкил, и X выбирают из X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген. В еще одном варианте осуществления W представляет O. В еще одном варианте осуществления Y представляет O. В еще одном варианте осуществления R¹³ представляет арилалкил. В еще одном варианте осуществления R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X5. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X6. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X7. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X8.

вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X7. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет 1, G⁵ представляет галоген, W представляет O, Y представляет O, R¹³ представляет необязательно замещенную трифенилметильную группу, и X представляет X8.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой G^5 представляет $-(L^{13})-(L^{15})-(R^{16})$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой G^5 представляет $-(L^{13})-(R^{15})$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой G^5 представляет $-(L^{13})-(L^{12})-(R^{17})$.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составля-



ет целое число от 1 до 35 и G^5 представляет . В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет целое число от 1 до 35 и W представляет O. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составляет целое число от 1 до 35, и Y представляет O. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I),

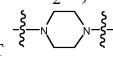


в которой n составляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O , каждый Y представляет O и каждый X независимо выбирают из $X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7$ или $X8$.

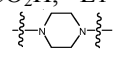
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n составля-



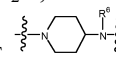
ет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O и по меньшей мере один X представляет X2. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -O-алкилен-CO₂H, -O-алкилен-CHN₄, -N(R¹)-алкилен-CO₂H, и -N(R¹)-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -O-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -O-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(R¹)-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(R¹)-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -O-алкилен-CO₂H, -O-алкилен-CHN₄, -N(R¹)-алкилен-CO₂H и -N(R¹)-алкилен-CHN₄, причем "-алкилен-" представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -N(H)CH₂CO₂H, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -N(CH₂CH₃)CH₂CO₂H, -N(H)CH₂CH₂CO₂H и -N(CH₃)CH₂CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(H)CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(CH₃)CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(CH₂CH₃)CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(H)CH₂CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -N(CH₃)CH₂CH₂CO₂H. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -L1-CO-алкилен-CO₂H, -L1-CO-алкилен-CHN₄, -L1-CO-алкенилен-CO₂H, -L1-CO-алкенилен-CHN₄, -L1-CO-арилен-CO₂H и -L1-CO-арилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-алкенилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-алкенилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-алкенилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-арилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет -L1-CO-арилен-CHN₄. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -L1-CO-алкилен-CO₂H, -L1-CO-алкилен-CHN₄, -L1-CO-алкенилен-CO₂H, -L1-CO-алкенилен-CHN₄.



В еще других дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -L1-CO-алкилен-CO₂H, -L1-CO-алкилен-CHN₄, -L1-CO-алкенилен-CO₂H, -L1-CO-алкенилен-CHN₄, -L1-

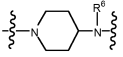


CO-арилен-CO₂H и -L1-CO-арилен-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет . В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -L1-CO-алкилен-CO₂H, -L1-CO-алкилен-CHN₄, -L1-CO-алкенилен-CO₂H, -L1-CO-алкенилен-

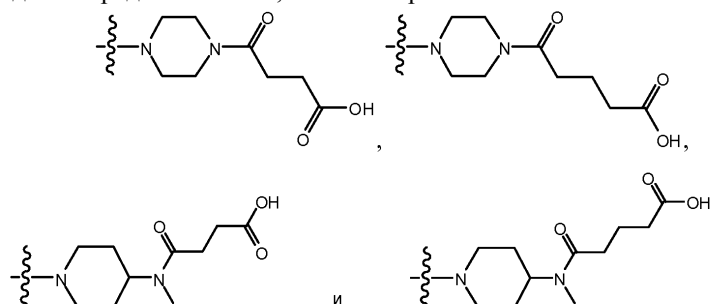


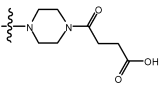
CO-CHN₄, -L1-CO-арил-CO₂H и -L1-CO-арил-CHN₄, причем L1 представляет 

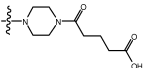
В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один X2 выбирают из -L1-CO-алкилен-CO₂H, -L1-CO-алкилен-CHN₄, -L1-CO-алкенилен-CO₂H, -L1-CO-алкенилен-CHN₄, -L1-CO-арил-CO₂H

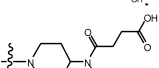
и -L1-CO-арил-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-.

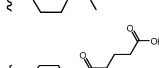
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представляет  , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из



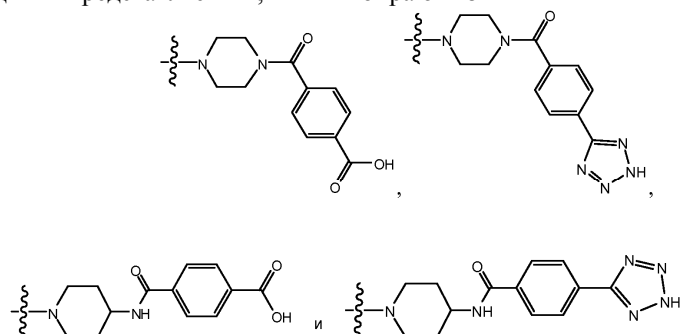
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

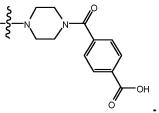
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

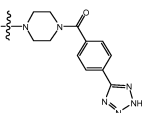
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

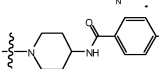
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

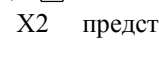
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представляет  , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из

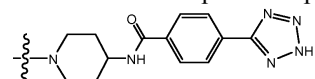


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет 



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



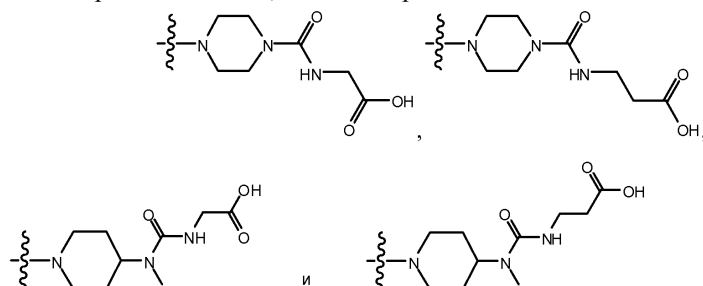
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из -L1-CONH-алкилен-CO₂H, -L1-CONH-алкилен-CHN₄, -L1-CONH-арил-ен-CO₂H и -L1-CONH-арил-ен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-CONH-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-CONH-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-CONH-арил-ен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-CONH-арил-ен-CHN₄. В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-CONH-алкилен-CO₂H, L1-CONH-алкилен-CHN₄,

-L1-CONH-арил-ен-CO₂H и -L1-CONH-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет . В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-CONH-алкилен-CO₂H, -L1-CONH-алкилен-CHN₄, -L1-CONH-арил-ен-CO₂H и -L1-CONH-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-CONH-алкилен-CO₂H, -L1-CONH-алкилен-CHN₄, -L1-CONH-арил-ен-CO₂H и -L1-CONH-арил-ен-CHN₄,

причем L1 представляет .

В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-CONH-алкилен-CO₂H, -L1-CONH-алкилен-CHN₄, -L1-CONH-арил-ен-CO₂H и -L1-CONH-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

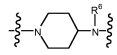
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из -L1-SO₂-алкилен-CO₂H, -L1-SO₂-алкилен-CHN₄, -L1-SO₂-арил-ен-CO₂H и -L1-SO₂-арил-ен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-SO₂-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-SO₂-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-SO₂-арил-ен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-SO₂-арил-ен-CHN₄. В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-SO₂-алкилен-CO₂H, -L1-SO₂-алкилен-CHN₄, -L1-SO₂-арил-ен-CO₂H и

-L1-SO₂-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет .

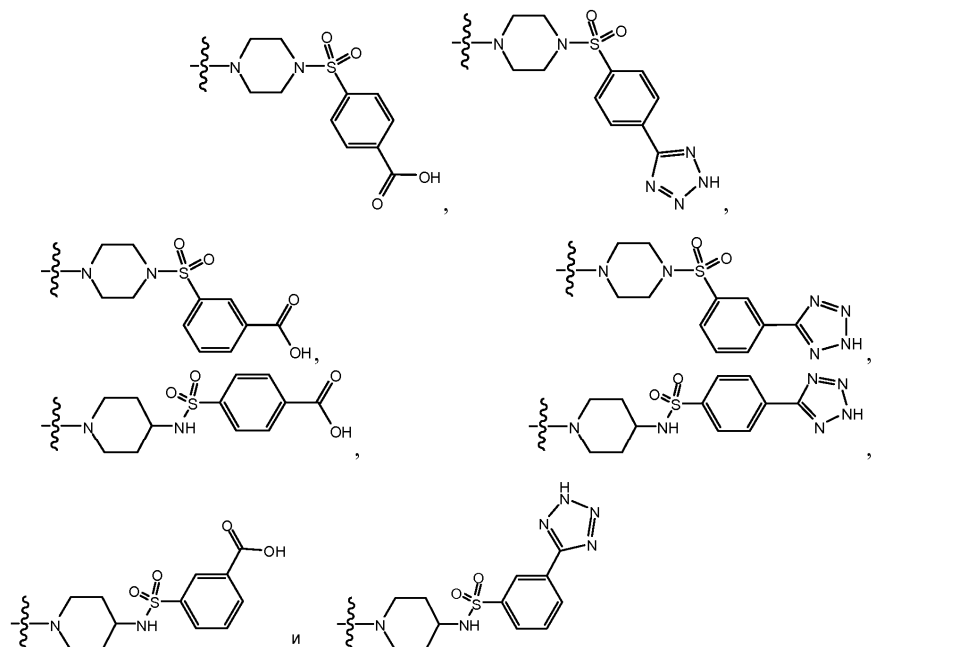
В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-SO₂-алкилен-CO₂H, -L1-SO₂-алкилен-CHN₄, -L1-SO₂-арил-CHN₄ и -L1-SO₂-арил-CHN₄, причем L1 представляет



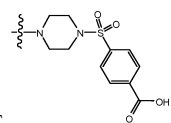
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



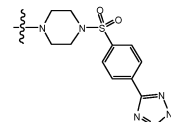
ляет целое число от 1 до 35, G⁵ представляет O, каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из



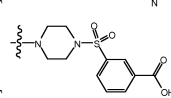
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



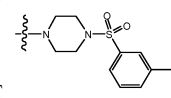
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



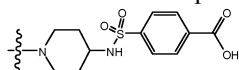
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



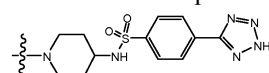
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



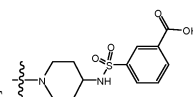
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



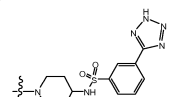
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



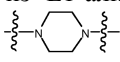
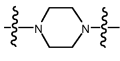
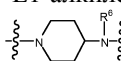
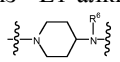
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

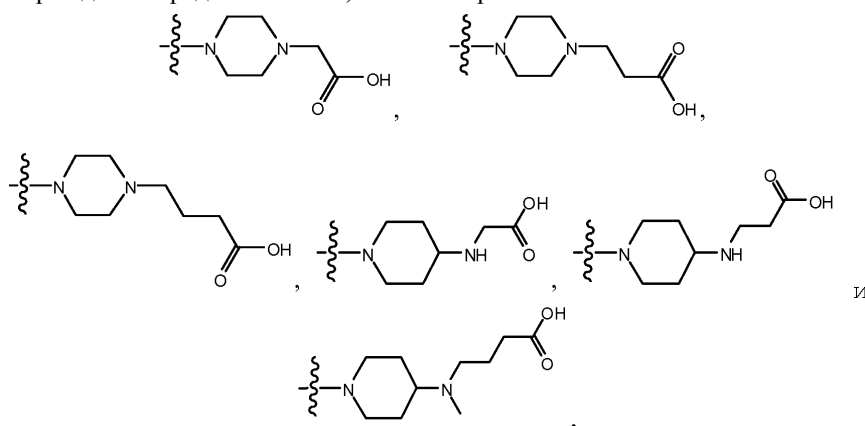


ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-алкилен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-арил-ен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления X2 представляет -L1-арил-ен-CHN₄. В некоторых вариантах осуществления X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄. В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄, причем L1

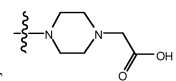
представляет . В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет . В еще одном варианте осуществления X2 выбирают из -L1-алкилен-CO₂H, -L1-алкилен-CHN₄, -L1-арил-ен-CO₂H и -L1-арил-ен-CHN₄, причем L1 представляет  и -алкилен- представляет -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

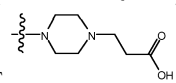
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из



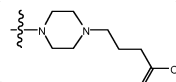
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



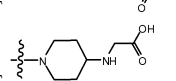
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



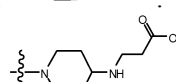
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



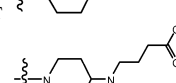
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



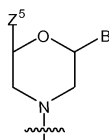
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

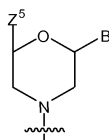


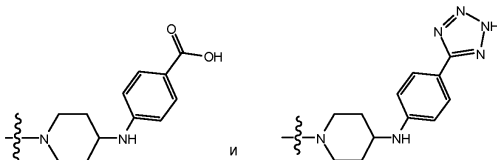
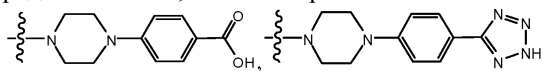
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



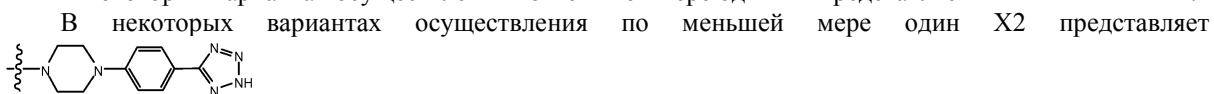
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



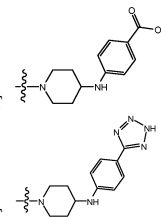
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X2, и X2 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет



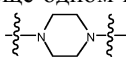
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X2 представляет

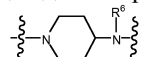
В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, представлен еще один вариант осуществления, в котором n представляет целое число от 30 до 35. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 25 до 29. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 20 до 24. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 15 до 19. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 10 до 14. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 5 до 9. В еще других дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X2, n представляет целое число от 1 до 4.

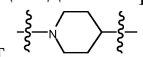
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



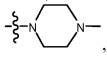
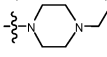
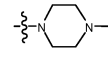
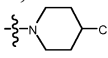
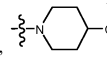
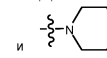
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X3 выбирают из -L1-алкил и -L1-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 выбирают из -L1-алкил. В еще одном варианте осуществления по меньшей мере

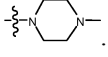
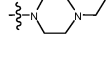
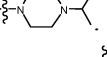
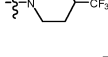
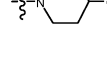
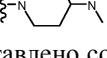
один X3 представляет -L1-алкил, и L1 представляет . В еще одном варианте осуществления по

меньшей мере один X3 представляет -L1-алкил, и L1 представляет . В еще одном варианте

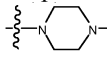
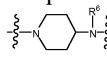
осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-алкил, и L1 представляет . В одном дополнительном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления, в котором по меньшей мере один X представляет X3, алкил представляет метил, этил, пропил и изопропил. В еще одном варианте осуществления алкил представляет CF_3 . В еще одном варианте осуществления алкил представляет CN.

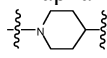
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из , , , , , и .

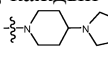
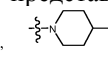
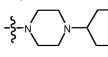
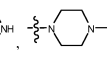
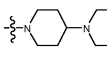
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет .

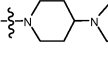
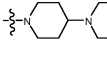
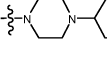
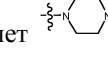
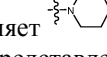
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет -L1-гетероцикл. В еще одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-гетероцикл, и L1 представляет . В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-гетероцикл, и L1 представляет .

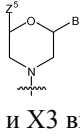
В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один X3 представляет L1-гетероцикл, и L1 представляет . В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления, в котором по меньшей мере один X представляет X3, гетероцикл представляет фрагмент пирролидина, тетрагидрофурана, пиперидина, морфолина, пиперазина, пиррола, фурана, тиафена, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, пиридина и пиримидина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент пирролидина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент пиперидина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент морфолина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент пиперазина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент пиридина. В одном дополнительном варианте осуществления гетероцикл представляет фрагмент пиримидина.

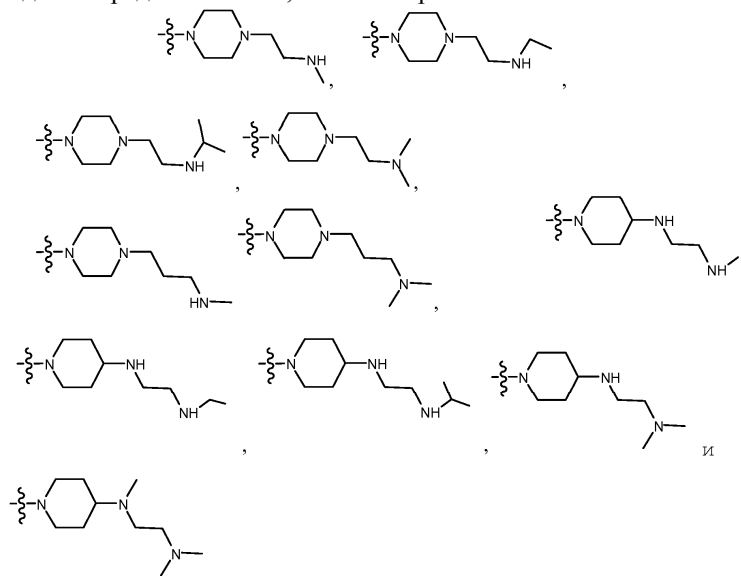
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из , , , , и .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X3, и X3 представляет .

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

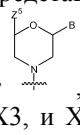
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

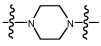
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

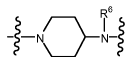
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из -L1-CO-алкилен-CNН-NН₂, -L1-CO-алкенилен-CNН-NН₂, -L1-CO-арилен-CNН-NН₂, -L1-CONH-алкилен-CNН-NН₂, -L1-CONH-арилен-CNН-NН₂, -L1-SO₂-алкилен-CNН-NН₂, -L1-SO₂-арилен-CNН-NН₂, -L1-CO-алкилен-N(R¹)₂, -L1-CO-алкенилен-N(R¹)₂, -L1-CO-арилен-N(R¹)₂, -L1-CONH-алкилен-N(R¹)₂, -L1-CONH-арилен-N(R¹)₂, -L1-SO₂-алкилен-N(R¹)₂, -L1-CO-алкилен-N(R²)₃, -L1-CO-алкенилен-N(R²)₃, -L1-CO-арилен-N(R²)₃, -L1-CONH-алкилен-N(R²)₃, -L1-CONH-арилен-N(R²)₃, -L1-SO₂-алкилен-N(R²)₃, -L1-CO-алкилен-гетероцикл, -L1-CO-алкенилен-гетероцикл, -L1-CO-арилен-гетероцикл, -L1-CONH-алкилен-гетероцикл, -L1-CONH-арилен-гетероцикл, -L1-SO₂-алкилен-гетероцикл, -L1-CO-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-алкенилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-арилен-N(O)(R²)₂, -L1-CONH-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-CONH-арилен-N(O)(R²)₂, -L1-

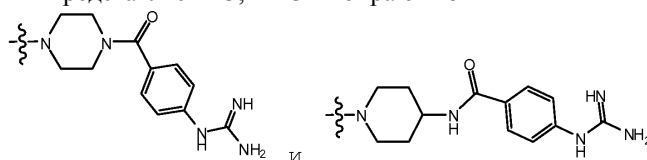
SO₂-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-алкилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CO-алкенилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CO-арилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CONH-алкилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CONH-арилен-NH-CNН-NH₂, -L1-SO₂-алкилен-NH-CNН-NH₂ и -L1-SO₂-арилен-NH-CNН-NH₂. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X3 выбирают из -L1-CO-арилен-CNН-NH₂, -L1-CONH-арилен-CNН-NH₂, -L1-SO₂-арилен-CNН-NH₂, -L1-CO-арилен-N(R¹)₂, -L1-CONH-арилен-N(R¹)₂, -L1-CO-арилен-N(R²)₃, -L1-CONH-арилен-N(R²)₃, -L1-CO-арилен-гетероцикл, -L1-CONH-арилен-гетероцикл, -L1-CO-арилен-N(O)(R²)₂, -L1-CONH-арилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-арилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CONH-арилен-NH-CNН-NH₂ и -L1-SO₂-арилен-NH-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-арилен-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-N(R¹)₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-N(R¹)₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-N(R²)₃. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-N(R²)₃. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-N(O)(R²)₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-N(O)(R²)₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CO-арилен-NH-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-CONH-арилен-NH-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-арилен-NH-CNН-NH₂. В одном дополнительном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления L1 представляет .

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления L1 представляет



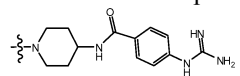
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G⁵ представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G⁵ представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X3, и X3 выбирают из -L1-CO-алкилен-CNН-NH₂, -L1-CO-алкенилен-CNН-NH₂, -L1-CONH-алкилен-CNН-NH₂, -L1-SO₂-алкилен-CNН-NH₂, -L1-CO-алкилен-N(R¹)₂, -L1-CO-алкенилен-N(R¹)₂, -L1-CONH-алкилен-N(R¹)₂, -L1-SO₂-алкилен-N(R¹)₂, -L1-CO-алкилен-N(R²)₃, -L1-CO-алкенилен-N(R²)₃, -L1-CONH-алкилен-N(R²)₃, -L1-SO₂-алкилен-N(R²)₃, -L1-CO-алкилен-гетероцикл, -L1-CO-алкенилен-гетероцикл, -L1-CONH-алкилен-гетероцикл, -L1-SO₂-алкилен-гетероцикл, -L1-CO-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-алкенилен-N(O)(R²)₂, -L1-CONH-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-SO₂-алкилен-N(O)(R²)₂, -L1-CO-алкилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CO-алкенилен-NH-CNН-NH₂, -L1-CONH-алкилен-NH-CNН-NH₂ и -L1-SO₂-алкилен-NH-CNН-NH₂. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X3 выбирают из -L1-SO₂-алкилен-CNН-NH₂, -L1-SO₂-алкилен-N(R¹)₂, -L1-SO₂-алкилен-N(R²)₃, -L1-SO₂-алкилен-гетероцикл, -L1-SO₂-алкилен-N(O)(R²)₂ и -L1-CO-алкенилен-NH-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-алкилен-CNН-NH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-алкилен-N(R¹)₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-алкилен-N(R²)₃. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет -L1-SO₂-алкилен-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представ-

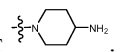
*N1CCN(CC1)C(=O)CCCCNC(=[NH2+])N*N1CCN(CC1)C(=O)CCCCCN=C[NH2+]

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

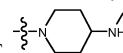
В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления L1 представляет

В еще одном дополнительном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления илен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

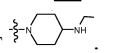
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один ХЗ представляет



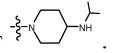
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



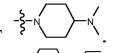
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



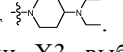
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



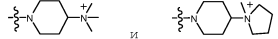
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



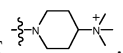
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



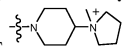
В еще дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один ХЗ выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X3 представляет



В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, представлен еще один вариант осуществления, в котором n представляет целое число от 30 до 35. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 25 до 29. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 20 до 24. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 15 до 19. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 10 до 14. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 5 до 9. В еще других дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X3, n представляет целое число от 1 до 4.

В еще одном варианте осуществления группа ХЗ представлена в защищенной форме. В еще одном варианте осуществления защищенная форма включает защищенный атом азота. В еще одном варианте осуществления защищенный атом азота защищен трифторацетильной группой.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -O-алкилен-арил, -N(R¹)-арил, -N(R¹)-алкилен-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CO-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)SO₂-арил и -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CH₂-арил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 представляет -O-алкилен-арил.

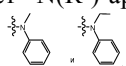


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и по меньшей мере один X4 выбирают из -N(R¹)-арил, -N(R¹)-алкилен-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CO-арил, -N(R¹)-алкилен-N(R¹)SO₂-арил и -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CH₂-арил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 представляет -N(R¹)-арил. В еще дополнительном варианте осуществления по



меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

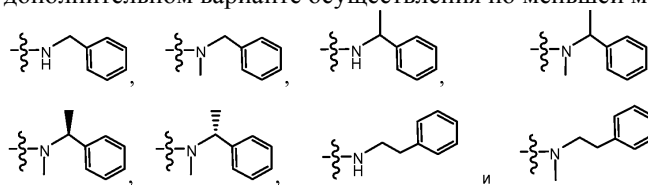


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и по меньшей мере один X4 представляет -N(R¹)-алкилен-арил. В дополнительных вариантах осуществления -алкилен- представляет -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления -алкилен- представляет -CH₂-. В некоторых вари-



антах осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. В некоторых вариантах осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



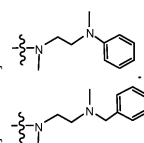
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и по меньшей мере один X4 выбирают из -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-арил и -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CH₂-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -N(R¹)-алкилен-N(R¹)-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CH₂-арил. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из

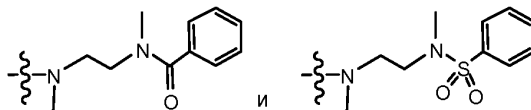


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

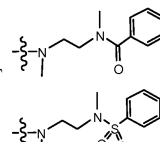


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

В еще дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -N(R¹)-алкилен-N(R¹)CO-арил и -N(R¹)-алкилен-N(R¹)SO₂-арил. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

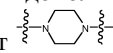
В одном дополнительном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- выбирают из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых вари-

антов осуществления -алкилен- представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

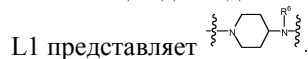
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



представляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-CO-алкилен-арил, -L1-CO-алкенилен-арил, -L1-CO-арилен-арил, -L1-CONH-алкилен-арил, -L1-CONH-арилен-арил, -L1-SO2-алкилен-арил, -L1-SO2-арилен-арил, L1-CO-арил, -L1-SO2-арил, -L1-CO-алкилен-P(арил)3 и -L1-SO2-алкилен-P(арил)3. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-SO2-алкилен-P(арил)3. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CO-алкилен-P(арил)3. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-CO-алкилен-арил, -L1-CO-алкенилен-арил, -L1-CO-арилен-арил, -L1-CONH-алкилен-арил, -L1-CONH-арилен-арил, -L1-SO2-алкилен-арил, -L1-SO2-арилен-арил, -L1-CO-арил и -L1-SO2-арил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-SO2-алкилен-арил, -L1-SO2-арилен-арил и -L1-SO2-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-SO2-алкилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-SO2-арилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-SO2-арил. В еще дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-CO-алкилен-арил, -L1-CO-алкенилен-арил, -L1-CO-арилен-арил, -L1-CONH-алкилен-арил, -L1-CONH-арилен-арил и -L1-CO-арил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-CONH-алкилен-арил и -L1-CONH-арилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CONH-алкилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CONH-арилен-арил. В еще дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-CO-алкилен-арил, -L1-CO-алкенилен-арил, -L1-CO-арилен-арил и -L1-CO-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CO-алкилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CO-алкенилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CO-арилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-CO-арил. В одном дополни-



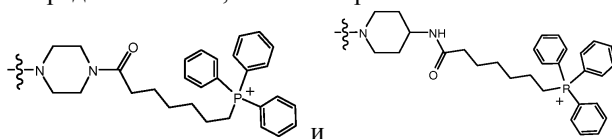
В еще одном дополнительном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления



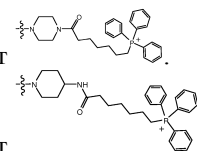
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и X4 выбирают из

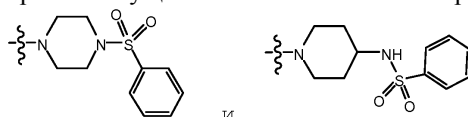


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

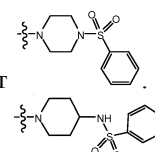


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



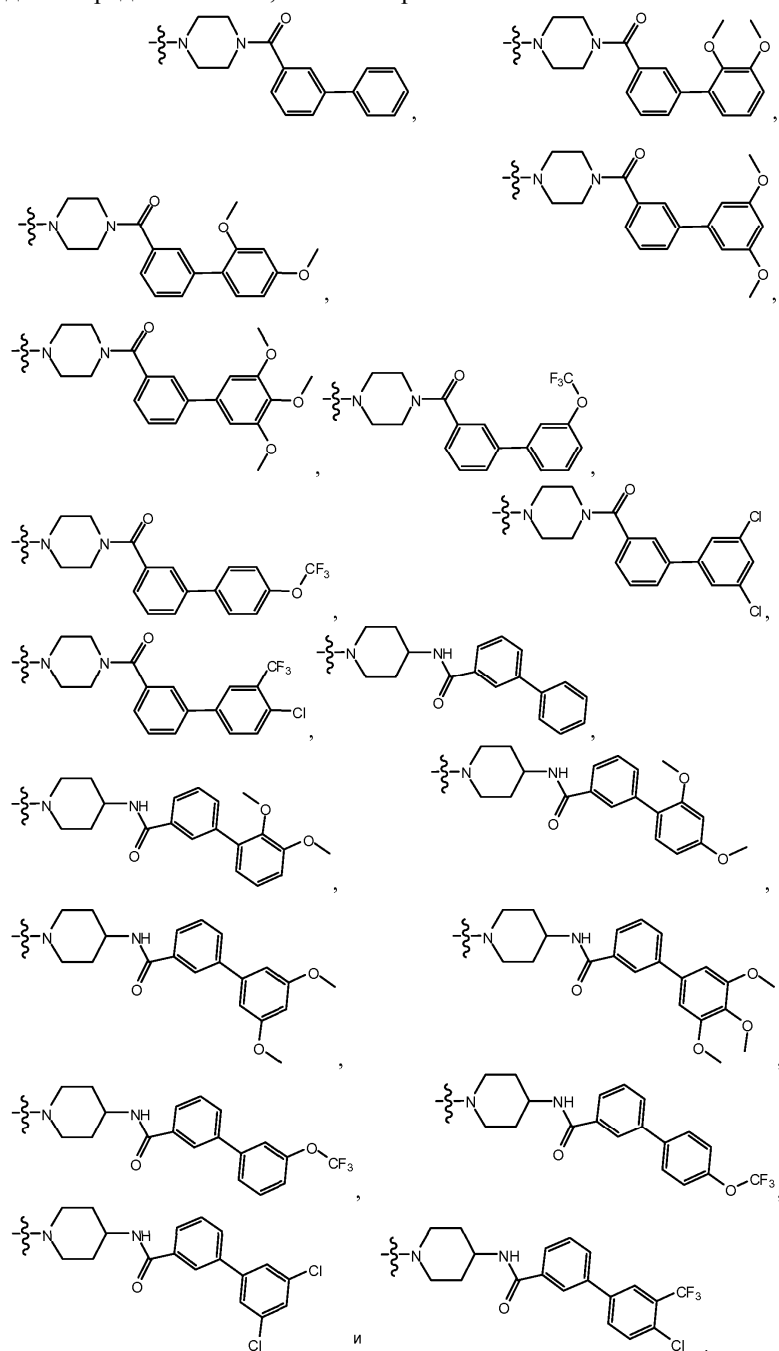
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

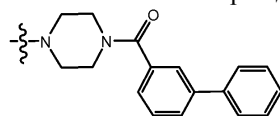


ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O,

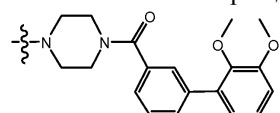
по меньшей мере один X представляет X4, и X4 выбирают из



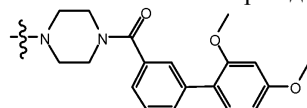
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



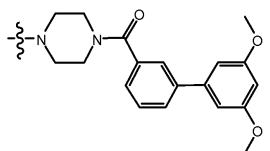
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



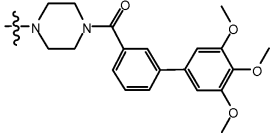
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



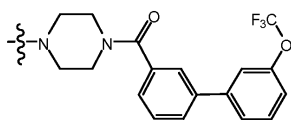
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



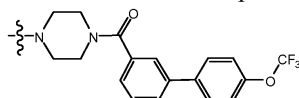
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



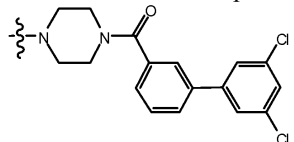
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



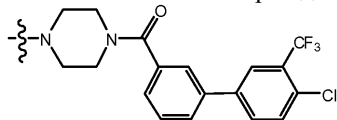
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



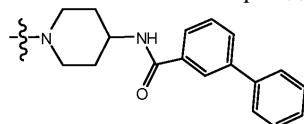
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



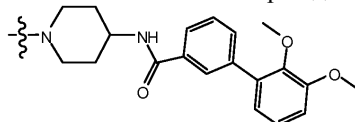
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



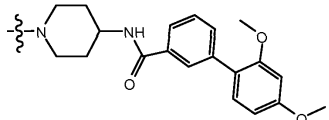
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



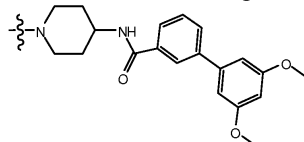
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



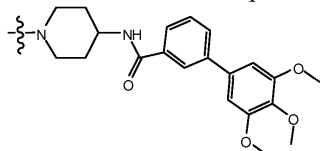
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



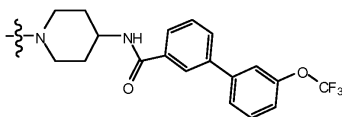
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



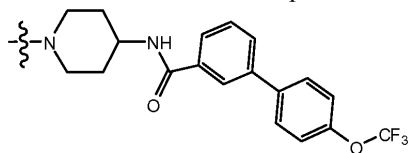
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



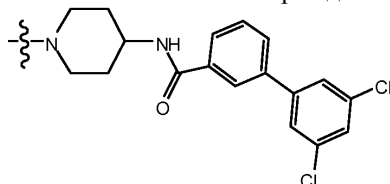
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



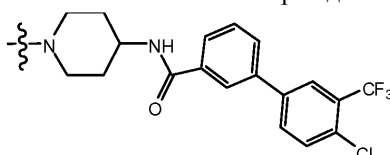
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



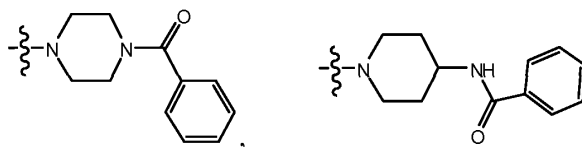
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



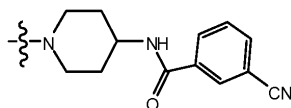
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



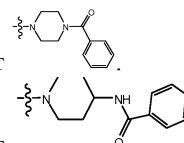
В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из



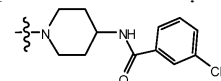
и



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



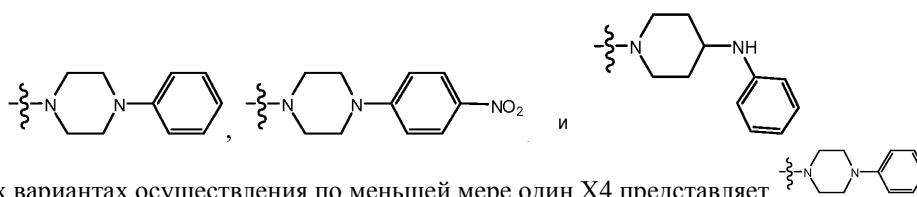
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



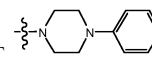
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X4, и по меньшей мере один X4 выбирают из -L1-алкилен-арил, -L1-арил-арил, -L1-арил и -L1-алкилен-Р(арил)₃. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-алкилен-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-арил-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет -L1-алкилен-Р(арил)₃. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X4 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X4 представляет



*N1CCN(CC1)N**N1CCN(C1)c2ccncc2*N1CCCCC1Nc2cccnc2*N1CCCCC1NC(=C)C=C*N1CCCCC1Nc2cccnc2C1CCN(CC1)Z5

- 46 -

*N1CCN(CC1)Cc2cccnc2*N1CCN(C1)Cc2ccncc2*N1CCN(C1)Cc2cnc3ccccc23

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

N1CCNCC1
N1CCN(R6)CC1

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

В некоторых вариантах

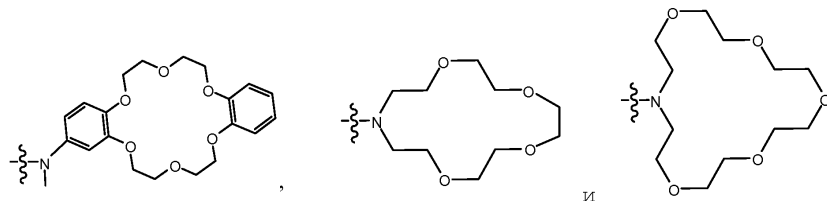
$$\text{Z}^5$$

Γ 

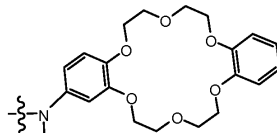
X6

[Z+]1CCNCC1E

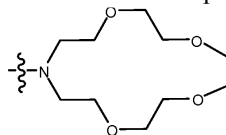
по меньшей мере один X представляет X6, и X6 выбирают из -N(R¹)-(дibenзо-18-краун-6) и азакраунэфира. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X6 представляет -N(R¹)-(дibenзо-18-краун-6). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X6 представляет азакраунэфир. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один X представляет X6, и X6 выбирают из



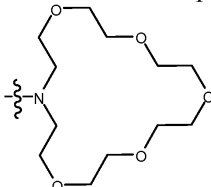
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X6 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X6 представляет



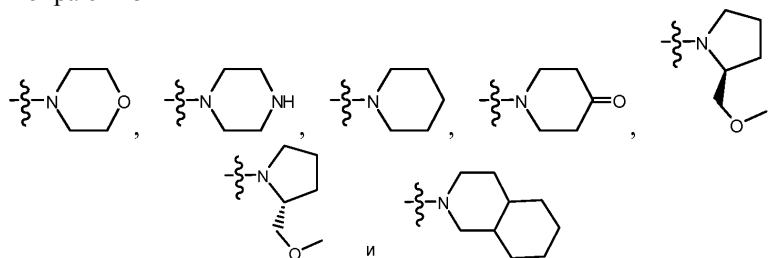
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X6 представляет



В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, представлен еще один вариант осуществления, в котором n представляет целое число от 30 до 35. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 25 до 29. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 20 до 24. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 15 до 19. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 10 до 14. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 5 до 9. В еще других дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X6, n представляет целое число от 1 до 4. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представляет целое число от 1 до 35,



G⁵ представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, и по меньшей мере один X представляет X7. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 представляет гетероцикл. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X представляет X7, и X7 выбирают из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



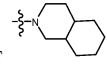
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



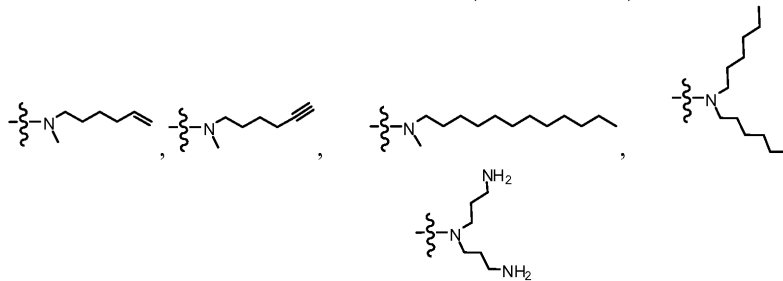
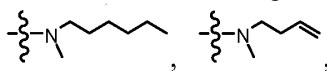
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

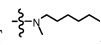


ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X7, и по меньшей мере один X7 представляет $N(R^1)(R^3)$. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 выбирают из

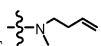


И

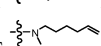
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



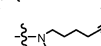
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



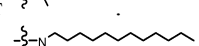
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



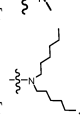
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

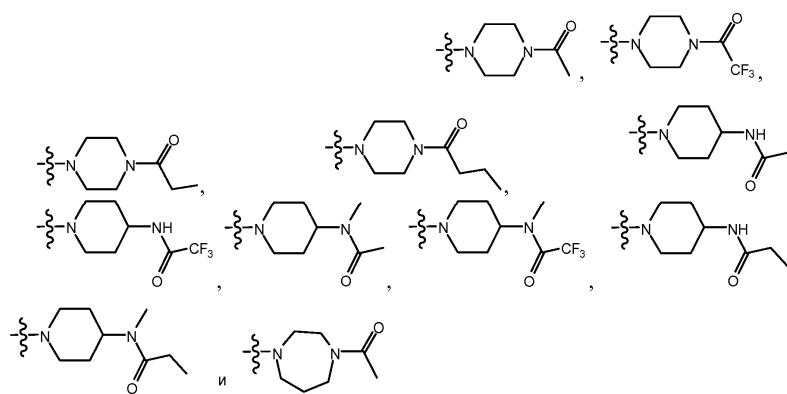


ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X7, и по меньшей мере один X7 представляет $N(R^1)(R^3)$. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 выбирают из -L1-CO-алкил, -L1-CONH-алкил, -L1-CON(алкил)алкил и -L1-SO₂-алкил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 представляет -L1-CO-алкил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 представляет -L1-CONH-алкил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 представляет -L1-CON(алкил)алкил. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 представляет -L1-SO₂-алкил.

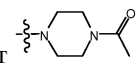
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-



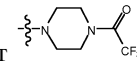
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X7, и по меньшей мере один X7 выбирают из



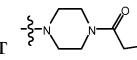
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



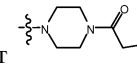
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



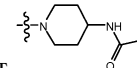
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



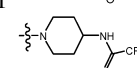
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



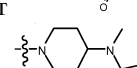
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



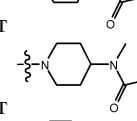
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



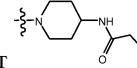
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



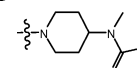
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



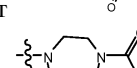
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет

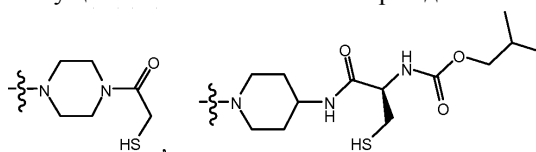


В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет

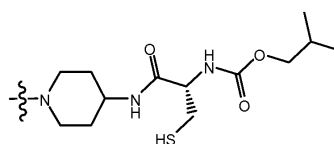


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

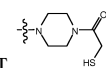
ляет целое число от 1 до 35, G^5 представляет , каждый W представляет O, каждый Y представляет O, по меньшей мере один X представляет X7, и по меньшей мере один X7 представляет $N(R^1)(R^3)$. В одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один X7 выбирают из



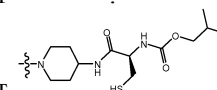
и



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один X7 представляет



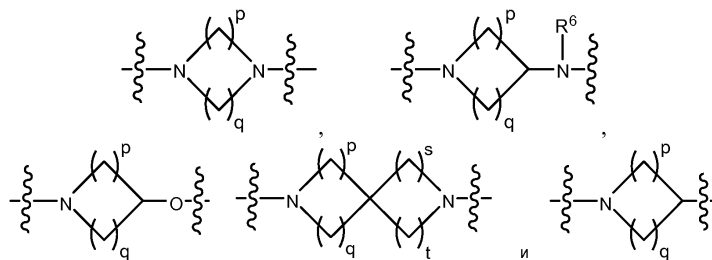
В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, представлен еще один вариант осуществления, в котором n представляет целое число от 30 до 35. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 25 до 29. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 20 до 24. В дополнительных вариантах осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 15 до 19. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 10 до 14. В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 5 до 9. В еще других дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой по меньшей мере один X представляет X7, n представляет целое число от 1 до 4. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представляет целое число от 1 до 35.



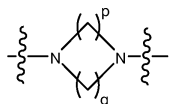
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой n представ-

CN1CCCCC1P(=O)(O)O

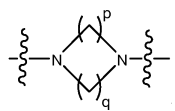
- 52 -



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет



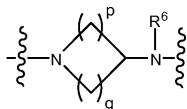
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет



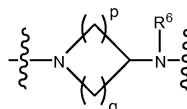
в которой p составляет 2 и q составляет 2.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение, в котором p составляет 2 и q составляет 2.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет

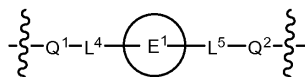


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет

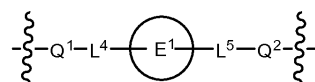


в которой p составляет 1, и q составляет 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение, в котором p составляет 2 и q составляет 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение, в котором p составляет 3 и q составляет 2.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет

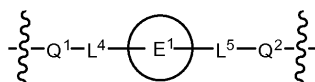


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет



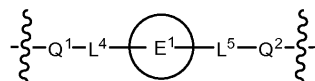
и в которой Q¹ представляет -N(R⁶)-.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет



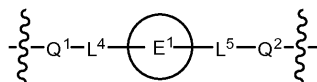
И в которой Q² представляет -N(R⁶)-.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет



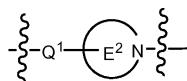
и в которой E¹ представляет фенил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L1 представляет

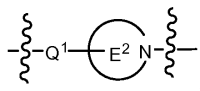


и в которой E^1 представляет гетероарил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^1 представляет

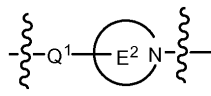


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^1 представляет



в которой Q^1 представляет $\text{---N(R}^6\text{)---}$.

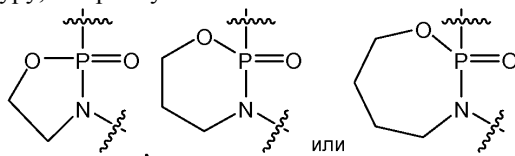
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^1 представляет



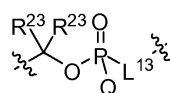
в которой E^2 представляет пирролил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой E^2 представляет имидазолил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой E^2 представляет триазилил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой E^2 представляет имидазолил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой W представляет O и Y представляет NH .

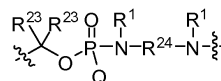
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой W представляет O и Y представляет NR^{10} . В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой W представляет O и Y представляет NR^{10} , причем R^{10} и X8e совместно образуют цикл. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{10} и X8e совместно составляют структуру, выбранную из



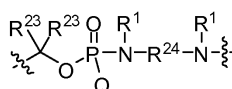
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



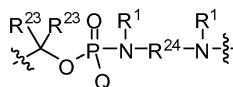
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



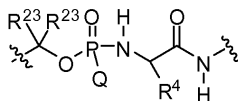
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



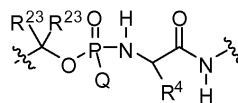
и R^{24} представляет $\text{C}_2\text{---C}_4$ -алкилен. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



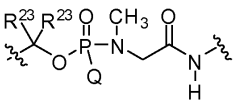
и в которой R^{24} представляет этиленовый или пропиленовый фрагмент, и R^1 представляет атом водорода или метил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



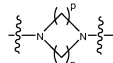
и R^4 представляет атом водорода или метил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



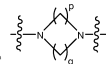
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



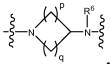
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



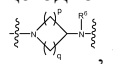
и в которой p составляет 2 и q составляет 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



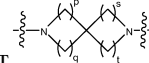
и в которой p составляет 2 и q составляет 3. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



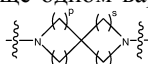
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



, p и q независимо выбирают из 1 или 2 и R^6 представляет CH_3 . В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



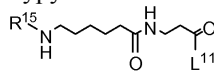
и p , q , s и t независимо выбирают из 1 или 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X1$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода, метил, или обе группы R^{23} совместно образуют циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода или метил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X2$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X3$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X4$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X5$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X6$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X7$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X8$.

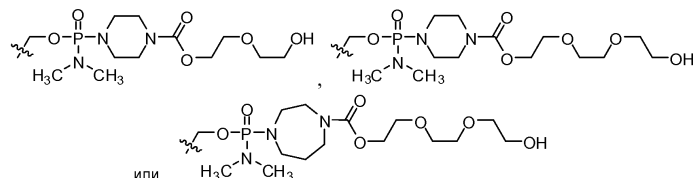
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $C(R^{23})_2OP(=O)(OH)_2$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$, и R^{15} представляет C_1-C_{30} -алкил, C_1-C_{30} -алкилкарбонил, C_2-C_{30} -алкилоксикарбонил, или 3-18-членный алкоксиалкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$ и R^{15} представляет C_2-C_{30} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$, и R^{15} выбирают из $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$ и R^{15} представляет $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

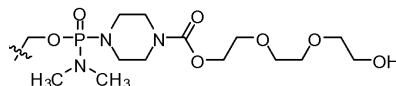
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$ и R^{15} представляет проникающий в клетку пептид. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{15} представляет проникающий в клетку пептид, и проникающий в клетку пептид связан через линкер, производный от аминокaproновой кислоты. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{15} представляет проникающий в клетку пептид, и проникающий в клетку пептид связан через линкер, производный от аминокaproновой кислоты, включающий структуру



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 выбирают из

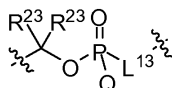


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет

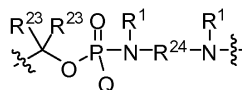


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$.

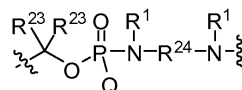
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



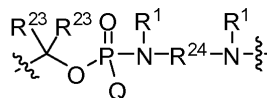
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

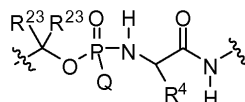


и R^{24} представляет C_2 - C_4 -алкилен. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

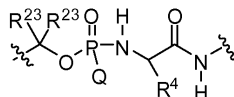


и в которой R^{24} представляет этиленовый или пропиленовый фрагмент, R^1 представляет атом водорода или метил.

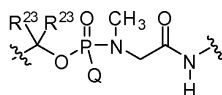
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



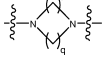
и R^4 представляет атом водорода или метил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет

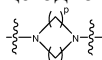


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



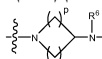
и в которой p составляет 2 и q составляет 2.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



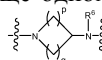
и в которой p составляет 2 и q составляет 3.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



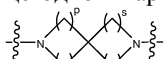
и в которой p составляет 2 и q составляет 3.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



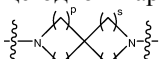
, p и q независимо выбирают из 1 или 2 и R^6 представляет CH_3 .

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



и в которой p составляет 2 и q составляет 3.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет

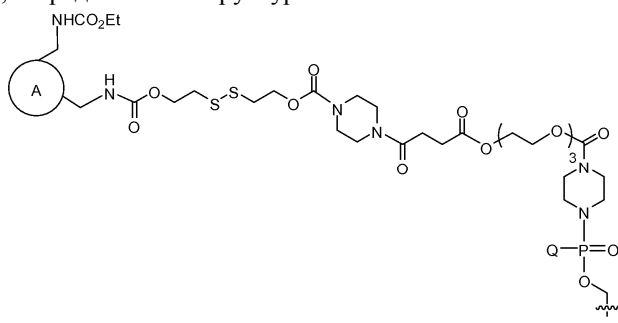


и p , q , s и t независимо выбирают из 1 или 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X1$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода, метил, или обе группы R^{23} совместно образуют циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода или метил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X2$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X3$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X4$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X5$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X6$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X7$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Q представляет $X8$.

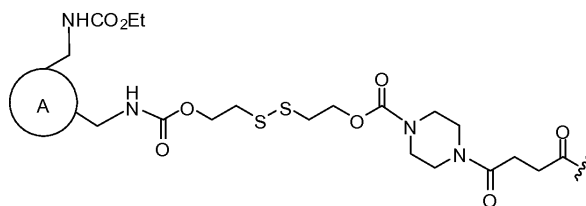
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$, и L^{15} выбирают из $-(C_1-C_{30}-алкилен)-C(=O)-$ или $-(C_2-C_{30}-алкокси)-C(=O)-$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$, и L^{15} выбирают из $-(C_2-C_{30}-алкокси)-C(=O)-$.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$, и представлено структурой



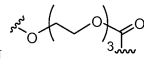
в которой группа A представляет аминометилованную полистирольную смолу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$, и R^{16} представлен структурой



в которой группа А представляет аминометилованную полистирольную смолу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $-(L^{11})-(L^{15})-(R^{16})$, и L^{15} представлен структурой



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{12} представляет электронную пару.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкил, и R^{12}

представляет C_1 - C_6 -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет метильную группу, и R^{12} представляет метильную группу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет атом водорода.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_6 -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} выбирают из пренильного, геранильного, фарнезильного или геранилгеранильного остатка.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет проникающий в клетку пептид.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет гуанидинильную или амидинильную группу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_3 - C_8 -циклоалкил.

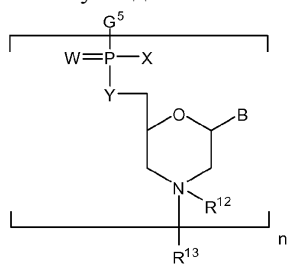
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{15} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_8 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_5 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_4 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_2 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет CH_3CO -.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{15} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_5 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_3 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет CH_3OCO -. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

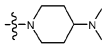
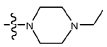
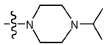
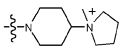
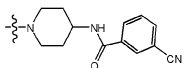
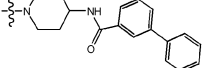
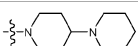
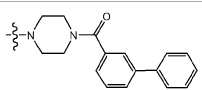
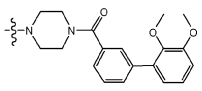
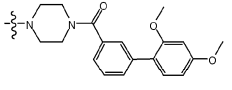
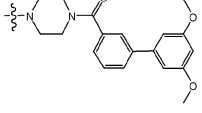
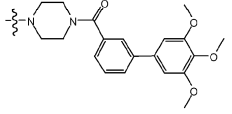
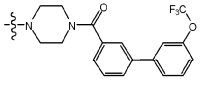
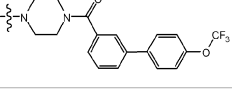
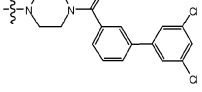
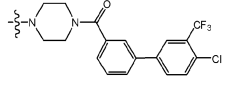
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)NHR^{21}$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)NHR^{21}$, и R^{21} представляет метил.

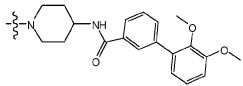
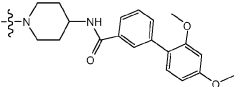
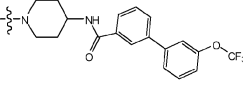
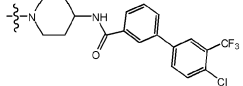
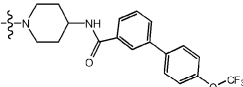
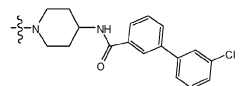
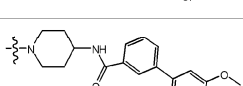
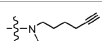
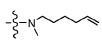
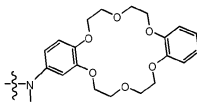
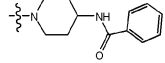
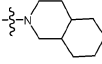
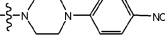
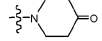
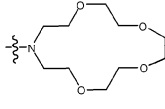
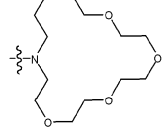
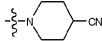
Табл. 1 представляет только в качестве примера показательные связи для соединений формулы (I).

Показательные межсубъединичные связи (X-группы)

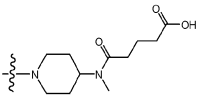
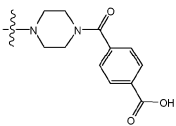
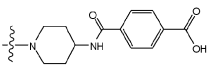
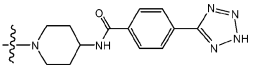
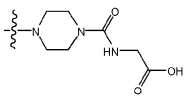
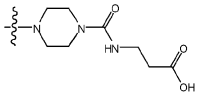
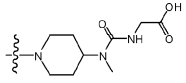
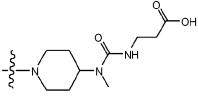
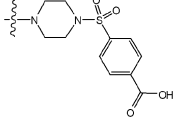
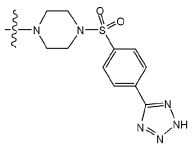
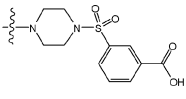
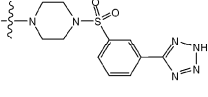
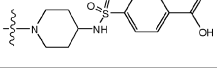
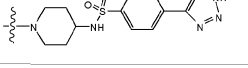
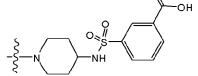
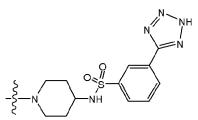


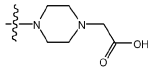
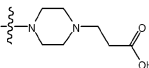
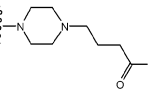
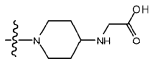
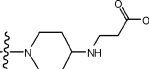
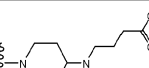
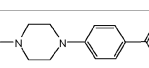
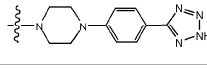
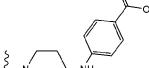
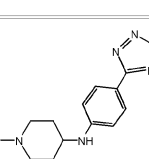
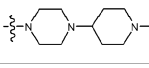
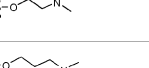
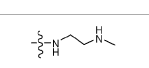
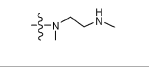
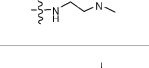
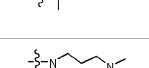
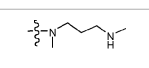
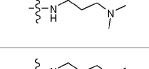
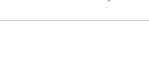
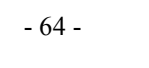
No.	X
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

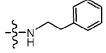
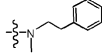
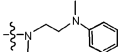
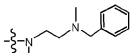
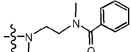
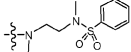
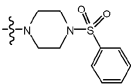
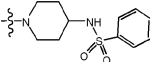
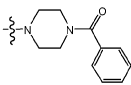
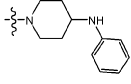
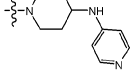
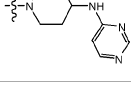
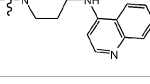
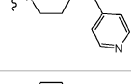
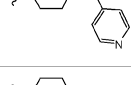
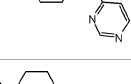
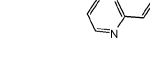
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

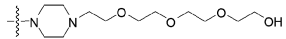
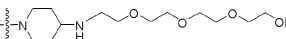
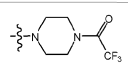
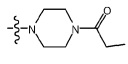
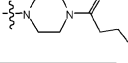
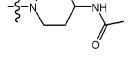
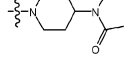
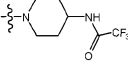
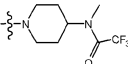
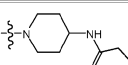
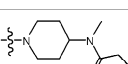
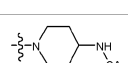
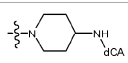
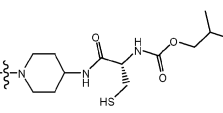
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	$-N(H)CH_2CO_2H$
74	$-N(CH_3)CH_2CO_2H$
75	$-N(CH_2CH_3)CH_2CO_2H$
76	$-N(H)CH_2CH_2CO_2H$
77	$-N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$
78	

79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

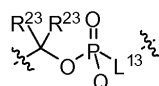
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

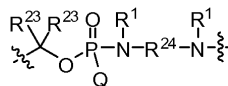
В. Олигомеры с модифицированными концевыми группами.

Как было отмечено выше, настоящее изобретение также представляет олигомер, включающий модифицированные концевые группы. Заявители обнаружили, что модификация 3'- и/или 5'-конца олигомера разнообразными химическими фрагментами создает более благоприятные терапевтические свойства (например, усиленную доставку в клетку, активность и/или распределение в тканях и т.д.) олигомеров. В разнообразных вариантах осуществления модифицированные концевые группы включают гидрофобный фрагмент, тогда как в других вариантах осуществления модифицированные концевые группы включают гидрофильный фрагмент. Модифицированные концевые группы могут присутствовать с описанными выше связями или без них. Например, в некоторых вариантах осуществления олигомеры включают одну или более модифицированных концевых групп и модифицированные межсубъединичные связи. Комбинации модифицированных концевых групп и модифицированных межсубъединичных связей также придают олигомерам более благоприятные терапевтические свойства. В некоторых вариантах осуществления модифицированная концевая группа представляет собой переносчик пептидов, как здесь описываемый.

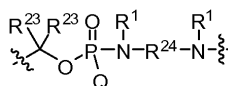
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

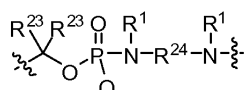


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



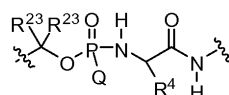
и R^{24} представляет C_2 - C_4 -алкилен.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

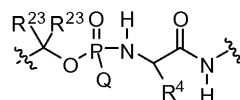


и в которой R^{24} представляет этиленовый или пропиленовый фрагмент и R^1 представляет атом водорода или метил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

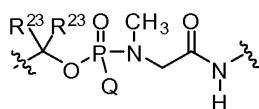


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет

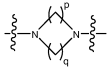


и R^4 представляет атом водорода или метил.

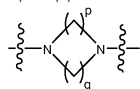
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{11} представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет

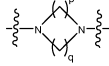


В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



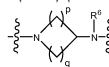
и в которой p составляет 2 и q составляет 2.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



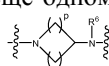
и в которой p составляет 2 и q составляет 3.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет



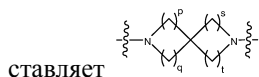
и в которой p составляет 2 и q составляет 3.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} представляет

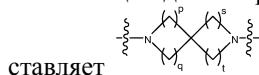


, p и q независимо выбирают из 1 или 2 и R^6 представляет CH_3 .

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} пред-



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L^{13} пред-

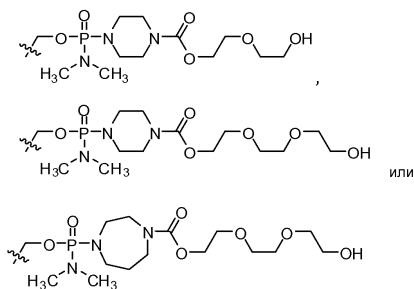


и p, q, s и t независимо выбирают из 1 или 2. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^1 представляет метил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода, метил, или обе группы R^{23} совместно образуют циклопропильное, циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода или метил.

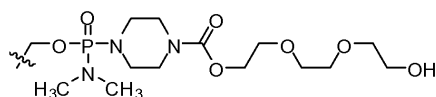
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $C(R^{23})_2OP(=O)(OH)_2$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{23} представляет атом водорода.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$, и R^{15} представляет C_1 - C_{30} -алкил, C_1 - C_{30} -алкилкарбонил, C_2 - C_{30} -алкилоксикарбонил, или 3-18-членный алкоксиалкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$, и R^{15} представляет C_2 - C_{30} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$, и R^{15} выбирают из $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет $(L^{11})-(R^{15})$ и R^{15} представляет $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 выбирают из



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z^5 представляет



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{12} представляет электронную пару.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкил и R^{12} представляет C_1 - C_6 -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет метильную группу и R^{12} представляет метильную группу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет атом водорода.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_6 -алкил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} выбирают из пренильного, геранильного, фарнезильного или геранилгеранильного остатка.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет проникающий в клетку пептид.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет гуанидинильную или амидинильную группу.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_3 - C_8 -циклоалкил.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение форму-

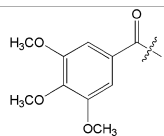
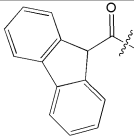
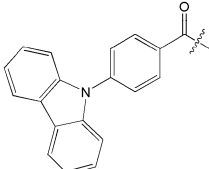
лы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{15} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_8 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_5 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_4 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_2 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет CH_3CO -.

В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{15} -алкилкарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{30} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_{10} -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_5 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 - C_3 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет C_1 -алкилоксикарбонил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет CH_3OCO -. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

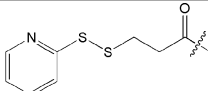
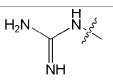
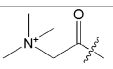
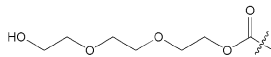
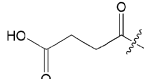
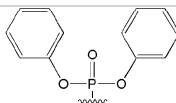
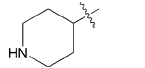
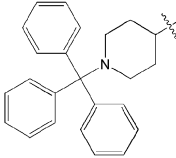
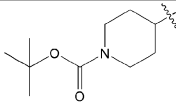
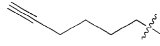
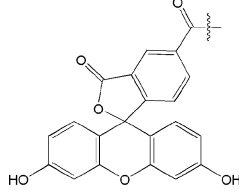
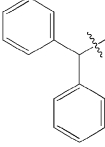
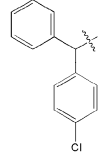
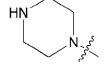
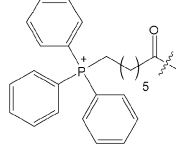
В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)NHR^{21}$. В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R^{13} представляет $-C(=O)NHR^{21}$ и R^{21} представляет метил.

В некоторых других вариантах осуществления только 3'-конец олигомера сопряжен с одной из указанных выше групп. В некоторых других вариантах осуществления только 5'-конец олигомера сопряжен с одной из указанных выше групп. В других вариантах осуществления оба из 3'- и 5'-концов включают одну из указанных выше групп. Концевая группа для одного 5'-конца, 3'-конца или для обоих из них может быть выбрана из любой одной из групп, указанных выше, или любой из конкретных групп, иллюстрированных в табл. 2.

Таблица 2

Показательные концевые группы		
№.	Наименование	Структура
1	Триметоксibenzoил	
2	9-Флуоренкарбонил	
3	4-Карбазолилбензоил	

4	4-Индазолилбензоил	
5	Фарнезил	
6	Геранил	
7	Пренил	
8	Дифенилацетил	
9	Хлордифенилацетил	
10	Гидроксидифенилацетил	
11	Трифенилпропионил	
12	Трифенилпропил	
13	Трифенилацетил	
14	Тритил (Tr)	
15	Метокситритил (MeOTr)	
16	Метилсукцинимидилциклогексоил	

17	Тиацетил	
18	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{SSPy}$	
19	Гуанидинил	
20	Триметилглицин	
21	Лауроил	
22	Триэтиленгликолоил (EG3)	
23	Сукцинил	
24	Дифенилфосфорил	
25	4-Пиперидинил	
26	Тритил-4-пиперидинил	
27	Вос-4-пиперидинил	
28	6-Гексинил	
29	5-Карбоксифлуоресцеин	
30	Бензгидрил	
31	пара-Хлорбензгидрил	
32	Пиперазинил (pip)	
33	Трифенилфосфиний	
34	Ацетамид	$\text{CH}_3\text{CO}-$
35	Метилмочевина	$\text{CH}_3\text{NHCO}-$

1. Переносчики пептидов.

В некоторых вариантах осуществления обсуждаемый олигомер конъюгирован со структурой переносчика пептидов, например структурой переносчика проникающего в клетку пептида, который действует для улучшения транспорта олигомера в клетки. Например, в некоторых вариантах осуществления структура переносчика пептидов представляет собой обогащенный аргинином пептид. В дополнительных вариантах осуществления структура переносчика присоединена либо к 5'-, либо к 3'-концу олигомера. Когда такой пептид конъюгирован с одним из концов, тогда противоположный конец доступен для дополнительной конъюгации с модифицированной концевой группой, как здесь описываемой.

В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного структура переносчика пептидов включает от 6 до 16 субъединиц, выбранных из X'-субъединиц, Y'-субъединиц и Z'-субъединиц, где

(а) каждая X'-субъединица независимо представляет лизин, аргинин или аналог аргинина, причем указанный аналог представляет собой катионную α -аминокислоту, включающую боковую цепь со структурой $R^{33}N=C(NH_2)R^{34}$, где R^{33} представляет H или R; R^{34} представляет R^{35} , NH_2 , NHR или NR^{34} , где R^{35} представляет низший алкил или низший алкенил, и может дополнительно включать кислород или азот; R^{33} и R^{34} могут совместно образовывать цикл; и боковая цепь связана с указанной аминокислотой через R^{33} или R^{34} ;

(b) каждая Y'-субъединица независимо представляет нейтральную аминокислоту $-C(O)-(CHR)_n-NH-$, где n составляет от 2 до 7 и каждый R независимо представляет H или метил; и

(с) каждая Z'-субъединица независимо представляет α -аминокислоту, имеющую нейтральную арил-алкильную боковую цепь;

причем пептид включает последовательность, представленную одним из $(X'Y'X')_p$, $(X'Y')_m$ и $(X'Z'Z')_p$, где p составляет от 2 до 5 и m составляет от 2 до 8.

В избранных вариантах осуществления для каждой X' структура боковой цепи представляет собой гуанидил, как в аминокислотной субъединице аргинине (Arg). В дополнительных вариантах осуществления каждая Y' представляет $-CO-(CH_2)_n-CHR-NH-$, где n составляет от 2 до 7 и R представляет H. Например, когда n составляет 5, и R представляет H, Y' представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты, сокращенно называемой здесь Ahx; когда n составляет 2 и R представляет H, Y' представляет β -аланиновую субъединицу.

В определенных вариантах осуществления пептиды этого типа включают такие, которые содержат аргининовые димеры, чередующиеся с одиночными Y'-субъединицами, где Y' представляет Ahx. Примеры включают пептиды, имеющие формулу $(RY'R)_p$ или формулу $(RRY')_p$, где Y' представляет Ahx. В одном варианте осуществления Y' представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты, R представляет аргинин, и p равен 4.

В одном дополнительном варианте осуществления каждая Z' представляет фенилаланин, и n составляет 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления конъюгированный пептид связан с концом олигомера через линкер Ahx-B, где Ahx представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты и B представляет β -аланиновую субъединицу.

В избранных вариантах осуществления для каждой X' структуру боковой цепи независимо выбирают из группы, состоящей из гуанидила ($NH=C(NH_2)NH-$), амидинила ($NH=C(NH_2)C-$), 2-аминодигидропиримидила, 2-аминотетрагидропиримидила, 2-аминопиридинила и 2-аминопиримидонила, и предпочтительно выбирают из гуанидила и амидинила. В одном варианте осуществления структура боковой цепи представляет собой гуанидил, как в аминокислотной субъединице аргинина (Arg).

В некоторых вариантах осуществления Y'-субъединицы либо являются смежными, таким образом, что никакие X'-субъединицы не введены между Y'-субъединицами, либо вкраплены поодиночке между X'-субъединицами. Однако в некоторых вариантах осуществления между Y'-субъединицами может быть связывающая субъединица. В одном варианте осуществления Y'-субъединицы находятся на конце переносчика пептидов; в других вариантах осуществления они фланкированы X'-субъединицами. В дополнительных вариантах осуществления каждая Y' представляет $-CO-(CH_2)_n-CHR-NH-$, где n составляет от 2 до 7, и каждый R представляет H. Например, когда n составляет 5, и R представляет H, Y' представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты, сокращенно называемой здесь Ahx. В избранных вариантах осуществления этой группы каждая X' включает структуру гуанидильной боковой цепи, как в аргининовой субъединице. Примерные пептиды этого типа включают такие, которые содержат аргининовые димеры, чередующиеся с одиночными Y'-субъединицами, где Y' предпочтительно представляет Ahx. Примеры включают пептиды, имеющие формулу $(RY'R)_4$ или формулу $(RRY')_4$, где Y' предпочтительно представляет Ahx. В одном варианте осуществления Y' представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты, R представляет аргинин, и p равен 4. В некоторых вариантах осуществления аналог нуклеиновой кислоты связан с концевой Y'-субъединицей предпочтительно на C-конце. В других вариантах осуществления линкер имеет структуру AhxB, где Ahx представляет субъединицу 6-аминокапроновой кислоты, и B представляет β -аланиновую субъединицу.

Было показано, что структуры переносчиков пептидов, как описываемых здесь, резко облегчают поступление в клетку присоединенных олигомеров, сравнительно с поглощением олигомера в отсутствие присоединенной транспортной структуры и сравнительно с поглощением присоединенной транспортной структуры, не имеющей гидрофобных Y'-субъединиц. Такое усиленное поглощение может быть подтверждено по меньшей мере двукратным повышением или в других вариантах осуществления четырехкратным повышением поглощения соединения клетками млекопитающих сравнительно с поглощением агента с присоединенной транспортной структурой, не имеющей гидрофобных Y'-субъединиц. В некоторых вариантах осуществления поглощение усиливается по меньшей мере в двадцать раз или по меньшей мере в сорок раз сравнительно с неконъюгированным соединением.

Дополнительным благоприятным эффектом структуры переносчика пептидов является ее ожидаемая способность стабилизировать дуплекс между антисмысловым олигомером и его целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. Без намерения вдаваться в теорию, представляется, что эта способность стабилизировать дуплекс может обуславливаться электростатическим взаимодействием между положительно заряженной структурой переносчика и отрицательно заряженной нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления число заряженных субъединиц в переносчике составляет менее 14, как было отмечено выше, или в других вариантах осуществления между 8 и 11, поскольку слишком большое число заряженных субъединиц может вести к снижению специфичности к последовательности.

Примерные обогащенные аргинином переносчики проникающих в клетку пептидов приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3

Обогащенные аргинином переносчики проникающих в клетку пептидов

Наименование	Последовательность (от аминного до карбоксильного конца, от 5' до 3')	SEQ ID NO
(RFF) ₃ ; CP0407	N-RFFRFFRFF6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	1
RTR	N-RTRTRFLRRT6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	2
RFFR	N-KFFKFFKFFK6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	3
KTR	N-KTRTKFLKKT6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	4
KFF	N-KFFKFFKFF6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	5
KFFK	N-KFFKFFKFFK6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	6
(RFF) ₂	N-RFFRFF6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	7

(RFF) ₂ R	N-RFFRFFR6-аминокапроновая кислотаβета-аланин-COOH	8
R6- аминокапроновая кислота	N-R6-аминокапроновая кислота6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислота6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислота6- аминокапроновая кислотаβета-аланин- COOH	9
(R6- аминокапроновая кислотаR) ₄ ; P007	N-R6-аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин- COOH	10
rTat	RRRQRRKKRC	11
R ₉ F ₂	RRRRRRRRFFC	12
(RR6- аминокапроновая кислота) ₄ B	RR6-аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	13
(R6- аминокапроновая кислотаR) ₄ 6- аминокапроновая кислотаB; (P007)	R6-аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	14
(6- аминокапроновая кислотаRR) ₄ 6- аминокапроновая кислотаB	6-аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	15
(R6- аминокапроновая кислота) ₅ B	R6-аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	16
(R6- аминокапроновая кислота) ₄ B	R6-аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	17
(R6- аминокапроновая кислотаR) ₅ 6- аминокапроновая кислотаB (CP04057)	R6-аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаRR6- аминокапроновая кислотаR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	18
(R6- аминокапроновая кислотаRRBR) ₂ 6- аминокапроновая кислотаB; (CP06062)	R6-аминокапроновая кислотаRRβета- аланин RR6-аминокапроновая кислотаRRβета-аланинR6- аминокапроновая кислотаβета-аланин	19
R ₄ G	RRRRG	20
R ₅ G	RRRRRG	21
R ₆ G	RRRRRG	22
R ₇ G	RRRRRRG	23
R ₈ G	RRRRRRRG	24
R ₅ GR ₄ G	RRRRGRRRG	25
R ₅ F ₂ R ₄ G	RRRRFFRRRG	26
Tat-G	RKKRRQRRRG	27
rTat-G	RRRQRRKKRG	28

(R6-аминокапроновая кислотаR ₂ G ₂) ₂	R6-аминокапроновая кислотаRRGGR6-аминокапроновая кислотаRGG	29
(R6-аминокапроновая кислотаR ₃ 6-аминокапроновая кислота) ₂ G	R6-аминокапроновая кислотаRRR6-аминокапроновая кислотаR6-аминокапроновая кислотаRRRG	30
R ₄ P	RRRRP	31
R ₅ P	RRRRRP	32
R ₆ P	RRRRRRP	33
R ₇ P	RRRRRRRP	34
R ₈ P	RRRRRRRP	35

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой Z⁵ представляет -(L¹¹)-(L¹²)-(R¹⁷) и R¹⁷ представляет лекарственное средство, белок или токсин. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L¹² представляет линкер, расщепляемый в биологических условиях. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой L¹² выбирают из

- (C₁-C₁₀-алкилен)-OC(O)O-CH₂O-;
- C(O)-(C₁-C₁₀-алкилен)-OC(O)O-CH₂O-;
- C(O)-(CH=CH)-C(O)O-CH₂O-;
- (C₁-C₁₀-алкилен)-S-S-CH₂CH₂O- или
- C(O)-(C₁-C₁₀-алкилен)-S-S-CH₂CH₂O-.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹⁷ представляет ДНК-связывающий белок. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹⁷ представляет фактор транскрипции. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹⁷ представляет белок "цинковый палец". В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹⁷ представляет лекарственное средство, белок или токсин, выбранные из списка, приведенного в табл. 4.

Таблица 4

Антиандрогены.

Бикалутамид, бифлуранол, циотеронел, ципротерон, делмадинона ацетат, флутамид, нилутамид, озатерон, оксендолон.

Антибактериальные препараты (антибиотики).

Аминогликозиды:

амикацин, арбекацин, бамбермицины, бутирозин, дибекацин, дигидрострептомицин, фортимицины, гентарницин, изепамицин, канамицин, микрономицин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, рибостамицин, сизомицин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, троспектомицин.

Амфениколы:

азидамфеникол, хлорамфеникол, тиамфеникол.

Ансамицины:

рифамид, рифампин, рифамицин SV, рифапентин, рифаксимин.

β-Лактамы.

Карбацефемы:

лоракарбеф.

Карбапенемы:

биапенем, эртапенем, фропенем, имипенем, меропенем, панипенем.

Цефалоспорины:

цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефазедон, цефазолин, цефкапен-пивоксил, цефклидин, цефдинир, цефдиторен, цефепим, цефетамет, цефиксим, цефменоксим, цефодизим, цефоницид, цефоперазон, цефоранид, цефозелис, цефотаксим, цефотиам, цефозопран, цефпимизол, цефпирамид, цефпиром, цефподоксима проксетил, цефпрозил, цефроксадин, цефсулодин, цефтазидим, цефтерам, цефтезол, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефутоксим, цефузолам, цефацетрила натриевая соль, цефалексин, цефалоглицин, цефалоридин, цефалоспорин С, цефалотин, цефазолина натриевая соль, цефрадин, пивцефалексин.

Цефамицины:

цефбуперазон, цефметазол, цефминокс, цефотетан, цефокситин.

Монобактамы:

азтреонам, карумонам, тигемонам.

Оксацефемы:

фломоксеф, моксалактам.

Пенициллины:

амдиноциллин, амдиноциллин-пивоксил, амоксициллин, ампициллин, апалциллин, аспоксициллин, азидоциллин, азлоциллин, бакампициллин, карбенициллин, кариндациллин, клометоциллин, клоксациллин, циклациллин, диклоксациллин, эпициллин, фенбенициллин, флоксациллин, гетациллин, ленампициллин, метампициллин, метициллина натриевая соль, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, пенампициллин, пенетамата гидроидид, пенициллин G, пенициллин G бензатин, пенициллин G прокаин, пенициллин N, пенициллин O, пенициллин V, пенимепициклин, фенетициллина калиевая соль, пиперациллин, пивампициллин, пропициллин, хинациллин, сульбенициллин, сультамициллин, талампициллин, темоциллин, тикарциллин.

Прочие:

ритипенем.

Линкозамиды:

клиндамицин, линкомицин.

Макролиды:

азитромицин, карбомицин, клэритромицин, диритромицин, эритромицин, эритромицина ацистрат, эритромицина эстолат, эритромицина глюкогептонат, эритромицина лактобионат, эритромицина пропионат, эритромицина стеарат, джозамицин, лейкомицины, мидекамицины, миокамицин, олеандомицин, примидин, рокитамицин, розарамицин, рокситромицин, спирамицин, телитромицин, тролеандомицин.

Полипептиды:

амфомицин, бацитрацин, бацитрацин-цинк, капреомицин, колистин, эндурацидин, энвиомицин, фузафунгин, грамицидин(ны), грамицидин S, полимиксин, хинупристин, ристоцетин, тейкоплагин, тиострептон, туберактиномицин, тироцидин, тиротрицин, ванкомицин, биомицин.

Тетрациклины:

хлортетрациклин, кломоциклин, демеклоциклин, доксициклин, гуамециклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пенимепициклин, пипациклин, ролитетрациклин, санциклин, тетрациклин.

Прочие:

циклосерин, дальфопристин, мупироцин, пристидамицин, виргинидамицин.

Антибактериальные препараты (синтетические).

2,4-Диаминопиримидины:

бродимоприм, тетроксоприм, триметоприм, нитрофураны,

фуральтадон, фуразолия хлорид, нифурател, нифурфолин, нифурпиринол, нифурпразин, нифуртоинол, нитрофурантоин, оксазолидиноны.

Линезолид.

Хинолоны и аналоги:

балофлоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, клинафлоксацин, эноксацин, флероксацин, флумеквин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, ломефлоксацин, милоксацин, моксифлоксацин, надифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксолиновая кислота, пазуфлоксацин, пефлоксацин, пипемидовая кислота, пиромидовая кислота, розоксацин, руфлоксацин, ситафлоксацин, спарфлоксацин, тозуфлоксацин, тровафлоксацин.

Сульфонамиды:

ацетилсульфаметоксипиразин, хлорамин-Б, хлорамин-Т, дихлорамин-Т, N²-формилсульфизомидин, N⁴-β-D-глюкозилсульфаниламид, мафенид, ноприсульфамид, фталилсульфацетамид, фталилсульфатиазол, салазосульфадимидин, сукцинилсульфатиазол, сукцинилсульфатиазол, сульфацил, сульфаклорпиридазин, сульфакризоидин, сульфацил, сульфадиазин, сульфадикрамид, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфазидол, сульфагуанидин, сульфагуанол, сульфален, сульфалоксоновая кислота, сульфаме-разин, сульфаметер, сульфаметазин, сульфаметизол, сульфаметомидин, сульфаметоксазол, сульфаметоксипиридазин, сульфаметрол, сульфамидохризоидин, сульфамоксол, сульфаниламид, 4-сульфаниламидосалициловая кислота, N⁴-сульфанилилсульфаниламид, сульфанилилмочевина, N-сульфанилил-3,4-ксиламид, сульфапериин, сульфафеназол, сульфапроксилин, сульфапиразин, сульфапиринидин, сульфазомизол, сульфазимазин, сульфатиазол, сульфатиомочевина, сульфизомидин, сульфизоксазол.

Сульфоны:

ацедапсон, ацедиасульфен, ацетосульфен натрия, дапсон, диатимосульфен, глюкосульфон натрия, соласульфен, сукцисульфен, сульфаниловая кислота, парасульфанилбензиламин, сульфоксон натрия, тиазолсульфон.

Прочие:

клофоктол, гекседин, метенамин, метронидазол, нитроксолин, пексиганан, тауролидин, ксиборнол.

Антибактериальные препараты (лепростатики).

Ацедапсон, ацетосульфен натрия, клофазимин, дапсон, диатимосульфен, глюкосульфон натрия, гиднокарповая кислота, соласульфен, сукцисульфен, сульфоксон натрия.

Антибактериальные препараты (туберкулостатики):

парааминосалициловая кислота, парааминосалициловой кислоты гидразид, бензоилпас, 5-бромсалицилгидроксая кислота, капреомицин, клофазимин, циацетатид, циклосерин, дигидрострептомицин, энвиомицин, этамбутол, этионамид, фуразонид, гликониазид, изониазид, морфазинамид, опиниазид, фениламиносалицилат, протионамид, пиразинамид, рифабутин, рифалазил, рифампин, рифапентин, салиназид, стрептомицин, стрептоникозид, сульфониазид, тиацетазон, тиюкарлид, туберактиномицин, туберцидин, биомицин, диметазан, фенкамин, индалпин, инделоксазина гидрохлорид, нефопам, номифензин, окситриптан, см. 4873 оксипертин, пароксетин, сертралин, тиазезим, тразодон.

Гидразиды/гидразины:

ипроклозид, ипрониазид, изокарбоксазид, ниламид, октамоксин, фенелзин.

Фенилоксазолидиноны:

бефлоксатон, толуксатон.

Пирролидоны:

котинин.

Тетрациклики:

мапротилин, метралиндол, миансерин, миртазапин.

Трициклики:

адиनाзол, аминептин, амитриптилин, амитриптилиноксид, амоксапин, бутриптилин, кломипрамин, демексиптилин, дезипрамин, дибензепин, диметацин, дотиепин, доксефин, флуацизин, имипрамин, имипрамина N-оксид, иприндол, лофепрамин, мелитрацен, метапрамин, нортриптилин, ноксиптилин, опипрамол, пизотилин, пропизепин, протриптилин, хинупрамин, тианептин, тримипрамин.

Прочие:

адрафинил, бупропион, бутацетин, диоксадрол, дулоксетин, этоперидон, фемоксетин, фенпентадиол, флуоксетин, флувоксамин, гематопорфирин, гиперидин, левофацилпиран, медифоксамин, милнаципран, минаприн, моклобемид, нефазодон, оксафлоран, пибералин, пролинтан, пироксидеанол, ребоксетин, ритансерин, роксиндол, хлорид рубидия, сульфид, тандоспирон, тозалинон, тофенацин, транилципромин, триптофан, венлафаксин, виллоксазин, зимелдин.

Антидиабетические препараты.

Бигуаниды:

буформин, метформин, фенформин.

Гормоны/аналоги:

амилин, инсулин, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин лизпро, прамлинтид.

Производные сульфонилмочевины:

Ацетогексамид, карбутаид, хлорпропамид, глимомурид, гликлазид, глимепирид, глипизид, глихидон, глизоксепид, глимбурид, глимбутиазол, глимбузол, глигексамид, глимидин, глипинамид, фенбутамид, толазамид, толбутамид, толцикламид.

Тиазолидиндионы:

пиоглитазон, розиглитазон, троглитазон.

Прочие:

акарбоза, мезоксалат кальция, миглитол, натеглинид, репаглинид, воглибоз.

Антиэстрогены:

центхроман, делмадинона ацетат, тамоксифен, торемифен.

Противогрибковые препараты (антибиотики).

Полиены:

амфотерицин В, кандидин, дермостатин, филиппин, фунгизорин, хачимицин, хамицин, луцензомицин, клепатрицин, натамицин, нистатин, пецилоцин, перимицин.

Прочие:

азасерин, каспофунгин, гризеофульвин, охгомицины, пирролнитрин, сикканин, туберцидин, виридин.

Противогрибковые препараты (синтетические).

Аллиламины:

бутенафин, нафтифин, тербинафин.

Имидазолы:

бифоназол, бутконазол, хлордантоин, хлормидазол, клоконазол, клотримазол, экконазол, энилконазол, фентиконазол, флуотримазол, изоконазол, кетоназол, ланоконазол, миконазол, нетиконазол, омоконазол, оксиконазола нитрат, сертаконазол, сулконазол, тиюконазол.

Тиюкарбаты:

лиранафтат, толциклат, толиндат, толнафтат, триазолы флуконазол, итраконазол, позаконазол, саперконазол, терконазол, вориконазол.

Прочие:

Акризорцин, аморолфин, бифенамин, бромсалицилхлоранилид, буклозамид, пропионат кальция, хлорфенезин, циклопирокс, клоксиквин, копарафинат, диамтазола дигидрохлорид, экзаламид, флуцитозин, гексетидин, лофлукарбан, нифурател, иодид калия, пропионовая кислота, пирицион, салициланилид,

пропионат натрия, сулбентин, тенонитрозол, триацетин, ундециленовая кислота, пропионат цинка.

Антигонадотропины.

Даназол, гестринон, пароксипропион.

Антинеопластики.

Алкалоиды:

9-аминокамптотецин, доцетаксел, эктеинасцидины, этопозид, иринотекан, паклитаксел, рубитекан, тенипозид, топотекан, винбластин, винкристин, виндезин.

Алкилирующие агенты.

Алкилсульфонаты:

бусульфан, импросульфан, пипосульфан.

Азиридины:

карбоквон, уредепа.

Этиленимины и метилмеламины:

алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентифосфорамида.

Азотистые иприты:

хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтаминоксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, перфосфамид, фенэстерин, преднимустин, трихлортриэтиламина гидрохлорид, трофосфамид, урамустин.

Нитрозомочевины:

кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин.

Прочие:

дакарбазин, манномустин, митобронитол, митолактол, пипоброман, темозоломид.

Антибиотики и аналоги:

аклациномицины, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карубицин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, меногарил, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оловомицины, пепломицин, пирарубицин, пликамицин, порфирамицин, пурамицин, стрептонигрин, стрептозоцин, TNP-470, туберцидин, валрубицин, зиностагин, зоробицин.

Антиметаболиты.

Аналоги/антагонисты фолковой кислоты:

деноптерин, эдатрексат, метотрексат, нолатрексед, пеметрексед, пиритрексим, птероптерин, ралтитрексед, триметрексат.

Пуриновые аналоги:

кладрибин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, тиазофуридин.

Пиримидиновые аналоги:

анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, капецитабин, кармофур, цитарабин, децитабин, доксифлуридин, эмтефур, эноцитабин, флоксуридин, фторурацил, гемцитабин, тегафур.

Ферменты:

L-аспарагиназа, ранпирназа.

Иммуномодуляторы:

бропиримин, интерферон-α, интерферон-γ, интерлейкин-2, лентинан, пропагерманиум, PSK®, рохинимекс, сизофиран, убенимекс.

Иммунотоксины:

денилейкин дифтитокс.

Моноклональные антитела:

алемтузумаб, эдреколомаб, гемтузумаб озогамин, ибритумомаб тиуксетан, ритуксимаб, тозиту-момаб ¹³¹I трастузумаб.

Комплексы платины:

карбоплатин, цисплатин, лобоплатин, мибоплатин, оксалиплатин.

Прочие:

амсакрин, триоксид мышьяка, бизантрен, дефосфамид, демексин, диазиквон, эфлорнитин, эллиптиния ацетат, этоглуцид, фенретинид, флавопридол, нитрат галлия, гидроксимочевина, иматиниб, лиарозол, лонидамин, милтефозин, митогуазон, митоксантрон, мопидамол, нитракрин, пентостатин, фенамет, 2-этилгидразид подофиллиновой кислоты, прокарбазин, разоксан, собузоксан, спирогерманий, тенауазоновая кислота, тирапазамин, триазиквон, уретан.

Антинеопластики (гормональные).

Андрогены:

калустерон, дромостанолон, эпителиостанол, мепитиостан, тестостерон.

Антиадриналиновые препараты:

аминоглютетимид, митотан, трилостан.

Антиандрогены:

бикалутамид, флутамид, нилутамид.

Антиэстрогены:

дролоксифенк, идоксифен, тамоксифен, торкмифен.

Антипрогестины:

онапристон.

Ингибиторы ароматазы:

аминоглютетимид, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан, летрозол, ворозол.

Эстрогены:

диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, гексэстрол, полиэстрадиола фосфат.

Аналоги лютеинизирующего релизинг-гормона (LH-RH):

бусерелин, цетрореликс, гозерелин, лейпролид, трипторелин.

Прогестогены:

хлормадинона ацетат, медроксипрогестерон, мегестрола ацетат, меленгестрол.

Ретиноиды и аналоги:

алитретиноин, бексаротен, мофаротен.

Аналоги соматостатина:

ланреотид.

Антинеопластики (фотосенсибилизаторы).

Порфимер натрия, темопорфин, этиопурпурин этилолова.

Антинеопластики (источник радиации).

Америций, фосфат хрома(III), радиоактивные, кобальт, золото, радиоактивные, коллоидальные, ибритумомаб тиуксетан, ^{131}I -этиолированное масло иобенгуан, радий, радон, самария ^{153}Sm лексидроном, иодид натрия, радиоактивный, фосфат натрия, радиоактивный, хлорид стронция, радиоактивные, тозитумомаб ^{131}I .

Дополнения антинеопластиков.

Антиметастатические агенты:

батимастат, приномастат.

Хемомодуляторы:

энилюрацил.

Хемосенсибилизаторы:

бирикодар, вальсподар.

Радиопротекторы:

амифостин.

Радиосенсибилизаторы:

броксуридин, этанидазол, RSR-13.

Уропротекторы:

месна.

Средства против нейтропении.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-3.

Средства против феохромоцитомы.

Метирозин, феноксibenзамин, фентоламин.

Средства против пневмоцистоза.

Атоваквон, эфлорнитин, пентамидин, сульфаметоксазол.

Антипрогестин.

Онапристон.

Средства против гипертрофии простаты.

Доксазозин, дутастерид, эпристерид, финастерид, гестонорона капроат, мепартрицин, озатерон, оксендолон, тамсулозин, теразозин.

Антипротозойные средства (криптоспоридии).

Нитазоксанид.

Антипротозойные средства (лейшмании).

Этилстибамин, гидроксистибамидин, N-метилглюкамин, пентамидин, стибоглюконат натрия см. 707

стильбамидин, стибамина мочевины.

Антипротозойные средства (токсоплазма).

Пириметамин.

Антипротозойные средства (трихомонады).

Ацетарсон, аминитрозол, анизомидин, азанидазол, фуразолидон, хачимицин, лаурогуадин, мепартрицин, метронизадо, нифурател, нифуроксим, ниморазол, секнидазол, пикрат серебра, тенонитрозол, тинидазол.

Антипротозойные средства (трипаносомы).

Бензнидазол, эфломитин, меларсопрол, нифуртимокс, оксофенарсина гидрохлорид, пентамидин, пропамидин, пуромидин, хинапирамин, стильбамидин, сурамина натрий, трипан красный, трипарсамид.

Противовирусные препараты.

Моноклональные антитела:

паливизумаб.

Пептидомиметики:

ампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир.

Полинуклеотиды:

амплиген, фомивирсен.

Пурины/пиримидиноны:

абакавир, ацикловир, адефовир, цидофовир, цитарабин, диданозин, дидезоксиаденозин, эдоксудин, эмтрицитабин, фамцикловир, флоксуридин, ганцикловир, идоксуридин, инозин пранобекс, ламивудин, MADU, пенцикловир, соривудин, ставудин, тенофовир, трифлуридин, валацикловир, вальганцикловир, видарабин, зальцитабин, зидовудин.

Аналоги сиаловой кислоты:

озельтамивир, занамивир.

Прочие:

ацеманнан, ацетиллейцин моноэтаноламин, амантадин, амидиномицин, атевирдин, каправирин, делавирдин, н-докозанол, эфавиренз, фоскамет натрий, интерферон- $\forall$, интерферон-3, интерферон- γ , кетоксал, лизоцим, метгисазон, мороксидин, невирапин, Pentafisiide, плеконарил, подофиллотоксин, рибавирин, римантадин, сталлимицин, статолон, тремакапра, тромантадин.

Ингибиторы ароматазы:

аминоглутетимид, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан, летрозол, ворозол.

Диагностический критерий (контрастное вещество для получения изображения в методе ядерно-магнитной резонансной томографии (MRI)).

Оксиды железа, Fegumoxsil, гадобенат димеглюмин, гадобутрол, гадодамида, гадопентетовая кислота, гадотеридол, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, мангафодипир, MS-325, перфлуброн.

Диагностический критерий (радиоактивное визуализирующее средство).

Арцитумомаба комплекс с технецием (Tc), бутедроновой кислоты комплекс, капромаб пендетид, депреотида комплекс с Tc, дисофенина комплекс с Tc, экзаметазида комплекс с Tc, флудезоксиглюкоза F18, натрия о-йодгиппурат ^{131}I , иофетамин ^{123}I .

Глюкокортикоиды.

21-Ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амциноид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, циклесонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, преднизолона натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилен, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона бенетонид, триамцинолона гексацетонид.

Антагонисты/ингибиторы гормона роста.

Октреотид, пегвисомант, соматостатин.

Релизинг-фактор гормона роста.

Серморелин.

Стимулятор роста.

Соматотропин.

Ингибиторы обратной транскриптазы.

Абакавир, атевирдин, каправирин, делавирдин, диданозин, дидезоксиаденозин, эфавиренз, эмтрицитабин, фоскарнет натрия, ламивудин, невирапин, ставудин, сурамин натрий, тенофовир, зальцитабин, зидовудин.

Ингибиторы топоизомеразы.

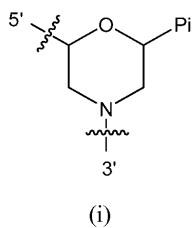
9-Аминокамптотетин, иринотекан, топотекан.

Ингибиторы топоизомеразы-2.

Даунорубин, доксорубин, этопозид, собузоксан, тенипозид.

С. Свойства олигомеров.

Как было отмечено выше, настоящее изобретение направлено на олигомер, включающий разнообразные модификации, которые придают олигомерам желательные свойства (например, повышенную антисмысловую активность). В определенных вариантах осуществления олигомер включает скелет, содержащий последовательность морфолиновых циклических структур, соединенных межсубъединичными связями, причем межсубъединичные связи соединяют 3'-конец одной морфолиновой циклической структуры с 5'-концом соседней морфолиновой циклической структуры, причем каждая морфолиновая циклическая структура связана с фрагментом спаренного основания таким образом, что олигомер может связываться специфичным к последовательности образом с целевой нуклеиновой кислотой. Морфолиновые циклические структуры могут иметь следующее строение (i):

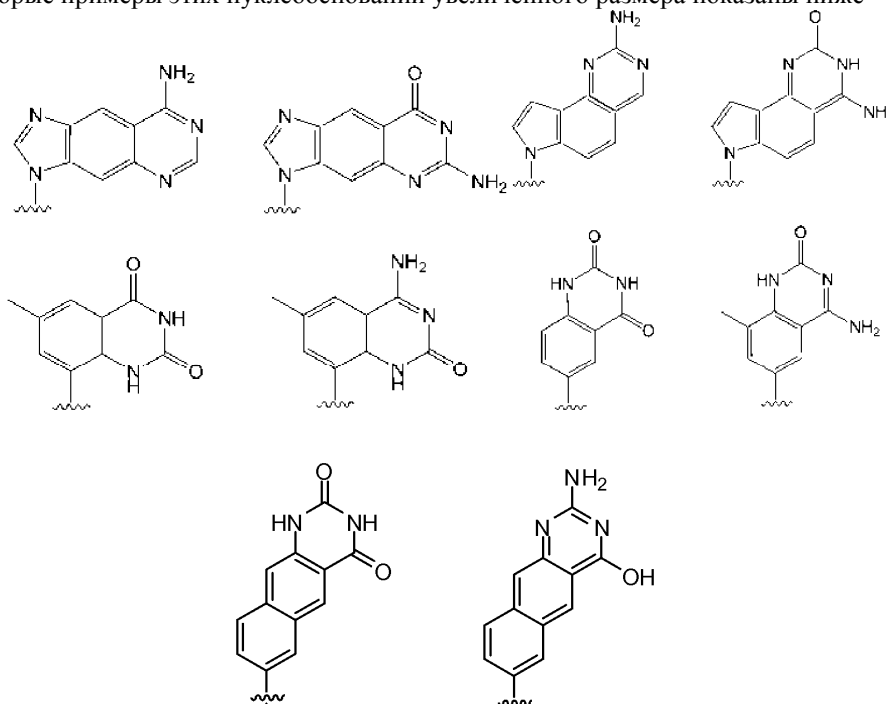


в которой В, в каждом случае независимо, представляет фрагмент спаренного основания.

Каждая морфолиновая циклическая структура несет фрагмент (Pi) спаренного основания для формирования последовательности фрагментов спаренных оснований, которая типично предназначена для гибридизации с выбранной антисмысловой мишенью в клетке или в подвергаемом лечению субъекте. Фрагмент спаренного основания может быть пурином или пиримидином, присутствующими в нативной ДНК или РНК (А, G, С, Т или U), или аналогом, таким как гипоксантин (основание, входящее компонентом в нуклеозид инозин) или 5-метилцитозин. Обсуждаемый аналог основания повышает аффинность связывания с олигомером, который также может быть использован. Примерные аналоги в этом отношении включают C5-пропинилмодифицированные пиримидины, 9-(аминоэтокси)феноксазин (фиксатор) и т.п.

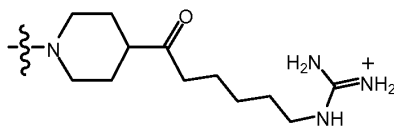
Дополнительные примеры фрагментов спаренных оснований включают, но не ограничиваются таковыми, урацил, тимин, аденин, цитозин и гуанин, имеющие свои соответствующие аминогруппы, защищенные ацильными защитными группами, 2-фторурацил, 2-фторцитозин, 5-бром урацил, 5-иодурацил, 2,6-диаминопурин, азацитозин, пиримидиновые аналоги, такие как псевдоизоцитозин и псевдоурацил, и прочие модифицированные азотистые основания нуклеиновых кислот, такие как 8-замещенные пурины, ксантин или гипоксантин (последние два представляют собой продукты естественной деградации). Также рассматриваются модифицированные нуклеос основания, описанные в работах авторов Chiu и Rana, RNA, 2003, т. 9, стр. 1034-1048, Limbach и др., Nucleic Acids Research, 1994, т. 22, стр. 2183-2196, и Revankar и Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, т. 7, стр. 313.

Дополнительные примеры фрагментов спаренных оснований включают, но не ограничиваются таковыми, нуклеос основания увеличенного размера, в которые введены один или более бензольных циклов. Замещения гетероциклических оснований нуклеиновых кислот, описанные в каталоге "Glen Research (www.glenresearch.com)"; в работах авторов Krueger A.T. и др., Acc. Chem. Res., 2007, т. 40, стр. 141-150; Kool, E.T., Acc. Chem. Res., 2002, т. 35, стр. 936-943; Benner S.A., и др., Nat. Rev. Genet., 2005, т. 6, стр. 553-543; Romesberg, F.E., и др., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, т. 7, стр. 723-733; Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, т. 10, стр. 622-627, рассматриваются как применимые для синтеза описываемых здесь олигомеров. Некоторые примеры этих нуклеос оснований увеличенного размера показаны ниже

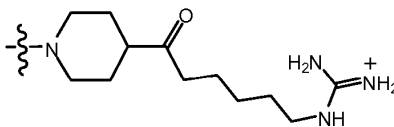


Как было отмечено выше, олигомер может быть модифицирован в соответствии с одним аспектом изобретения введением одной или более групп X2-X8. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X3-X8-группу и не содержит X2-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-, X4-, X5-, X6-, X7- или X8-группу, и не содержит X3-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение фор-

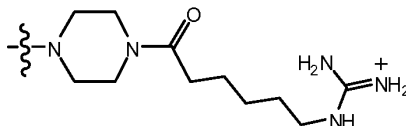
мулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-, X3-, X5-, X6-, X7- или X8-группу и не содержит X4-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-, X3-, X4-, X6-, X7- или X8-группу и не содержит X5-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-, X3-, X4-, X5-, X7- или X8-группу и не содержит X6-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-, X3-, X4-, X5-, X6- или X8-группу и не содержит X7-группу. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит по меньшей мере одну X2-X7-группу и не содержит X8-группу. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



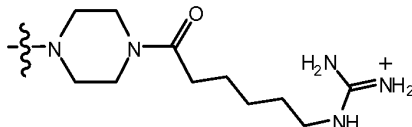
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



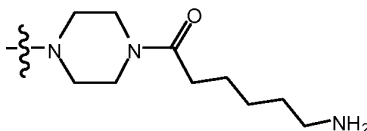
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



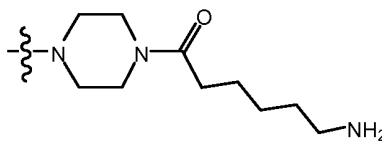
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



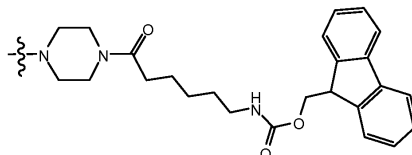
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



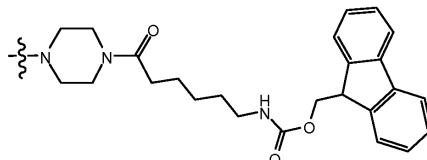
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



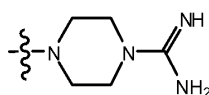
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



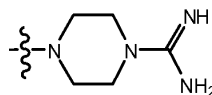
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



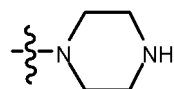
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



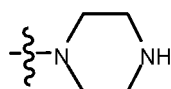
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



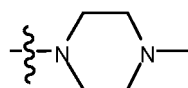
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



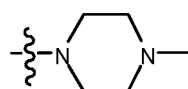
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



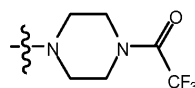
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



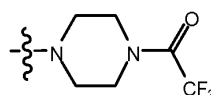
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является



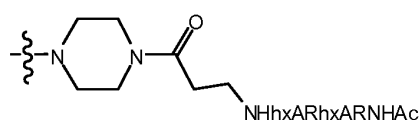
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ представляет ацетил и X не является

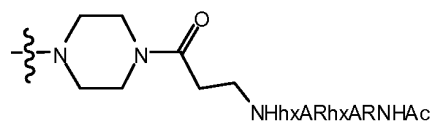


В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой X не является

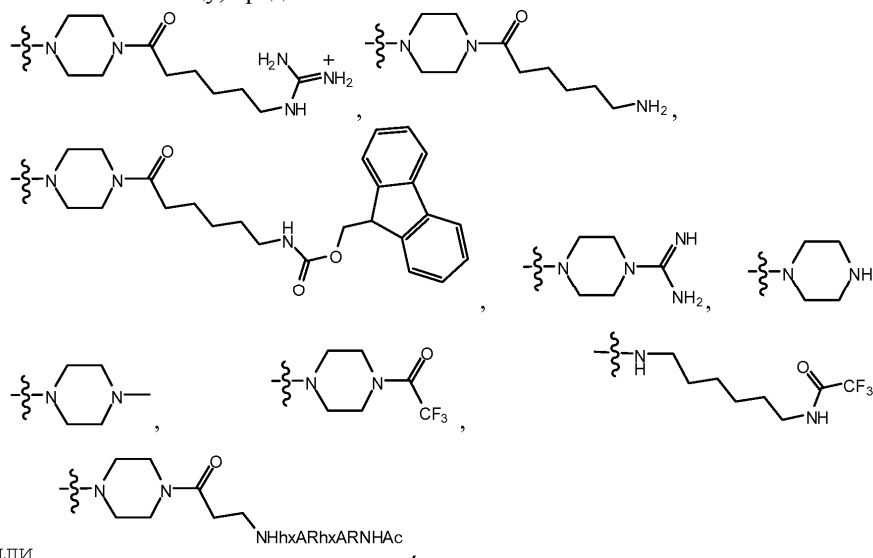


В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой R¹³ пред-

ставляет ацетил и X не является



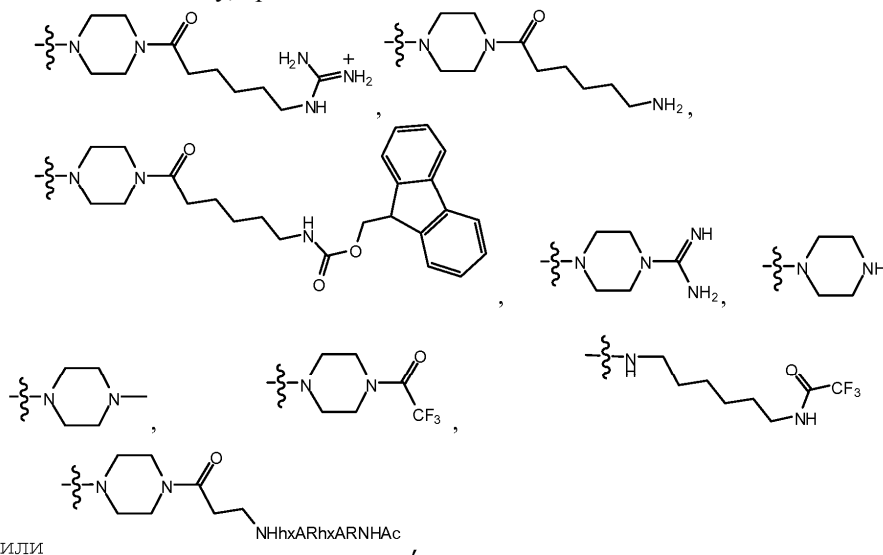
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы I, в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой



ИЛИ

то по меньшей мере одна другая группа X не является X1.

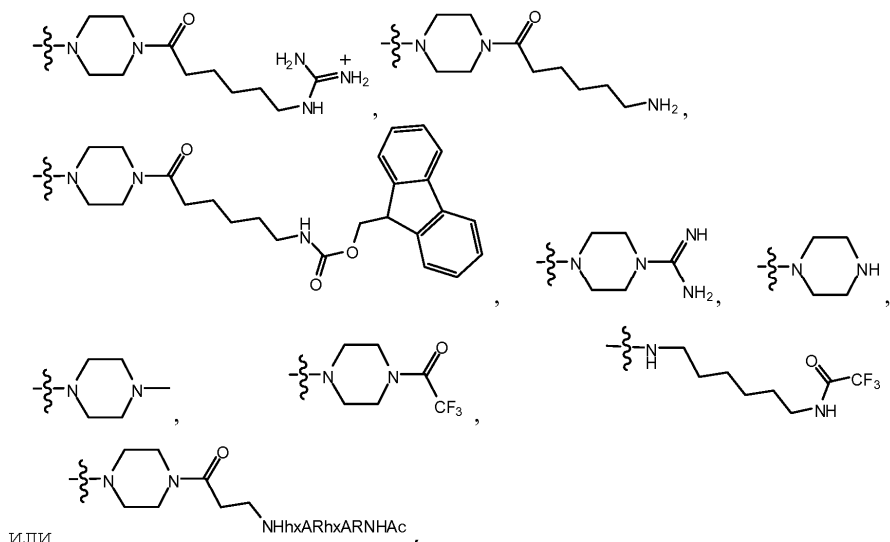
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой



ИЛИ

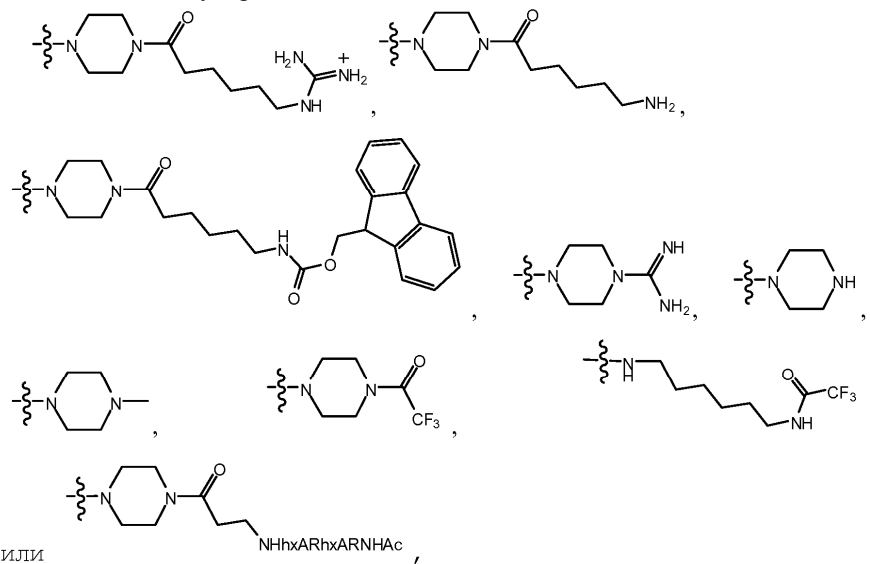
то по меньшей мере две других группы X не являются X1.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы I, в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой



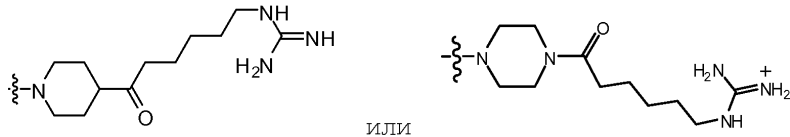
то по меньшей мере три других группы X не являются X_1 .

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой



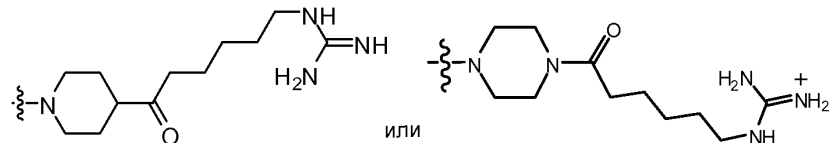
то все другие группы X не являются X_1 .

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X1 присутствует как $N(CH_3)_2$ и X3 присутствует как



то X7 не представляет пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), в которой каждую группу X независимо выбирают, как было описано выше, при условии, что если группа X1 присутствует как N(CH₃), и X7 присутствует как пиперидинил, то X3 не является



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит одну X2-X8-группу на каждые 2-5 X1-групп. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит 3-5 X2-X8-групп на каждые 10 X1-групп. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) содержит 3-5 X2-X8-групп на каждые 10 X1-групп. В некоторых вариантах осуществления соединение

- 88 -

[illegible][illegible]

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 5 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором один X представляет X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 5 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором два X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 5 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором три X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 5 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором четыре X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 5 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором пять X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 6 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором шесть X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 7 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором семь X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 8 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором восемь X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 9 до 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором девять X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n составляет 10, представлен еще один вариант осуществления, в котором десять X независимо выбирают из X_2 - X_8 .

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 1 до 5, представлен еще один вариант осуществления, в котором один X представляет X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 2 до 5, представлен еще один вариант осуществления, в котором два X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 3 до 5, представлен еще один вариант осуществления, в котором три X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n представляет целое число от 4 до 5, представлен еще один вариант осуществления, в котором четыре X независимо выбирают из X_2 - X_8 . В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления формулы (I), в которой n составляет 5, представлен еще один вариант осуществления, в котором пять X независимо выбирают из X_2 - X_8 .

В некоторых вариантах осуществления антисмысловых подходов олигомер может быть на 100% комплементарным целевой последовательности нуклеиновой кислоты или он может включать ошибочные спаривания оснований, например содержать варианты в той мере, насколько гетеродуплекс, сформированный между олигомером и целевой последовательностью нуклеиновой кислоты, является достаточно стабильным, чтобы противостоять воздействию клеточных нуклеаз и прочих путей деградации, которые могут иметь место *in vivo*. Ошибочные спаривания оснований, если присутствуют, меньше дестабилизируют в сторону концевых участков, чем в середине. Число ошибочных спариваний оснований будет допустимым в зависимости от длины олигомера, процентной доли G:C-пар оснований в дуплексе и от положения ошибочного(ных) спаривания(ний) оснований в дуплексе согласно хорошо понятным принципам стабильности дуплекса. Хотя такой антисмысловый олигомер не обязательно является на 100% комплементарным целевой последовательности нуклеиновой кислоты, он в состоянии стабильно и специфично связываться с целевой последовательностью так, что модулируется биологическая активность нуклеиновой кислоты как мишени, например, экспрессия кодированного(ных) белка(ков).

Стабильность дуплекса, сформированного между олигомером и целевой последовательностью, представляет собой функцию показателя связывания T_m и чувствительности дуплекса к ферментативному расщеплению в клетке. Значение T_m антисмыслового соединения в отношении комплементарной последовательности РНК может быть измерено общеупотребительными методами, такими как описанные авторами Nemes и др., *Nucleic Acid Hybridization* ("Гибридизация нуклеиновых кислот"), издательство IRL Press, 1985, стр. 107-108, или как описано в работе Miyada C.G. и Wallace R.B., 1987, *Oligonucleotide hybridization techniques* ("Методы гибридизации олигонуклеотидов"), *Methods Enzymol.*, т. 154, стр. 94-107.

В некоторых вариантах осуществления каждый антисмысловый олигомер имеет показатель связывания T_m в отношении комплементарной последовательности РНК выше, чем температура тела, или в других вариантах осуществления свыше 50°C. В других вариантах осуществления значения T_m варьируют в диапазоне 60-80°C или больше. Согласно общеизвестным принципам T_m олигомерного соединения в отношении гибрида с комплементарно-связанной РНК может быть повышено путем увеличения отношения C:G-пар оснований в дуплексе и/или увеличением длины (по парам оснований) гетеродуплекса. В то же время для целей оптимизации поглощения клеткой может быть благоприятным ограничение размера олигомера. По этим соображениям соединения, которые проявляют высокое значение T_m (50°C или выше) при длине в 20 оснований или менее, как правило, являются предпочтительными перед такими,

которые требуют свыше 20 оснований для высоких значений T_m . Для некоторых вариантов применения могут иметь определенные преимущества более длинные олигомеры, например длиннее 20 оснований. Например, в определенных вариантах осуществления более длинные олигомеры могут найти практическое применение для использования в пропуске экзона или модуляции сплайсов.

Основания нацеленной последовательности могут представлять собой основания обычной ДНК, или их аналоги, например урацил и инозит, которые способны к спариванию оснований по Уотсону-Крику с основаниями целевой последовательности РНК.

Олигомеры также могут включать гуаниновые основания вместо аденина, когда целевой нуклеотид представляет собой урацильный остаток. Это полезно, когда целевая последовательность варьирует среди различных видов вирусов, и вариация на любом данном нуклеотидном остатке представляет собой либо цитозин, либо урацил. При использовании гуанина в нацеленном олимере в положении вариативности можно воспользоваться общеизвестной способностью гуанина образовывать пару оснований с урацилом (обозначаемой C/U:G-спаривание оснований). Введением гуанина в эти положения единственный олигомер может быть эффективно нацелен на широкий диапазон вариативности целевой РНК.

Соединения (например, олигомеры, межсубъединичные связи, концевые группы) могут существовать в различных изомерных формах, например в виде структурных изомеров (например, таутомеров). В отношении стереоизомеров соединения могут иметь хиральные центры и могут существовать как рацематы, энантимерно обогащенные смеси, индивидуальные энантимеры, смеси диастереомеров или индивидуальные диастереомеры. Все такие изомерные формы включены в область настоящего изобретения, в том числе их смеси. Соединения также могут обладать аксиальной хиральностью, которая может проявляться в атропоизомерах. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать как полиморфы, которые включены в настоящее изобретение. В дополнение, некоторые из соединений также могут образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Такие сольваты точно так же включены в область настоящего изобретения.

Описываемые здесь олигомеры могут быть использованы в методах ингибирования продуцирования белка или репликации вируса. Соответственно этому в одном варианте осуществления нуклеиновую кислоту, кодирующую такой белок, подвергают воздействию олигомера, как здесь раскрытого. В дополнительных вариантах осуществления вышеизложенного антисмысловый олигомер включает модифицированную либо 5'-, либо 3'-концевую группу или их комбинацию, как раскрыто здесь, и фрагменты В спаренных оснований образуют последовательность, эффективную в гибридизации с участком нуклеиновой кислоты в местоположении, эффективном для ингибирования продуцирования белка. В одном варианте осуществления местоположение представляет собой участок АТG-стартового кодона, сайты сплайсинга пре-мРНК или вирусную целевую последовательность, как описывается ниже.

В одном варианте осуществления олигомер имеет значение T_m в отношении связывания с целевой последовательностью свыше чем около 50°C и поглощается клетками млекопитающих или бактериальными клетками. В еще одном варианте осуществления олигомер может быть конъюгирован с частицей переносчика, например, обогащенным аргинином пептидом, как описано здесь, для облегчения такого поглощения. В еще одном варианте осуществления описываемые здесь модификации концевых участков могут действовать как транспортная частица для облегчения поглощения клеткой млекопитающего и/или бактериальной клеткой.

Получение и свойства морфолиновых олигомеров более подробно описаны ниже, и в патенте США № 5185444, и в патентном документе WO 2009/064471, каждый из которых включен здесь ссылкой во всей своей полноте.

D. Составление и введение олигомеров.

Настоящее изобретение также представляет составление и доставку раскрытых олигомеров. Соответственно этому в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на композицию, включающую олигомер, как раскрытый здесь, и фармацевтически приемлемый носитель.

Важным аспектом лечения является эффективная доставка антисмыслового олигомера к целевой нуклеиновой кислоте. Пути доставки антисмыслового олигомера включают, но не ограничиваются таковыми, разнообразные системные пути, включающие оральные и парентеральные пути, например внутривенное, подкожное, внутривнутрибрюшное и внутримышечное введение, а также доставку ингаляцией, чрезкожную и местную доставку. Надлежащие пути могут быть определены квалифицированным специалистом в этой области технологии, как это согласуется с состоянием субъекта при лечении. Например, подходящим путем доставки антисмыслового олигомера при лечении вирусной инфекции кожи является местное введение, тогда как доставка антисмыслового олигомера для лечения вирусной респираторной инфекции выполняется ингаляцией. Олигомер также может быть введен непосредственно в место вирусной инфекции, или же в кровоток.

Антисмысловый олигомер может быть введен с любым удобным наполнителем, который является физиологически и/или фармацевтически приемлемым. Такая композиция может включать любой из многообразных стандартных фармацевтически приемлемых носителей, используемых квалифицированными специалистами в этой области технологии. Примеры включают, но не ограничиваются таковыми, физиологический раствор, физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS), воду, водный этанол,

эмульсии, такие как масляно-водные эмульсии или триглицеридные эмульсии, таблетки и капсулы. Выбор подходящего физиологически приемлемого носителя будет варьировать в зависимости от выбранного режима введения.

Соединения (например, олигомеры) согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть использованы в виде свободной кислоты или свободного основания. В альтернативном варианте соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены в форме солей присоединения кислоты или основания. Соли кислот с присоединением к свободным аминокислотам согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в технологии, и могут быть сформированы из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфоновую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, виннокаменную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую и бензолсульфоновую кислоты. Пригодные неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Соли присоединения оснований включают такие соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как выбранные из щелочных и щелочно-земельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также иона аммония и его замещенных производных (например, дибензиламмония, бензиламмония, 2-гидроксиэтиламмония и т.п.). Таким образом, термин "фармацевтически приемлемая соль" структуры (I) предполагается охватывающим любую или все приемлемые солевые формы.

В дополнение в пределы контекста настоящего изобретения также включены пролекарства. Пролекарства представляют собой любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают соединение структуры (I) *in vivo*, когда такое пролекарство вводят пациенту. Пролекарства, как правило, получают модифицированием функциональных групп таким путем, что модификация расщепляется, либо при обычной обработке, или *in vivo*, приводя к родоначальному соединению. Пролекарства включают, например, соединения согласно настоящему изобретению, в которых гидроксильные, аминные или сульфгидрильные группы связаны с любой группой так, что при введении пациенту связи расщепляются с образованием гидроксильных, аминных или сульфгидрильных групп. Так, показательные примеры пролекарств включают (но не ограничиваются таковыми), ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп соединений структуры (I). Кроме того, в случае карбоновой кислоты (-COOH) могут быть использованы сложные эфиры, такие как метиловые сложные эфиры, этиловые сложные эфиры и т.п.

В некоторых примерах для облегчения поглощения антисмыслового олигонуклеотида клетками могут быть использованы липосомы. (Например, см. работы авторов Williams, S.A., *Leukemia*, т. 10 (№ 12), стр. 1980-1989, 1996; Lappalainen и др., *Antiviral Res.*, т. 23, стр. 119, 1994; Uhlmann и др., *Antisense oligonucleotides: a new therapeutic principle* ("Антисмысловые олигонуклеотиды: новые терапевтические принципы"), *Chemical Reviews*, т. 90, № 4, стр. 544-584, 1990; Gregoriadis, G., гл. 14, "Liposomes, Drug Carriers in Biology and Medicine" ("Липосомы, носители лекарственных препаратов в биологии и медицине"), стр. 287-341, изд-во Academic Press, 1979). Для введения антисмыслового олигомера в качестве носителей также могут быть применены гидрогели, например, как описано в патентном документе WO 93/01286. В альтернативном варианте олигонуклеотиды могут быть введены в микросферах или микрочастицах (например, см. работу авторов Wu, G.Y. и Wu, C.H., *J. Biol. Chem.*, т. 262, стр. 4429-4432, 1987). В альтернативном варианте интенсифицировать доставку к целевой ткани может применение газонаполненных микропузырьков в сочетании с антисмысловыми олигомерами, как описано в патенте США № 6245747. Также могут быть применены композиции с пролонгированным высвобождением. Они могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в форме формованных изделий, таких как пленки или микрокапсулы.

В одном варианте осуществления антисмысловое ингибирование является эффективным в лечении вирусной инфекции животного-хозяина путем контактирования инфицированной вирусом клетки с антисмысловым агентом, эффективным в подавлении репликации конкретного вируса. Антисмысловый агент вводят млекопитающему субъекту, например человеку или домашнему животному, инфицированному данным вирусом, в подходящем фармацевтическом носителе. Как ожидается, антисмысловый олигонуклеотид подавляет рост РНК-вируса в хозяине. Может быть сокращена численность РНК-вируса, или он может быть устранен с малым влиянием или без вредного воздействия на нормальный рост и развитие хозяина.

В одном аспекте способа субъект представляет собой человеческий субъект, например, пациент, диагностированный как имеющий локализованную или системную вирусную инфекцию. Состояние пациента также может потребовать профилактического введения антисмыслового олигомера согласно изобретению, например, в случае пациента, который (1) имеет ослабленный иммунитет; (2) является жертвой пожара; (3) имеет постоянный катетер или (4) подлежит хирургическому вмешательству или недавно был прооперирован. В одном предпочтительном варианте осуществления олигомер представляет собой фосфордиамидатный морфолиновый олигомер, содержащийся в фармацевтически приемлемом носителе,

и его вводят орально. В еще одном предпочтительном варианте осуществления олигомер представляет собой фосфordiамидатный морфолиновый олигомер, содержащийся в фармацевтически приемлемом носителе, и его вводят внутривенно (i.v.).

В еще одном варианте применения способа субъект представляет собой домашний скот, например курицу, индейку, свинью, корову или козу и т.д., и лечение является либо профилактическим, либо терапевтическим. Изобретение также включает пищевую композицию для домашнего скота и птицы, содержащую продовольственное зерно, дополненное субтерапевтическим количеством противовирусного антисмыслового соединения описанного выше типа. В способе кормления домашнего скота и птицы продовольственным зерном, дополненным субтерапевтическими уровнями противовирусного препарата, также предполагается усовершенствование, в котором продовольственное зерно дополняют субтерапевтическим количеством противовирусной олигонуклеотидной композиции, как описанной выше.

В одном варианте осуществления антисмысловое соединение вводят в количестве и путем, эффективными для достижения максимальной концентрации в крови по меньшей мере 200-400 нМ антисмыслового олигомера. Как правило, вводят одну или более доз антисмыслового олигомера, обычно с регулярными интервалами, в течение периода времени от около одной до двух недель. Предпочтительные дозы для орального введения составляют от около 1-1000 мг олигомера на 70 кг. В некоторых случаях могут быть необходимыми дозы свыше 1000 мг олигомера на пациента. Для внутривенного (i.v.) введения предпочтительные дозы составляют от около 0,5 до 1000 мг олигомера на 70 кг. Антисмысловый олигомер может быть введен с регулярными интервалами в течение короткого периода времени, например ежедневно до двух недель или менее. Однако в некоторых случаях олигомер вводят с перерывами на протяжении более длительного периода времени. После введения может следовать или быть одновременным введение антибиотика или другое терапевтическое лечение. Режимы лечения могут быть скорректированы (по дозе, частоте, пути и т.д.) по показаниям на основе результатов иммунологического анализа, других биохимических тестов и физиологического обследования субъекта в ходе лечения.

Эффективные *in vivo* режимы лечения с использованием антисмысловых олигонуклеотидов согласно изобретению могут варьировать сообразно длительности, дозе, частоте и пути введения, а также состоянию субъекта при лечении (т.е. профилактическое лечение против введения в ответ на локализованную или системную инфекцию). Соответственно этому такая *in vivo* терапия часто будет требовать мониторинга с помощью тестов, подходящих для конкретного типа вирусной инфекции при лечении, и соответствующих корректировок дозы или режима лечения для достижения оптимального терапевтического результата. Лечение может отслеживаться, например, по общим показателям болезни и/или инфекции, таким как клинический анализ крови (СВС), методы детектирования нуклеиновых кислот, иммунодиагностические тесты, культивирование вируса или детектирование гетеродуплекса.

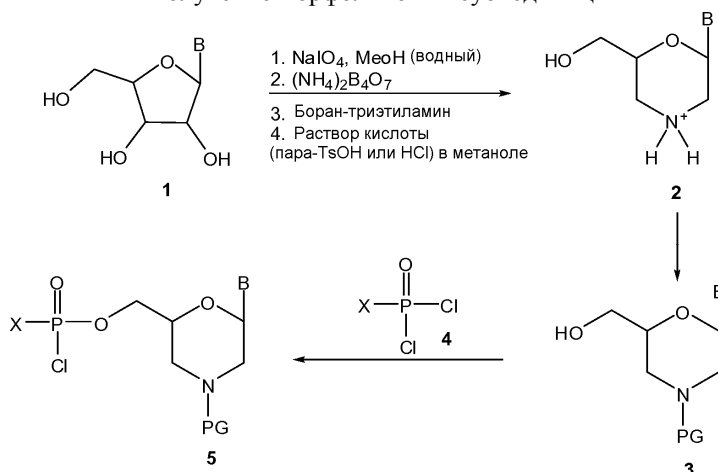
Эффективность вводимого *in vivo* противовирусного антисмыслового олигомера согласно изобретению в подавлении или устранении роста одного или более типов РНК-вируса может быть определена по биологическим образцам (тканей, крови, мочи и т.д.), отобраным у субъекта до, во время и после введения антисмыслового олигомера. Анализы таких образцов включают: (1) мониторинг наличия или отсутствия формирования гетеродуплекса с мишенью и нецелевыми последовательностями, с использованием методик, известных квалифицированным специалистам в этой области технологии, например анализом электрофоретической подвижности в геле; (2) мониторинг количества продуцирования вирусного белка, как определяется стандартными способами, такими как ELISA (иммуноферментный анализ) или вестерн-блоттинг, или (3) измерение действия на титр вируса, например, методом Спирмана-Карбера (например, см. работы авторов Pari, G.S., и др., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, т. 39 (№ 5), стр. 1157-1161, 1995; Anderson, K.P., и др., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, т. 40 (№ 9), стр. 2004-2011, 1996, Cottral, G.E. (редактор), в *Manual of Standard Methods for Veterinary Microbiology* ("Руководство по стандартным методам ветеринарной микробиологии"), стр. 60-93, 1978).

В некоторых вариантах осуществления олигомер активно поглощается клетками млекопитающих. В дополнительных вариантах осуществления олигомер может быть конъюгирован с частицей переносчика (например, переносчика пептидов), как здесь описано, для облегчения такого поглощения.

Е. Получение олигомеров.

Морфолиновые субъединицы, модифицированные межсубъединичные связи и олигомеры, включающие их, могут быть получены, как описано в примерах и в патентах США №№ 5185444 и 7943762, которые включены здесь ссылкой во всей своей полноте. Морфолиновые субъединицы могут быть получены согласно следующей общей реакционной схеме I.

Реакционная схема I
Получение морфолиновых субъединиц



С привлечением реакционной схемы I, в которой В представляет фрагмент спаренного основания и PG представляет защитную группу, морфолиновые субъединицы могут быть получены из соответствующего рибонуклеозида (1), как показано. Морфолиновая субъединица (2) необязательно может быть защищена реакцией с подходящим прекурсором защитной группы, например тритилхлоридом. 3'-Защитная группа обычно удаляется во время твердотельного синтеза олигомера, как более подробно описано ниже. Фрагмент спаренного основания может быть надлежащим образом защищен для твердофазного синтеза олигомера. Подходящие защитные группы включают бензоил для аденина и цитозина, фенолацетил для гуанина и пивалоилоксиметил для гипоксантина (1). Пивалоилоксиметильная группа может быть введена в N1-положение гипоксантинового гетероциклического основания. Хотя может быть использована незащищенная гипоксантиновая субъединица, выходы в реакциях активации являются гораздо более высокими, когда основание защищено. Другие пригодные защитные группы включают такие, которые описаны в одновременно находящейся на рассмотрении патентной заявке США № 12/271040, которая включена здесь ссылкой во всей своей полноте.

Реакция продукта (3) с активированным фосфористым соединением (4) приводит к морфолиновым субъединицам, имеющим желательный фрагмент (5) связи. Соединения структуры (4) могут быть получены с использованием любого числа способов, известных квалифицированным специалистам в этой области технологии. Например, такие соединения могут быть получены реакцией соответствующего амина и хлорокси фосфора. В этом отношении амин в качестве исходного материала может быть получен с использованием любого способа, известного в технологии, например способов, описанных в примерах и в патенте США № 7943762.

Соединения структуры (5) могут быть использованы в твердофазном автоматизированном синтезе олигомеров для получения олигомеров, включающих межсубъединичные связи. Такие способы хорошо известны в технологии. Вкратце, соединение структуры (5) может быть модифицировано по 5'-концу формированием линкера с твердым носителем. Например, соединение (5) может быть связано с твердым носителем линкером, включающим L^{11} и L^{15} . Примерный способ продемонстрирован на фиг. 1 и 2. После иммобилизации на носителе удаляют защитные группы (например, тритил) и свободный амин вводят в реакцию с активированным фосфористым производным второго соединения структуры (5). Эту последовательность продолжают до достижения желательной длины полученного олигомера. Защитные группы на 5'-конце могут быть либо удалены, либо оставлены, если желательно 5'-модифицирование. Олигомер может быть удален с твердого носителя с использованием любого числа способов, например обработкой ДТТ (дитиотретол) с последующим действием гидроксида аммония, как изображено на фиг. 3.

Получение модифицированных морфолиновых субъединиц и морфолиновых олигомеров более подробно описано в примерах. Морфолиновые олигомеры, содержащие любое число модифицированных связей, могут быть получены с использованием описываемых здесь способов, известных в технологии способов и/или описанных в приведенных здесь литературных ссылках. В примерах также описаны глобальные модификации морфолиновых олигомеров, полученных, как было описано ранее (например, см. РСТ публикацию WO 2008036127).

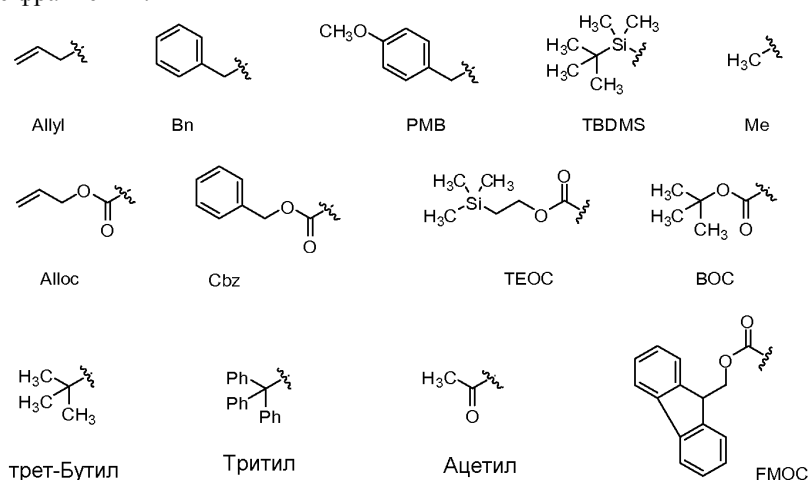
Термин "защитная группа" имеет отношение к химическим фрагментам, которые блокируют некоторые или все реакционноспособные группы соединения и предохраняют такие группы от участия в химических реакциях до тех пор, пока не будет удалена защитная группа, например, эти группы перечислены и описаны в книге авторов T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* ("Защитные группы в органическом синтезе"), 3-е изд., редактированное, издательство John Wiley & Sons (1999). Это может быть полезным, где применяются различные защитные группы, причем каждая (иная) защитная группа может быть удалена особым способом. Защитные группы, которые отщепляются в ус-

ловиях совершенно различных реакций, позволяют дифференцированно удалять такие защитные группы. Например, защитные группы могут быть удалены кислотой, основанием и гидрогенолизом. Такие группы, как тритильная, диметокситритильная, ацетальная и трет-бутилдиметилсилильная, нестабильны в кислотных условиях и могут быть применены для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционно-способных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz-группами (бензилоксикарбонильными), которые могут быть удалены гидрогенолизом, и Fmoc-группами (флуоренилметоксикарбонильными), которые неустойчивы при действии оснований. Фрагменты карбоновых кислот могут быть защищены основнотлабильными группами, такими, без ограничений, как метильная, или этильная, и гидроксильные реакционноспособные группы могут быть блокированы такими основнотлабильными группами, как ацетил, в присутствии аминов, блокированных кислотнотлабильными группами, такими как трет-бутилкарбаматная, или карбаматами, которые устойчивы к действию как кислот, так и оснований, но удаляются гидролитически.

Реакционноспособные остатки карбоновых кислот и гидроксильные группы также могут быть блокированы гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как аминогруппы могут быть защищены основнотлабильными группами, такими как Fmoc. В особенности полезной группой для защиты аминов в синтезе соединений формулы (I) является трифторацетамидная. Реакционно-способные остатки карбоновых кислот могут быть блокированы удаляемыми в условиях окисления защитными группами, такими как 2,4-диметоксibenзильная, тогда как одновременно присутствующие аминогруппы могут быть защищены силкарбаматами, неустойчивыми к действию фторидов.

Аллильные блокирующие группы полезны в присутствии защитных от кислот и оснований групп, поскольку первые устойчивы и могут быть впоследствии удалены металлическим или рН-кислотным катализаторами. Например, аллильная защита может быть удалена с карбоновой кислоты реакцией с палладиевым(0) катализатором в присутствии кислотнотлабильных трет-бутилкарбаматных или основнотлабильных ацетатных групп на аминах. Еще одной формой защитной группы является смола, к которой могут быть присоединены соединение или интермедиат. Как только остаток присоединяют к смоле, эта функциональная группа блокируется и не может реагировать. Будучи отделенной от смолы, функциональная группа становится доступной для взаимодействия.

Типичные блокирующие/защитные группы известны в технологии и включают, но без ограничения, нижеследующие фрагменты:



F. Анти-смысловая активность олигомеров РНКи.

РНК-интерференция (РНКи, RNAi) представляет собой метод модуляции экспрессии генов. РНКи представляет собой протекающий в природе процесс. РНКи также может быть индуцирована подведением экзогенных РНК-последовательностей.

Естественным образом происходящая РНКи инициируется распознаванием двухцепочных РНК-последовательностей (dsRNA) ферментом RNase III (например, рибонуклеазой Dicer), с последующим расщеплением dsRNA на короткие фрагменты по ~20 нуклеотидов, называемые малыми интерферирующими РНК (siRNA). Dicer представляет собой фермент RNase III с АТФазой/РНК-геликазой, доменом DUF283 (домен с неизвестной функцией), доменом PAZ (Piwi, Argonaute и Zwiille), который может связывать характеристические двухосновные выступающие 3'-концы микроРНК (miRNA) и siRNA, два каталитических домена RNase III (RNH1a и RNH1b) и С-концевой домен связывания двухцепочечной РНК (dsRBD). После расщепления каждая молекула siRNA разматывается на две одноцепочечные РНК-последовательности (ssRNA). Одна цепь, пассажир, подвергается деградации. Другая цепь, ведущая, внедряется в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC). RISC представляет собой рибонуклеопротеиновый комплекс, содержащий члены семейства белков Argonaute (Ago). Белки Argonaute имеют эндонуклеазную активность. РНКи происходит, когда основание ведущей цепи связывается с комплементарной РНК-последовательностью (например, мРНК или пре-мРНК). Связывание ведущей последо-

вательности вызывает расщепление ведущей последовательности и комплементарной последовательности действием Argonaute.

РНКи может быть также инициирована введением экзогенных РНК-последовательностей, например последовательностей siRNA, последовательностей miRNA и антисмысловых олигонуклеотидов. Антисмысловые олигонуклеотиды (AON, АОН) представляют собой одноцепочечные олигонуклеотиды, которые комплементарны целевой последовательности пре-мРНК или мРНК. При контакте с комплементарной последовательностью АОН будут связываться с комплементарной последовательностью путем спаривания оснований по Уотсону-Крику. В определенных ситуациях экзогенные АОН поступают в клетку. АОН связываются с комплементарной РНК-последовательностью (например, пре-мРНК или мРНК), и связывание молекулы антисмысловой последовательности индуцирует расщепление комплементарной РНК-последовательности (например, с помощью RNase-H).

В альтернативном варианте АОН могут быть спроектированы так, чтобы их связывание не индуцировало расщепления комплементарной цепи РНК, но вместо этого прерывало бы процессинг пре-мРНК (например, сплайсинг, экпирование, полиаденилирование) или изменяло или предотвращало трансляцию последовательностей пре-мРНК (например, стерическим препятствованием связыванию одного или более ферментов). Например, генерирование АОН в виде морфолино приводит к АОН, который не поддерживает обусловленное RNase-H как посредника расщепления комплементарной цепи. Вместо этого связывание морфолино-АОН с целевой пре-мРНК-последовательностью приводит к стабильному комплексу, который может (а) нарушать способность сплайсомеры сплайсировать пре-мРНК (например, блокированием акцепторного сайта сплайсинга или донорного сайта сплайсинга), (b) нарушать экпирование пре-мРНК или (с) нарушать полиаденилирование пре-мРНК (например, блокированием сайта связывания для факторов CPSF, CstF или CFI).

Настоящее изобретение представляет способ ингибирования или изменения экспрессии целевой последовательности нуклеиновой кислоты, причем способ включает стадию, в которой подвергают нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, воздействию олигомера, как здесь описываемого. Соответственно этому в одном варианте осуществления целевую последовательность нуклеиновой кислоты подвергают воздействию антисмыслового олигомера, как здесь описываемого, или в других вариантах осуществления от 10 до 50% таких модифицированных связей, как здесь раскрытых, где фрагменты Р_i спаренных оснований формируют последовательность, эффективную для гибридизации с участком целевой последовательности нуклеиновой кислоты в местоположении, эффективном для ингибирования или изменения экспрессии целевой последовательности нуклеиновой кислоты. Олигомер может быть нацелен, например, на участок АТГ-стартового кодона мРНК, сайт сплайсинга пре-мРНК или целевую последовательность вируса, как описано ниже. В еще одном варианте осуществления способ включает стадию, в которой целевую последовательность нуклеиновой кислоты подвергают воздействию антисмыслового олигомера, включающего по меньшей мере одну концевую модификацию. В еще одном варианте осуществления способ включает стадию, в которой целевую последовательность нуклеиновой кислоты подвергают воздействию антисмыслового олигомера, включающего частицу переносчика пептидов.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет способ усиления антисмысловой активности олигомера, имеющего последовательность морфолиновых субъединиц, соединенных межсубъединичными связями, несущего фрагменты спаренных оснований, причем способ включает стадию, в которой олигомер, как здесь описываемый, модифицируют так, чтобы он содержал по меньшей мере одну из модифицированных концевых групп, по меньшей мере одну межсубъединичную связь, в которой X не равно X₁, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления усиление антисмысловой активности может быть подтверждено

(i) снижением экспрессии целевой последовательности нуклеиновой кислоты сравнительно с тем, что обеспечивает соответствующий немодифицированный олигомер, или

(ii) повышением экспрессии целевой последовательности нуклеиновой кислоты сравнительно с тем, что обеспечивает соответствующий немодифицированный олигомер. Аналитические методы, пригодные для измерения этих эффектов, дополнительно описаны ниже. В одном варианте осуществления модификация обеспечивает такую активность в анализе бесклеточной трансляции, анализе трансляции коррекции сплайсинга в клеточной культуре или коррекцию доминантно-негативных мутаций сплайсинга в животной модельной системе, как здесь описано. В одном варианте осуществления активность усиливается по меньшей мере вдвое, по меньшей мере в пять раз или по меньшей мере в десять раз.

Нижеописанное представляет разнообразные примерные варианты применения олигомеров согласно изобретению, включающие противомикробные (например, противовирусные и антибактериальные) варианты применения, лечение путем изменения экспрессии генов, лечение рака и лечение воспалительных процессов, заболеваний сердечно-сосудистой системы и метаболических заболеваний. Настоящее описание никоим образом не означает ограничения изобретения, но служит для иллюстрирования диапазона заболеваний и расстройств, которые могут быть устранены с использованием олигомеров, включающих описываемые здесь модифицированные межсубъединичные связи.

Антисмысловые олигонуклеотиды были применены в качестве противомикробных лекарственных

препаратов (например, противовирусных и антибактериальных). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), как раскрытое здесь, используют в качестве противовирусного средства. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для ингибирования экспрессии кодируемых вирусом белков. В некоторых вариантах осуществления ингибирование экспрессии кодируемых вирусом белков излечивает вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления олигомеры могут быть использованы в методах ингибирования в клетках млекопитающего-хозяина репликации РНК заражающего вируса, имеющего одноцепочечный положительно-смысловый геном. Способ включает стадию, в которой в зараженные клетки хозяина вводят подавляющее вирус количество олигомера, как здесь описываемого, имеющего нацеленную последовательность по меньшей мере из 12 субъединиц, которая комплементарна целевой последовательности нуклеиновой кислоты вируса. Соединение может быть введено млекопитающему субъекту, зараженному вирусом, или при риске заражения вирусом. В некоторых вариантах осуществления целевая последовательность кодирует полипротеин, содержащий неструктурные белки, такие как полимеразы, геликазы и протеазы. В некоторых вариантах осуществления целевые сайты включают мишени, которые сохраняются среди разнообразных изолятов вирусов. Другие предпочтительные сайты включают IRES (внутренний сайт связывания рибосомы), сайты связывания белка трансактивации и сайты инициации репликации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют в качестве антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, ингибирует экспрессию бактериального фактора вирулентности (например, токсина или белка, который ингибирует иммунный отклик хозяина). В некоторых вариантах осуществления ингибирование экспрессии бактериального фактора вирулентности излечивает бактериальную инфекцию.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения заболевания или расстройства (например, рака, воспаления, метаболического, неврологического, сердечно-сосудистого заболевания) путем изменения экспрессии гена. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения заболевания или расстройства, характеризуемого нежелательной или чрезмерной экспрессией гена. Например, заболевания, характеризующиеся нежелательной или чрезмерной экспрессией гена, могут быть излечены с использованием соединения формулы (I), как раскрытого здесь, для ингибирования экспрессии VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов) или любого другого гена, вовлеченного в ангиогенез. В некоторых вариантах осуществления расстройства, характеризующиеся продуктами мутантного (например, нефункционального) гена, устраняются соединением формулы (I), как раскрытым здесь. Например, мышечная дистрофия Дюшенна (DMD) характеризуется соматическими мутациями, которые ведут к усеченному или нефункциональному дистрофину. Антисмысловые олигонуклеотиды были использованы для изменения сплайсинга пре-мРНК мутантного дистрофина таким образом, чтобы продуцировался усеченный, но функциональный белок дистрофии.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют для снижения экспрессии гена, который ингибирует апоптоз, ингибирует неспецифическую адгезию клеток, промотирует ангиогенез, промотирует пролиферацию клеток, промотирует рост клеток или участвует в восстановлении ДНК. Например, некоторые виды рака связаны со сверхэкспрессией антиапоптозных генов. Ингибирование экспрессии этих генов применением соединения формулы (I), как раскрытого здесь, может иметь результатом усиление апоптоза раковых клеток или повышение чувствительности к химиотерапевтическим препаратам.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют для лечения воспалительного расстройства. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для снижения экспрессии цитокинов или клеточных поверхностных молекул, вовлеченных в хемотаксис. Например, аутоиммунные расстройства связаны с нежелательной или чрезмерной миграцией иммунных клеток. Ингибирование экспрессии цитокинов или клеточных поверхностных молекул, связанных с хемотаксисом, может приводить к сокращению миграции иммунных клеток и воспаления.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения сердечно-сосудистого расстройства. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют для ингибирования экспрессии липопротеинов, или ингибирования экспрессии белков или ферментов, которые снижают уровень кардиопротективных молекул (например, HDL (липопротеинов высокой плотности)).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения метаболического нарушения. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют для ингибирования экспрессии генных продуктов, которые ведут к пониженной чувствительности к инсулину или к сниженной интенсивности обмена веществ.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для лечения неврологического расстройства. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, используют для ингибирования экспрессии генных продуктов, которые ведут

к пониженной скорости передачи нервного импульса (например, генные продукты, которые снижают миелин).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), как раскрытое здесь, применяют для модуляции экспрессии ядерных гормональных рецепторов (NHR) из суперсемейства ядерных гормональных рецепторов (NHRSF). Примеры конкретных NHR включают глюкокортикоидный рецептор (GR), рецептор прогестерона (PR) и андрогеновый рецептор (AR). В определенных вариантах осуществления антисмысловые олигонуклеотиды и описываемые здесь агенты ведут к повышенной экспрессии лиганд-независимых или прочих выбранных форм рецепторов, и сниженной экспрессии их инактивных форм.

NHR-модуляторы могут быть полезными при лечении связанных с ядерными гормональными рецепторами (NHR) заболеваний, включающих заболевания, обусловленные экспрессией генных продуктов, транскрипция которых стимулируется или подавляется NHR. Соединения, которые противодействуют трансактивации, могут быть полезными в лечении метаболических заболеваний, связанных с повышенными уровнями глюкокортикоида, таких как диабет, остеопороз и глаукома, помимо прочих. Кроме того, соединения, которые затрудняют трансактивацию, могут быть полезными в лечении метаболических заболеваний, связанных с недостатком ядерных гормональных рецепторов.

Модификации.

Функционирование антисмысловых олигонуклеотидов зависит как от последовательности АОН, так и от химической структуры АОН. Разнообразные модификации могут быть выполнены введением фрагментов в нуклеотиды или замещением их участков, не вовлеченных в связывание спариванием оснований по Уотсону-Крику. Модификации химической структуры могут влиять на аффинность, стабильность, растворимость, токсичность и устойчивость АОН.

Различные модификации могут повышать аффинность АОН к комплементарной последовательности. Они также могут снижать аффинность к некомплементарным последовательностям. Изменения заряда или хиральности скелета также могут влиять на аффинность.

Модификации могут повышать резистентность к нежелательной деградации нуклеазами. Модификации также могут повышать или снижать аффинность АОН к RNase H. Например, морфолиновые олигонуклеотиды и пептидо-нуклеиновые кислоты (PNA) не активируют RNase H.

Модификации могут быть рассчитаны так, что они увеличивают размер АОН до такой степени, что с трудом фильтруется клубочками. Например, соединение АОН с полиэтиленгликолем (РЕG-илирование) увеличивает размер АОН так, что сокращается ренальная фильтрация. Модификации могут повышать способность АОН к связыванию с белками плазмы *in vivo* так, что они не быстро фильтруются из крови.

Токсичность АОН также может обуславливаться модификациями химической структуры АОН. Когда это желательно, токсичность может быть повышена определенными модификациями (например, с использованием АОН в качестве противомикробного средства). В альтернативном варианте токсичность может быть снижена путем определенных модификаций. Фосфордитиоатные аналоги имеют повышенную токсичность по сравнению с другими аналогами.

Кроме того, модификации химической структуры АОН могут иметь результатом АОН, направленные на конкретные ткани, органы или клетки. АОН может быть направлен на конкретную ткань модификацией АОН таким образом, что он распознает тканеспецифические белки, экспрессированные клетками целевой ткани. Конъюгация лиганда может направлять АОН на конкретную клетку. Например, АОН может быть конъюгирован с лигандом, который распознает специфический рецептор и связывается с ним, находящийся только в определенных клетках (например, гепатоцитах). Конъюгат "АОН/лиганд" связывается с рецептором и проникает в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Конъюгированный с АОН холестерин может нацеливать АОН на печень. Кроме того, модификации, которые промотируют клеточно/тканеспецифическое поглощение, включают конъюгацию полимеров, меченых углеводами или пептидами наночастиц, или липосом, способных распознавать клеточноспецифические белки.

Модификации химической структуры также могут повышать способность АОН проникать в клетку. В определенных ситуациях конъюгированные с АОН липиды могут увеличивать внутриклеточное поглощение. Дополнительные конъюгаты могут включать белки-переносчики сигнала и сигналы ядерной локализации.

Дополнительно АОН могут быть модифицированы для нагружения. С АОН могут быть конъюгированы терапевтические или профилактические средства. Например, АОН, нацеленный на раковую клетку, может дополнительно включать известный терапевтический препарат, или АОН, нацеленный на бактериальную клетку, может быть конъюгирован с антибактериальным средством. Также с АОН могут быть конъюгированы метки, например, так, что может отслеживаться правильное таргетирование, или же может проводиться мониторинг лечения. АОН могут быть конъюгированы с радиоактивными метками, контрастными агентами (например, гадолинием), или флюорофорами.

Модификации химической структуры АОН также могут влиять на способ введения АОН. Модификации могут промотировать чрескожное или трансмукозальное проникновение таким образом, что АОН может быть введен локально (например, в виде назального аэрозоля, ушных капель, глазных капель,

орального спрея). Как обсуждалось выше, модификации могут повышать устойчивость к ренальной фильтрации так, что АОН может быть введен парентерально. Модификации могут приводить к АОН, которые могут быть введены орально, при повышении устойчивости АОН к разложению в кислой среде желудка или основной среде кишечника.

В определенных примерах варьирование модификаций индивидуальных нуклеотидов может приводить к усилению желательных свойств или к сокращению нежелательных свойств.

Примеры

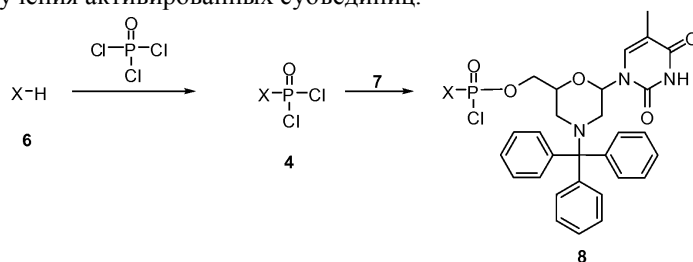
I. Химический синтез.

Если не оговорено нечто иное, все химические реагенты были приобретены в фирмах Sigma-Aldrich-Fluka. Бензоиладенозин, бензоилцитидин и фенилацетилгуанозин были получены от фирмы Carbosynth Limited, Великобритания.

Синтезы дополнительных модификаций связей, содержащих РМО, РМО⁺, РРМО и РМО, как здесь описаны, были выполнены с использованием известных в технологии способов, и описаны в находящихся на рассмотрении патентных заявках США №№ 12/271036 и 12/271040, и в РСТ публикации номер WO 2009/064471, которые включены здесь ссылкой во всей своей полноте.

РМО с 3'-тритильной модификацией синтезированы по существу так, как описано в РСТ публикации номер WO 2009/064471, с тем исключением, что стадия детритилирования опущена.

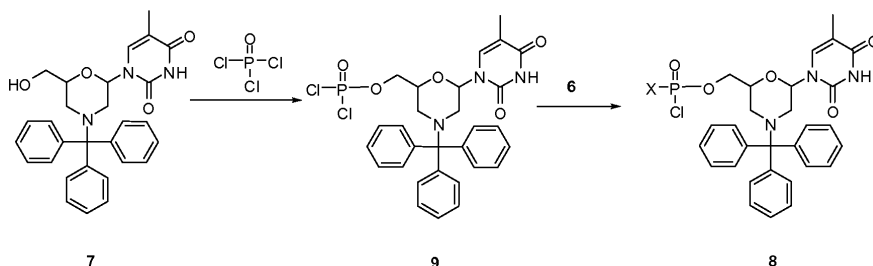
Методика А получения активированных субъединиц.



К перемешиваемому раствору соединения (6) (1 экв.) в дихлорметане добавили POCl₃ (1,1 экв.), затем добавили диизопропилэтиламин (3 экв.) при температуре 0°C, при охлаждении в ледяной бане. Через 15 мин ледяную баню убрали и раствор оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. По завершении взаимодействия реакционный раствор разбавили дихлорметаном, трижды промыли 10%-ным водным раствором лимонной кислоты. После высушивания над MgSO₄ органический слой пропустили через слой силикагеля и сконцентрировали в вакууме. Полученный фосфорамиддихлорид (4) использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору фосфорамиддихлорида (4) (1 экв.), 2,6-лутидина (1 экв.) в дихлорметане добавили раствор Mo(Tr)T (7) (0,5 экв.) в дихлорметане с последующим добавлением N-метилимидазола (0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении взаимодействия реакционный раствор разбавили дихлорметаном и трижды промыли 10%-ным водным раствором лимонной кислоты. После высушивания над MgSO₄ органический слой отфильтровали, затем упарили. Продукт (8) очистили хроматографией на силикагеле (вымывание с градиентом "этилацетат/гексаны") и затем хранили при температуре -20°C. Структура была подтверждена LCMS-анализом (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия).

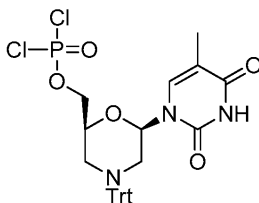
Методика В получения активированных субъединиц.



К раствору POCl₃ (1,1 экв.) в дихлорметане добавили 2,6-лутидин (2 экв.), затем по каплям добавили раствор Mo(Tr)T (7) (1 экв.) в дихлорметане при температуре 0°C. Спустя 1 ч реакционный раствор разбавили дихлорметаном и быстро трижды промыли 10%-ным водным раствором лимонной кислоты. Целевой фосфодихлоридат (9) получили после высушивания над MgSO₄ и испарения растворителя.

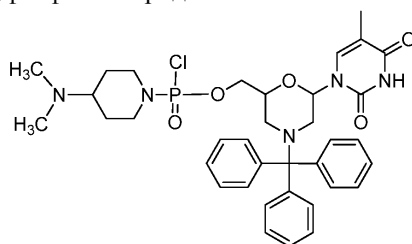
К раствору фосфодихлоридата (9) в дихлорметане по каплям добавили раствор соединения (6) (1 экв.) в дихлорметане при температуре раствора 0°C. Через 15 мин реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение около 1 ч. По завершении реакции продукт (8) в виде белого твердого вещества собрали осаждением с добавлением гексанов с последующим фильтрованием. После высушивания в вакууме продукт хранили при температуре -20°C. Структура была подтверждена LCMS-анализом.

Пример 1. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метилфосфоридхлоридат



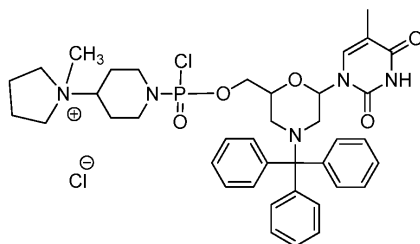
К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) дихлорметановому (DCM, ДХМ) раствору (20 мл) оксихлорида фосфора (2,12 мл, 22,7 ммоль) добавили по каплям 2,6-лутидин (4,82 мл, 41,4 ммоль), затем ДХМ-раствор (20 мл) Mo(Tr)T (2) (10,0 г, 20,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин (внутренняя температура 0-10°C), затем баню убрали и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Реакционную смесь промыли раствором лимонной кислоты (трижды по 40 мл, 10%-ный (вес./об.) водный раствор), профильтровали и упарили с образованием белой пены (9,79 г), затем использовали непосредственно для следующей процедуры.

Пример 2. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил (4-диметиламино)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



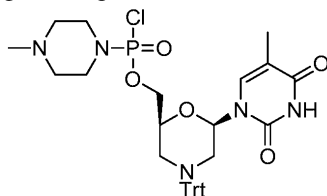
К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) ДХМ-раствору (5 мл) дихлорфосфата из примера 1 (5,00 г, 5,00 ммоль) добавили по каплям ДХМ-раствор (5 мл) пиперидина (0,61 г, 4,76 ммоль), затем баню убрали и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь непосредственно перенесли в колонку. Хроматографическая очистка [колонка с SiO₂ (40 г), элюент ДХМ/EtOH (градиент от 1:0 до 1:1)] привела к указанному в заголовке соединению (2,5 г) в виде белой пены. ESI/MS (масс-спектрометрия с электроспрей-ионизацией): рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного C₄₆H₅₅N₈O₇P 862,4, найдено m/z=863,6 (M+1).

Пример 3. Хлорид 1-(1-(хлор-((6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метокси)фосфорил)пиперидин-4-ил)-1-метилпирролидиния-1



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 2, для получения указанного в заголовке соединения (0,6 г) в виде белого твердого продукта. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного C₄₉H₆₀N₈O₇P 903,4, найдено m/z=903,7 (M+).

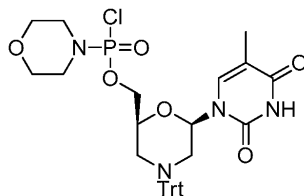
Пример 4. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-метилпиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) ДХМ-раствору (10 мл) оксихлорида фосфора (1,02 мл, 11,0 ммоль) добавили по каплям 2,6-лутидин (3,49 мл, 29,9 ммоль), затем добавили по каплям ДХМ-раствор (10 мл) метилпиперазина (1,00 г, 10,0 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Добавили ДХМ-раствор (10 мл) Mo(Tr)T (2) (4,82, 10,0 ммоль) и NMI (N-метилимидазол) (79 мкл, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч, затем непосредственно перенесли в колонку. Хроматографическая очистка [колонка с SiO₂ (80 г), элюент ДХМ/ацетон с 2% ТЕА (триэтанолламин) (градиент от 1:0 до 0:1)] привела к указанному в заголовке соединению (0,8 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-

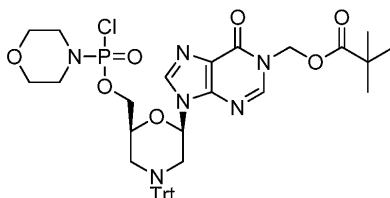
нитрофенил)пиперазинового производного $C_{43}H_{48}N_7O_8P$ 834,4, найдено $m/z=835,5$ ($M+1$).

Пример 5. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метилморфолинофосфоноклоридат



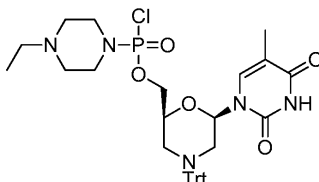
К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) раствору (10 мл) оксихлорида фосфора (19,1 мл, 205 ммоль) в ДХМ (410 мл) добавили по каплям 2,6-лутидин (54,2 мл, 465 ммоль), затем порциями $Mo(Tr)T$ (2) (90,0 г, 186 ммоль) в течение 15 мин (внутренняя температура 0-10°C) и перемешивали. Через 5 мин добавили по каплям ДХМ-раствор (205 мл) морфолина (17,9 мл, 205 ммоль) в течение 15 мин (внутренняя температура 0-8°C) и перемешивали. Спустя 15 мин добавили дополнительный ДХМ-раствор (10 мл) морфолина (0,500 мл), перемешивали в течение 5 мин, затем промыли раствором лимонной кислоты (трижды по 3000 мл, 10%-ный (вес./об.) водный раствор), высушили ($MgSO_4$), профильтровали и упарили с образованием вязкого масла, которые непосредственно перенесли в колонку. Хроматографическая очистка [колонка с SiO_2 (330 г), элюент гексаны/ $EtOAc$ (градиент от 1:0 до 0:1)] привела к указанному в заголовке соединению (78,5 г, выход 65%) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{43}H_{48}N_7O_8P$ 821,3, найдено $m/z=844,4$ ($M+Na$).

Пример 6. (9-((2R,6S)-6-(((хлор(морфолино)фосфорил)окси)метил)-4-тритилморфолин-2-ил)-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-1-ил)метилпивалат



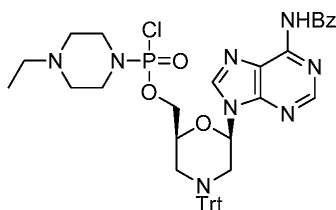
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (6,35 г, выход 79%) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{49}H_{56}N_9O_9P$ 945,4, найдено $m/z=1891,9$ ($2M+1$).

Пример 7. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-этилпиперазин-1-ил)фосфоноклоридат



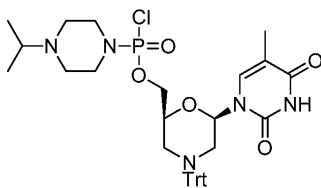
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (11,5 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{45}H_{53}N_8O_7P$ 848,4, найдено $m/z=849,7$ ($M+1$).

Пример 8. ((2S,6R)-6-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-этилпиперазин-1-ил)фосфоноклоридат



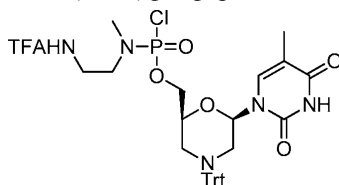
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (4,5 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{52}H_{56}N_{11}O_6P$ 961,4, найдено $m/z=962,8$ ($M+1$).

Пример 9. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фосфоноклоридат



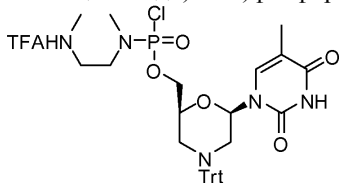
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (3,5 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{46}H_{55}N_8O_7P$ 862,4, найдено $m/z=863,7$ ($M+1$).

Пример 10. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-метил-(2-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)фосфорамидохлоридат



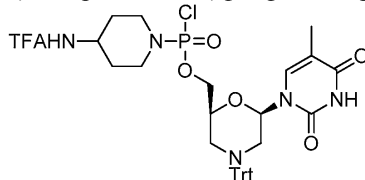
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{44}H_{48}F_3N_8O_8P$ 904,3, найдено $m/z=903,7$ ($M-1$).

Пример 11. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-метил-(2-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)фосфорамидохлоридат



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 5, для получения указанного в заголовке соединения (1,8 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{45}H_{50}F_3N_8O_8P$ 918,3, найдено $m/z=1836,6$ ($2M+$).

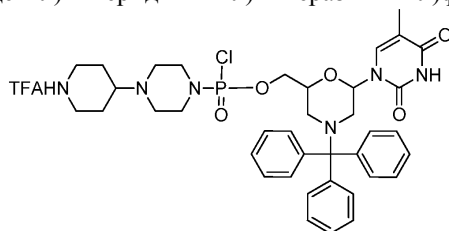
Пример 12. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(2,2,2-трифторацетиламино)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) раствору оксихлорида фосфора (17,7 мл, 190 ммоль) в ДХМ (190 мл) добавили по каплям 2,6-лутидин (101 мл, 864 ммоль), затем порциями $Mo(Tr)T$ (2) (83,5 г, 173 ммоль) в течение 15 мин (внутренняя температура 0-10°C) и перемешивали. Через 30 мин добавили по каплям пиперидин (48,9 г, ~190 ммоль) в течение 15 мин (внутренняя температура 0-8°C) и перемешивали. Спустя 1 ч добавили по каплям DIPEA (диизопропилэтиламин) (50 мл) (внутренняя температура 0-10°C) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промыли раствором лимонной кислоты (трижды по 500 мл, 10%-ный (вес./об.) водный раствор), высушили ($MgSO_4$), профильтровали и упарили до вязкого масла, которые непосредственно перенесли в колонку. Хроматографическая очистка [колонка с SiO_2 (330 г), элюент гексаны/ $EtOAc$ (градиент от 1:0 до 0:1)] привела к указанному в заголовке соединению (91,3 г, выход 70%) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{43}H_{48}N_7O_8P$ 930,9, найдено $m/z=954,4$ ($M+Na$).

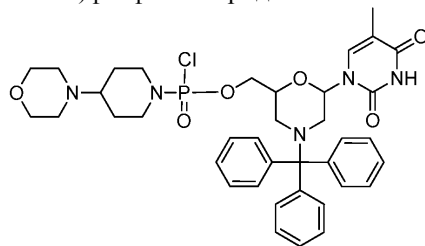
Примеры 13-37 были получены соответственно описанной выше методике А.

Пример 13. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(1-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-1-ил)пиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



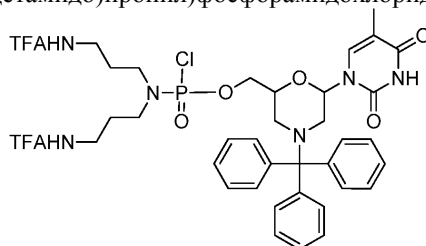
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г, выход 23%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{51}H_{58}F_3N_8O_8P$ 998,41, найдено $m/z=997,5$ (M-1).

Пример 14. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фосфоноклоридат



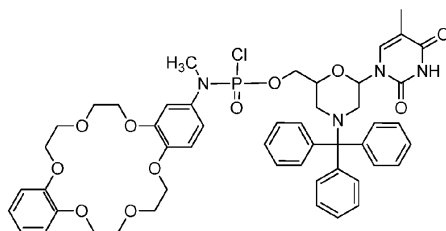
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г, выход 84%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{48}H_{57}N_8O_8P$ 904,40, найдено $m/z=903,5$ (M-1).

Пример 15. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-бис-(3-(2,2,2-трифторацетида)пропил)фосфорамидохлоридат



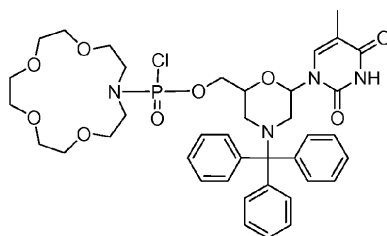
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (7,52 г). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{49}H_{54}F_6N_9O_9P$ 1057,37, найдено $m/z=1056,4$ (M-1).

Пример 16. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-метил-(6,7,9,10,17,18,20,21-октагидробензо[В,К][1,4,7,10,13,16]гексаоксациклооктадецин-2-ил)фосфорамидохлоридат



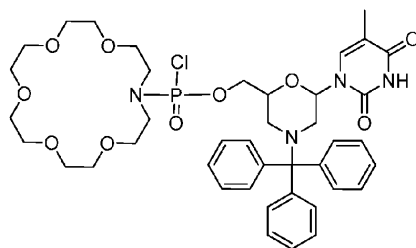
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{50}H_{56}ClN_4O_{11}P$ 952,32, найдено $m/z=951$ (M-1).

Пример 17. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-илфосфоноклоридат



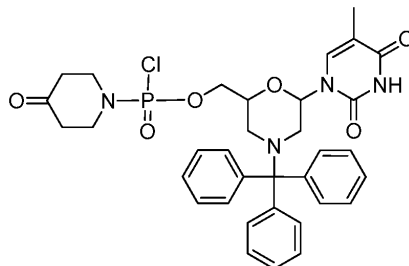
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (4,26 г, выход 25%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{49}H_{60}N_7O_{11}P$ 953,41, найдено $m/z=952,7$ (M-1).

Пример 18. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадецан-16-илфосфоноклоридат



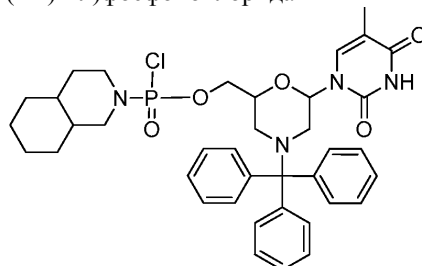
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г, выход 18%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{51}H_{64}N_7O_{12}P$ 997,44, найдено $m/z=996,5$ (M-1).

Пример 19. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триметилморфолин-2-ил)метил-(4-оксопиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



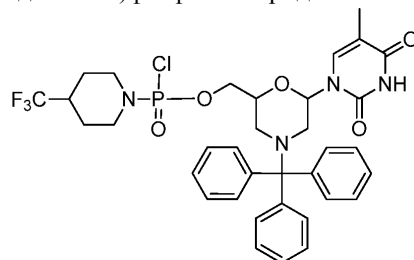
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, выход 14%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{44}H_{48}N_7O_8P$ 833,33, найдено $m/z=832,4$ (M-1).

Пример 20. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триметилморфолин-2-ил)метил-(октагидроизохинолин-2(1H)-ил)фосфонохлоридат



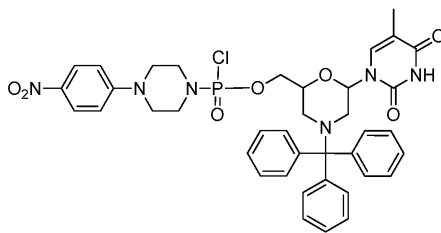
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (4,87 г, выход 32%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{48}H_{56}N_7O_7P$ 873,40, найдено $m/z=872,7$ (M-1).

Пример 21. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триметилморфолин-2-ил)метил-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



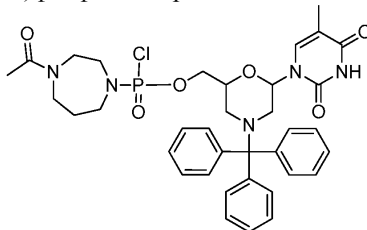
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г, выход 42%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{45}H_{49}F_3N_7O_7P$ 887,34, найдено $m/z=886,6$ (M-1).

Пример 22. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триметилморфолин-2-ил)метил-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



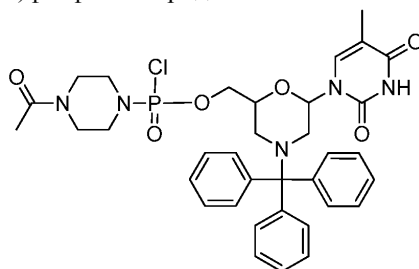
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (2,27 г, выход 24%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{49}H_{52}N_9O_9P$ 941,36, найдено $m/z=940,7$ (M-1).

Пример 23. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)фосфонохлоридат



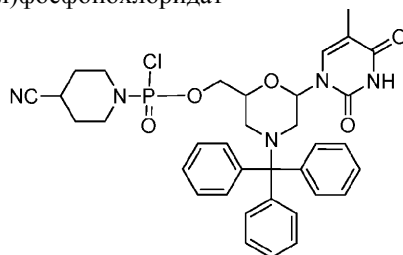
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (6,08 г, выход 20%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил) пиперазинового производного $C_{46}H_{53}N_8O_8P$ 876,37, найдено $m/z=875,9$ (M-1).

Пример 24. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



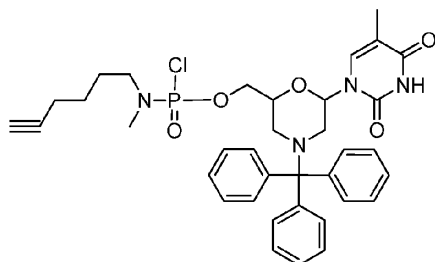
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г, выход 20%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил) пиперазинового производного $C_{45}H_{51}N_8O_8P$ 862,36, найдено $m/z=861,7$ (M-1).

Пример 25. (6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-(4-цианопиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



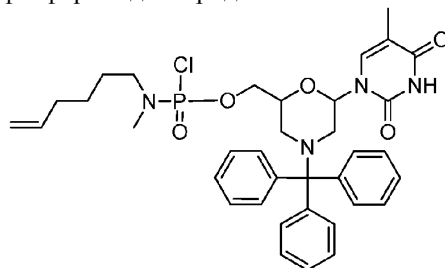
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,84 г, выход 25%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{45}H_{49}N_8O_7P$ 844,35, найдено $m/z=843,6$ (M-1).

Пример 26. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-гекс-5-ин-1-ил-(метил)фосфорамидохлоридат



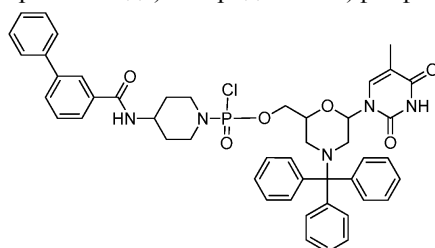
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{36}H_{40}ClN_4O_5P$ 674,24, найдено $m/z=673$ (M-1).

Пример 27. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-гекс-5-ен-1-ил-(метил)фосфорамидохлоридат



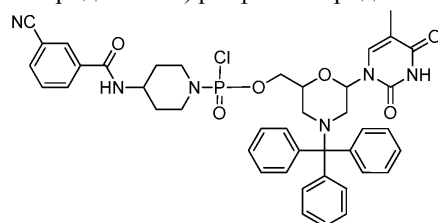
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{36}H_{42}ClN_4O_5P$ 676,26, найдено $m/z=675$ (M-1).

Пример 28. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-([1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



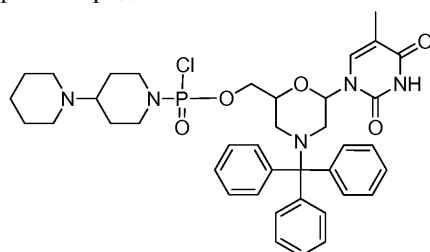
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (2,78 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{47}H_{47}ClN_5O_6P$ 843,30, найдено $m/z=842$ (M-1).

Пример 29. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(3-цианобензамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



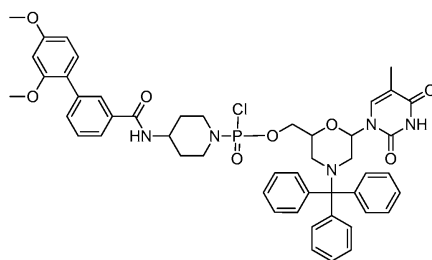
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (4,89 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{42}H_{42}ClN_6O_6P$ 792,26, найдено $m/z=193$ (M-1).

Пример 30. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-[1,4'-бипиперидин]-1'-илфосфонохлоридат



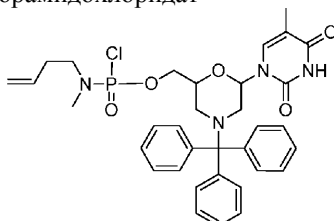
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{39}H_{47}ClN_5O_5P$ 731,30, найдено $m/z=730$ (M-1).

Пример 31. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(2,4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



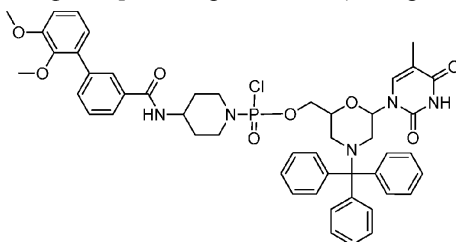
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,34 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{49}H_{51}ClN_5O_8P$ 903,32, найдено $m/z=902(M-1)$.

Пример 32. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-бут-3-ен-1-ил-(метил)фосфорамидохлоридат



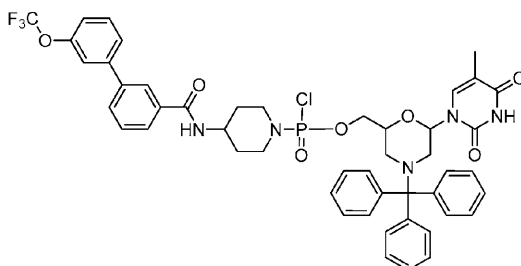
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{34}H_{38}ClN_4O_5P$ 648,23, найдено $m/z=671(M+Na)$.

Пример 33. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(2',3'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



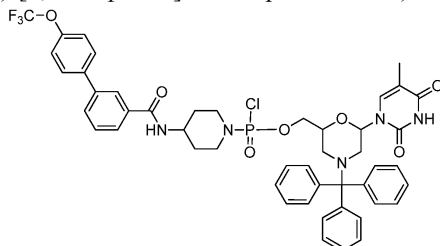
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{49}H_{51}ClN_5O_8P$ 903,32, найдено $m/z=902(M-1)$.

Пример 34. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



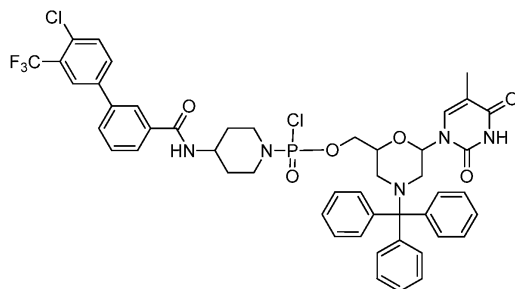
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{48}H_{46}ClF_3N_5O_7P$ 927,28, найдено $m/z=926(M-1)$.

Пример 35. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



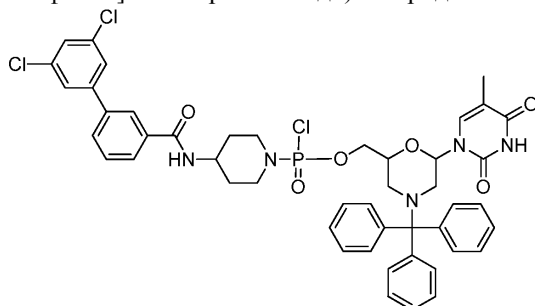
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,51 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{48}H_{46}ClF_3N_5O_7P$ 927,28, найдено $m/z=926$ (M-1).

Пример 36. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(4'-хлор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{48}H_{45}Cl_2F_3N_5O_6P$ 945,24, найдено $m/z=944$ (M-1).

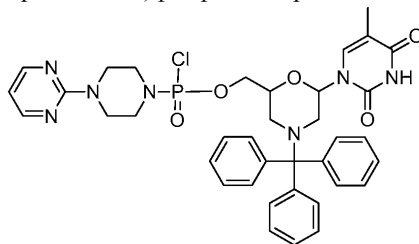
Пример 37. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридат



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{47}H_{45}Cl_3N_5O_6P$ 911,22, найдено $m/z=910$ (M-1).

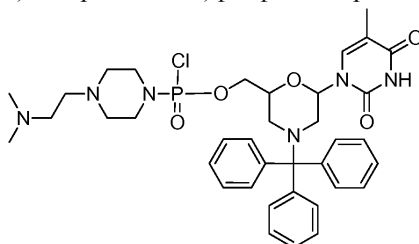
Примеры 38-40 были получены с использованием описанной выше методики В.

Пример 38. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике В, с получением указанного в заголовке соединения (3,13 г, выход 24%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{47}H_{51}N_{10}O_7P$ 898,37, найдено $m/z=897,7$ (M-1).

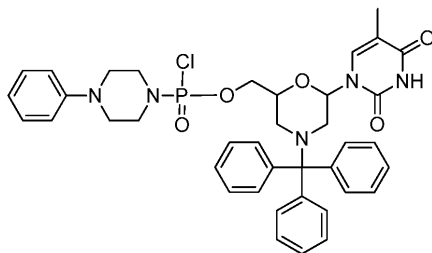
Пример 39. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-(2-диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике В, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 79%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{47}H_{58}N_9O_7P$ 891,42, найдено $m/z=890,8$ (M-1).

Пример 40. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-

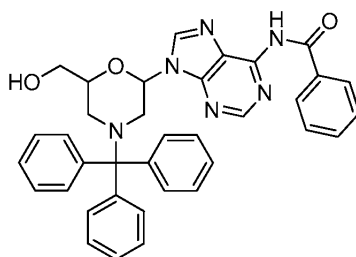
ил)метил-(4-фенилпиперазин-1-ил)фосфоноклоридат



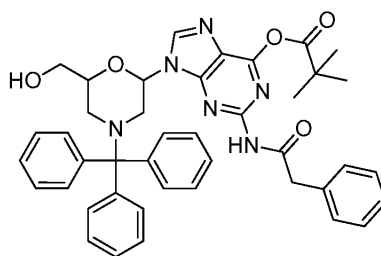
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике В, с получением указанного в заголовке соединения (0,72 г, выход 67%). ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{49}H_{53}N_8O_7P$ 896,38, найдено $m/z=895,6$ (M-1).

Активированные субъединицы вышеописанных примеров могут быть модифицированы введением нуклеосидов А, G и C, с использованием методики А и замещением надлежащих морфолиновых производных А, G и C на Mo(Tr)N. Структуры подходящих морфолино с защищенными А, G и C показаны в примерах 41-51.

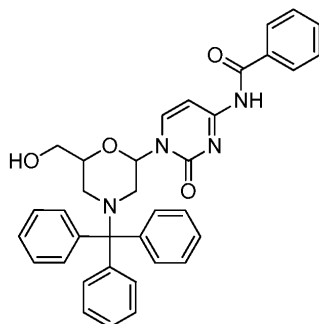
Пример 41. N-(9-(6-гидроксиметил)-4-триметилморфолин-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамид (защищенный А)



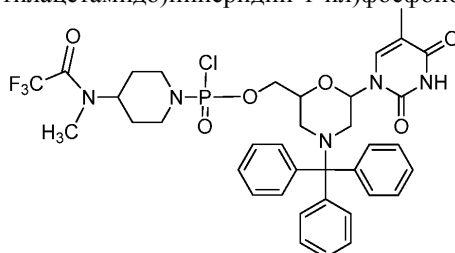
Пример 42. (9-(6-Гидроксиметил)-4-триметилморфолин-2-ил)-2-(2-фенилацетида)-9Н-пурин-6-ил)пивалат (защищенный G)



Пример 43. N-(1-(6-гидроксиметил)-4-триметилморфолин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)бензамид (защищенный С)

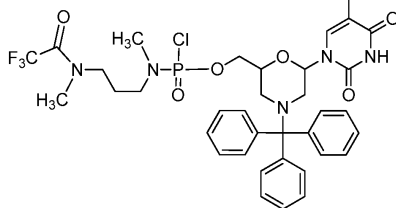


Пример 44. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-триметилморфолин-2-ил)метил-(4-(2,2,2-трифтор-N-метилацетида)пиперидин-1-ил)фосфоноклоридат

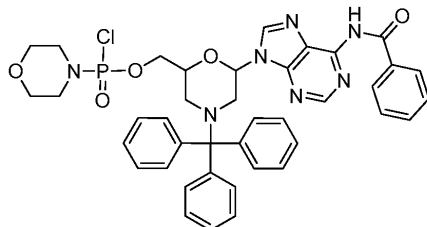


Пример 45. (6-(5-Метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-триметилморфолин-2-

ил)метил-метил-(3-(2,2,2-трифтор-N-метилацетида)пропил)фосфорамидохлоридат

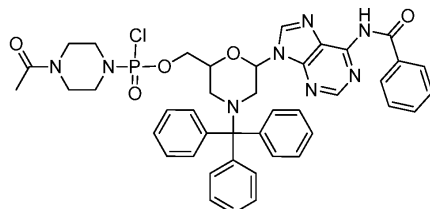


Пример 46. (6-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метилморфолинофосфонохлоридат



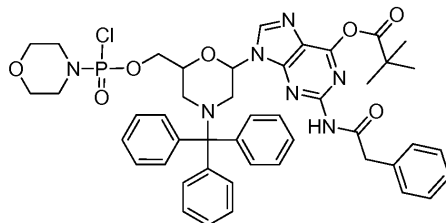
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (10,81 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{40}H_{39}ClN_7O_5P$ 763,24, найдено $m/z=762$ (M-1).

Пример 47. (6-(6-Бензамидо-9Н-пурин-9-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



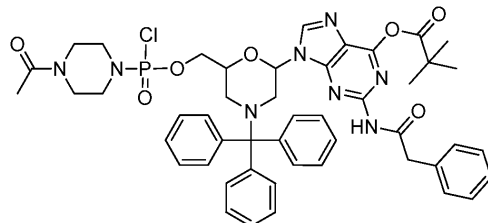
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (8,67 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{42}H_{42}ClN_8O_5P$ 804,27, найдено $m/z=803$ (M-1).

Пример 48. 9-(6-(((Хлор-(морфолино)фосфорил)окси)метил)-4-тритилморфолин-2-ил)-2-(2-фенилацетида)-9Н-пурин-6-илпивалат



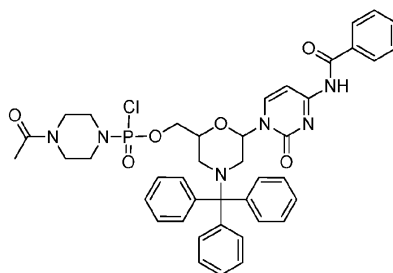
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (9,88 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{53}H_{55}ClN_7O_8P$ 983,35, найдено $m/z=985$ (M-1).

Пример 49. 9-(6-(((4-Ацетилпиперазин-1-ил)хлорфосфорил)окси)метил)-4-тритилморфолин-2-ил)-2-(2-фенилацетида)-9Н-пурин-6-илпивалат



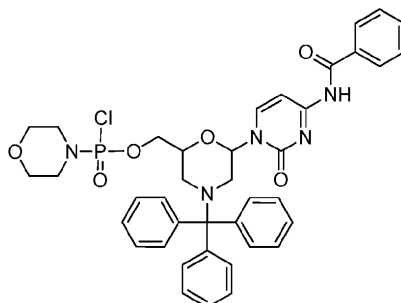
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (8,40 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{55}H_{58}ClN_8O_8P$ 1024,38, найдено $m/z=1023$ (M-1).

Пример 50. (6-(4-Бензамидо-2-оксопиримидин-1(2Н)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фосфонохлоридат



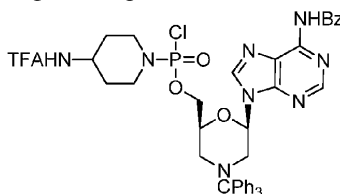
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (6,36 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{41}H_{42}ClN_6O_6P$ 780,26, найдено $m/z=779$ (M-1).

Пример 51. (6-(4-Бензамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метилморфолинофосфоноклоридат



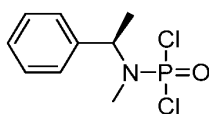
Указанное в заголовке соединение синтезировали с получением указанного в заголовке соединения (10,29 г). ESI/MS: рассчитано для $C_{39}H_{39}ClN_5O_6P$ 739,23, найдено $m/z=738$ (M-1).

Пример 52. ((2S,6R)-6-(6-бензамидо-9H-пурин-9-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-(4-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-1-ил)фосфоноклоридат



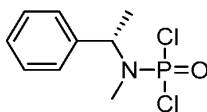
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке соединения (15,4 г, выход 66%) в виде белого твердого продукта. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{53}H_{53}F_3N_{11}O_7P$ 1043,4, найдено $m/z=1042,5$ (M-1).

Пример 53. (R)-метил-(1-фенилэтил)фосфорамиддихлорид



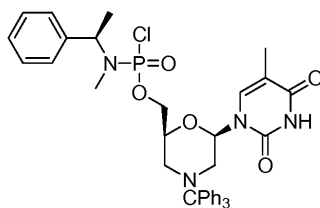
К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) раствору оксихлорида фосфора (2,83 г, 30,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавили последовательно по каплям и при перемешивании 2,6-лутидин (7,06 мл, 60,6 ммоль) и ДХМ-раствор (R)-(+)-N,α-диметилбензиламина (3,73 г, 27,6 ммоль). Через 5 мин баню убрали и реакционную смесь оставили нагреваться до температуры окружающей среды. Спустя 1 ч реакционный раствор промыли раствором лимонной кислоты (трижды по 50 мл, 10%-ный (вес./об.) водный раствор), высушили ($MgSO_4$), профильтровали через SiO_2 и упарили с получением указанного в заголовке соединения (3,80 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{19}H_{25}N_4O_4P$ 404,2, найдено $m/z=403,1$ (M-1).

Пример 54. (S)-Метил-(1-фенилэтил)фосфорамиддихлорид



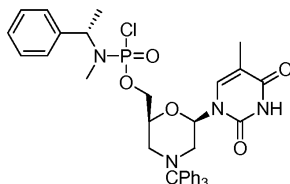
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 53, с получением указанного в заголовке соединения (3,95 г) в виде белой пены. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{19}H_{25}N_4O_4P$ 402,4, найдено $m/z=403,1$ (M-1).

Пример 55. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-третилморфолин-2-ил)метил-метил-((R)-1-фенилэтил)фосфорамидохлоридат



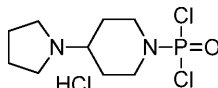
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке хлорфосфорамидата (4,46 г, выход 28%) в виде белого твердого продукта. ESI/MS: рассчитано для $C_{38}H_{40}ClN_4O_5P$ 698,2, найдено $m/z=697,3$ (М-1).

Пример 56. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триморфолин-2-ил)метил-метил-((S)-1-фенилэтил)фосфорамидохлоридат



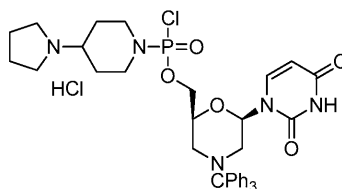
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным описанному в методике А, с получением указанного в заголовке хлорфосфорамидата (4,65 г, выход 23%) в виде белого твердого продукта. ESI/MS: рассчитано для $C_{38}H_{40}ClN_4O_5P$ 698,2, найдено $m/z=697,3$ (М-1).

Пример 57. Гидрохлорид дихлорида (4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фосфоновой кислоты



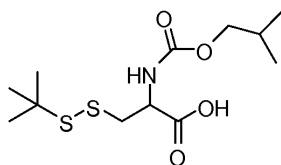
К охлаждаемому (в водяной бане со льдом) раствору оксихлорида фосфора (5,70 г, 55,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавили 2,6-лутидин (19,4 мл, 167 ммоль) и ДХМ-раствор (30 мл) 4-(1-пирролидинил)-пиперидина (8,58 г, 55,6 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Суспензию профильтровали и твердый продукт промыли избытком диэтилового эфира для получения указанного в заголовке пирролидина (17,7 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил) пиперазинового производного $C_{19}H_{30}N_5O_4P$ 423,2, найдено $m/z=422,2$ (М-1).

Пример 58. Гидрохлорид ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-триморфолин-2-ил)метил-(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фосфонохлоридата



К перемешиваемому, охлаждаемому (в водяной бане со льдом) раствору дихлорфосфорамидата из примера 57 (17,7 г, 50,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавили ДХМ-раствор (100 мл) $Mo(Tr)T$ (2) (24,5 г, 50,6 ммоль), 2,6-лутидин (17,7 мл, 152 ммоль), и 1-метилимидазол (0,401 мл, 5,06 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Баню оставили нагреваться до температуры окружающей среды, в то же время с перемешиванием суспензии. Через 6 ч суспензию вылили в диэтиловый эфир (1 л), перемешивали в течение 15 мин, профильтровали и твердый продукт промыли дополнительным эфиром для получения белого твердого вещества (45,4 г). Сырой продукт очистили хроматографией [колонка с SiO_2 (120 г), элюент ДХМ/MeOH (градиент от 1:0 до 6:4)] и объединенные фракции вылили в диэтиловый эфир (2,5 л), перемешивали в течение 15 мин, профильтровали и полученный твердый продукт промыли дополнительным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (23,1 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ESI/MS: рассчитано для 1-(4-нитрофенил)пиперазинового производного $C_{48}H_{57}N_8O_7P$ 888,4, найдено $m/z=887,6$ (М-1).

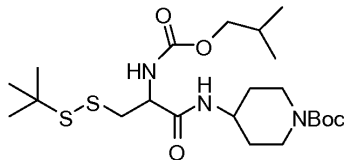
Пример 59. 3-(трет-Бутилдисульфанил)-2-(изобутоксикарбониламино)пропионовая кислота



К S-трет-бутилмеркапто-L-цистеину (10 г, 47,8 ммоль) в CH_3CN (40 мл) добавили K_2CO_3 (16,5 г, 119,5 ммоль) в H_2O (20 мл). После перемешивания в течение 15 мин медленно ввели изо-

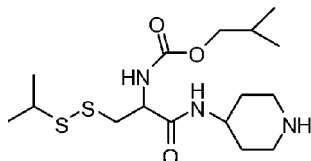
бутилхлорформиат (9,4 мл, 72 ммоль). Реакционную смесь оставили для взаимодействия в течение 3 ч. Белое твердое вещество отфильтровали через целит; фильтрат упарили для удаления CH_3CN . Остаток растворили в этилацетате (200 мл), промыли 1н. HCl (трижды по 40 мл), рассолом (однократно 40), высушили над Na_2SO_4 . Указанное в заголовке соединение получили после хроматографической очистки (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$).

Пример 60. трет-Бутил-4-(3-трет-бутилдисульфанил)-2-(изобутоксикарбониламино)пропанамидо)пиперидин-1-карбоксилат



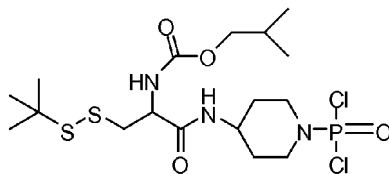
К кислоте из примера 59 (6,98 г, 22,6 ммоль) в диметилформамиде (DMF, ДМФА) (50 мл) добавили НАТУ [О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат] (8,58 г, 22,6 ммоль). Спустя 30 мин к смеси добавили основание Хюнига (4,71 мл, 27,1 ммоль) и 1-Бос-4-аминопиперидин (5,43 г, 27,1 ммоль). Перемешивание реакционной смеси продолжали при комнатной температуре (RT) в течение дополнительных 3 ч. ДМФА удалили в глубоком вакууме, сырой остаток растворили в этилацетате (EtAc) (300 мл), промыли водой (H_2O) (трижды по 50 мл). Указанное в заголовке соединение получили после очистки в системе флеш-хроматографии (ISCO) (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$).

Пример 61. Изобутил-3-(изопропилдисульфанил)-1-оксо-1-(пиперидин-4-иламино)пропан-2-илкарбамат



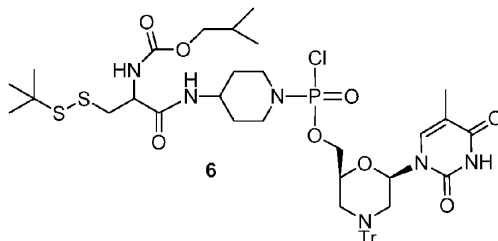
К соединению из примера 60 (7,085 г, 18,12 ммоль) добавили 30 мл 4М HCl /диоксана. Реакция завершилась после 2 ч при комнатной температуре. Указанное в заголовке соединение использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 62. Изобутил-3-(трет-бутилдисульфанил)-1-(1-дихлорфосфорил)пиперидин-4-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат



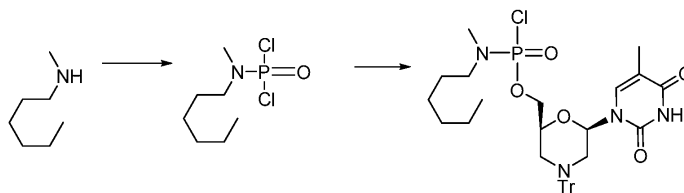
К соединению из примера 61 (7,746 г, 18,12 ммоль) в ДХМ (200 мл) при температуре -78°C медленно добавили POCl_3 (1,69 мл, 18,12 ммоль) в атмосфере аргона (Ar), с последующим добавлением Et_3N (7,58 мл, 54,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (RT) в течение 5 ч, упарили для удаления избыточного основания и растворителя. Указанное в заголовке соединение получили в виде белого твердого вещества после ISCO-очистки (50% этилацетат/гексан).

Пример 63. Изобутил-3-(трет-бутилдисульфанил)-1-(1-хлор(((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метокси)фосфорил)пиперидин-4-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат



К 1-((2S,6R)-6-(гидроксиметил)-4-тритилморфолин-2-ил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H))-диону (moT(Tr)) (5,576 г, 10,98 ммоль) в ДХМ (100 мл) при температуре 0°C добавили лутидин (1,92 мл, 16,47 ммоль) и DMAP (диметиламинопиридин) (669, мг, 5,5 ммоль), с последующим добавлением соединения из примера 62 (6,13 г, 12,08 ммоль). Реакционную смесь оставили с перемешиванием при комнатной температуре (RT) в течение 18 ч. Указанное в заголовке соединение получили после ISCO-очистки (50% этилацетат/гексан).

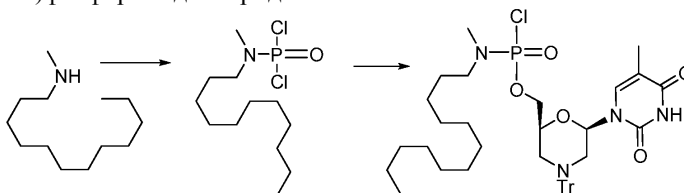
Пример 64. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-гексил-(метил)фосфорамидохлоридат



Раствор N-гидроксиметиламина (4,85 мл, 32 ммоль) в ДХМ (80 мл) охладили до температуры -78°C под азотом (N_2). Медленно добавили раствор фосфорилхлорида (2,98 мл, 32 ммоль) в ДХМ (10 мл), затем раствор Et_3N (4,46 мл, 32 ммоль) в ДХМ (10 мл). Перемешивание продолжали, в то же время обеспечивая нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, в течение ночи. Целевой фосфорамидодихлорид получили в виде прозрачного масла после ISCO-очистки (20% этилацетат/гексан).

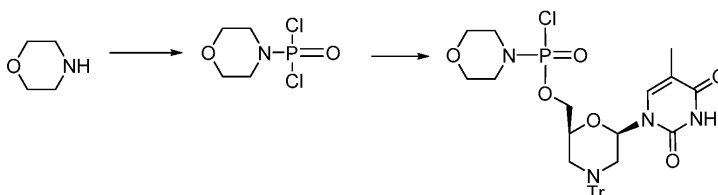
К моТ(Tr) (2) (5,10 г, 10,54 ммоль) в ДХМ (100 мл) при температуре 0°C добавили лутидин (3,68 мл, 31,6 ммоль) и DMAP (642 мг, 5,27 ммоль), с последующим добавлением фосфорамидодихлорида (4,89 г, 21,08 ммоль). Реакционную смесь оставили с перемешиванием при комнатной температуре (RT) в течение 18 ч. Указанное в заголовке соединение получили после ISCO-очистки (50% этилацетат/гексан).

Пример 65. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-додецил-(метил)фосфорамидохлоридат



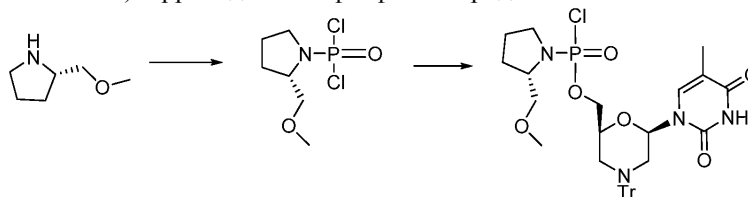
Указанное в заголовке соединение получили соответственно общим методикам, описанным в примерах 53 и 55.

Пример 66. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метилморфолинофосфонохлоридат



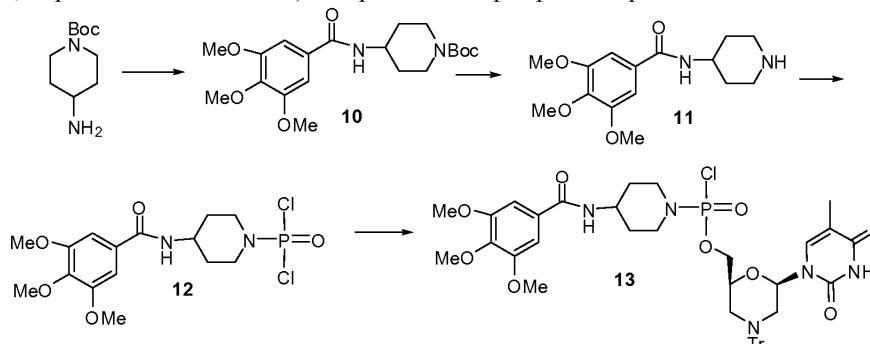
Указанное в заголовке соединение получили соответственно общим методикам, описанным в примерах 53 и 55.

Пример 67. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-(S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-илфосфонохлоридат



Указанное в заголовке соединение получили соответственно общим методикам, описанным в примерах 53 и 55.

Пример 68. ((2S,6R)-6-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-тритилморфолин-2-ил)метил-4-(3,4,5-триметоксибензамидо)пиперидин-1-илфосфонохлоридат



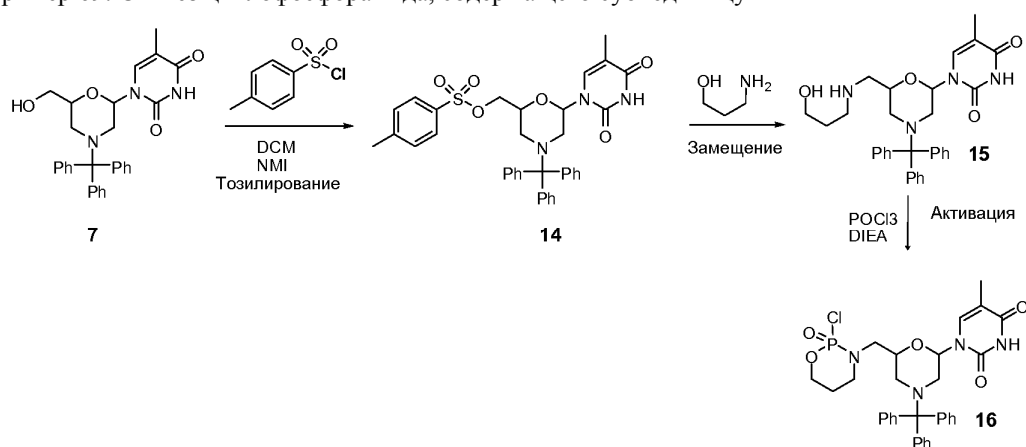
К 1-Вос-4-пиперидину (1 г, 5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили основание Хюнига (1,74 мл, 10 ммоль), с последующим добавлением 3,4,5-триметоксибензоилхлорида (1,38 г, 6 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре (RT) в течение 3 ч, упарили для удаления растворителя и избыточного основания. Остаток растворили в этилацетате (EtAc) (100 мл), промыли 0,05н. HCl (трижды по 15 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (дважды по 15 мл), высушили над Na_2SO_4 . Продукт (10) получили после ISCO-очистки (5% MeOH/ДХМ).

К продукту 10 добавили 15 мл 4н. HCl/диоксана, реакцию прекратили после 4 ч. Продукт (11) получили в виде белого твердого вещества.

Раствор продукта (11) (1,23 г, 4,18 ммоль) в ДХМ (20 мл) охладили до температуры -78°C под азотом (N_2). Медленно добавили раствор фосфорилхлорида (0,39 мл, 4,18 ммоль) в ДХМ (2 мл), затем раствор Et_3N (0,583 мл, 4,18 ммоль) в ДХМ (2 мл). Перемешивание продолжали, в то же время обеспечивая нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, в течение ночи. Целевой продукт (12) получили после ISCO-очистки (50% этилацетат/гексан).

К moT(Tr) (1,933 г, 4,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при температуре 0°C добавили лутидин (0,93 мл, 8 ммоль) и DMAP (49 мг, 0,4 ммоль), с последующим добавлением продукта (12) (1,647 г, 4 ммоль). Реакционную смесь оставили с перемешиванием при комнатной температуре (RT) в течение 18 ч. Целевой продукт (13) получили после ISCO-очистки (50% этилацетат/гексан).

Пример 69. Синтез циклофосфорамиды, содержащего субъединицу



moT-Субъединицу (7) (25 г) суспендировали в ДХМ (175 мл) и добавили NMI (N-метилимидазол, 5,94 г, 1,4 экв.) до получения прозрачного раствора. К реакционной смеси добавили тозилхлорид и протекание реакции отслеживали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC, ТСХ) до ее завершения (около 2 ч). Водную обработку выполняли промыванием 0,5М лимоннокислым буфером (pH 5), затем рассолом. Органический слой отделили и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили с помощью роторного испарителя для получения сырого продукта (14), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

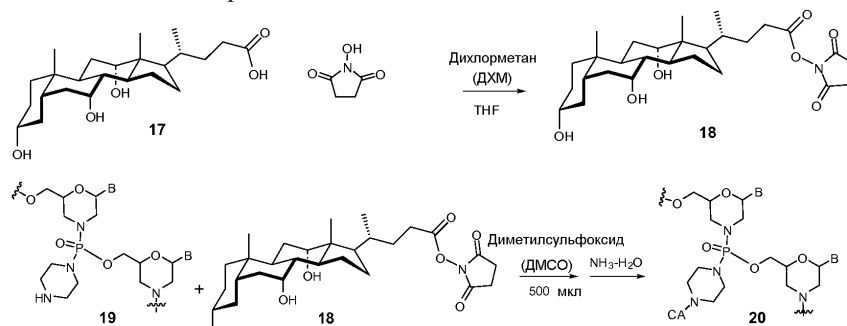
moT-Тозилат (14) смешали с пропаноламином (1 г/10 мл). Затем реакционную смесь поместили в термостат с температурой 45°C на ночь, затем разбавили дихлорметаном (ДХМ) (10 мл). Водную обработку проводили промыванием 0,5М лимонно-кислым буфером (pH 5), затем рассолом. Органический слой отделили и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили с помощью роторного испарителя для получения сырого продукта (15). Сырой продукт был проанализирован с использованием NMR (ядерного магнитного резонанса, ЯМР) и HPLC (высокоэффективной жидкостной хроматографии, ВЭЖХ) и был определен как готовый для следующей стадии без дополнительной очистки.

Сырой продукт (15) растворили в ДХМ (2,5 мл ДХМ/г, 1 экв.) и смешали с DIEA (N,N-диизопропилэтиламин) (3 экв.). Этот раствор охладили смесью "сухой лед-ацетон" и по каплям добавили POCl_3 (1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водную обработку проводили промыванием 0,5М лимоннокислым буфером (pH 5), затем рассолом. Органический слой отделили и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили с помощью роторного испарителя для получения сырого продукта в виде желтоватого твердого вещества. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (отношение "сырой продукт/кремнезем" = от 1 до 5, градиент от ДХМ до 50% этилацетат/ДХМ), фракции объединили согласно ТСХ-анализу. Растворитель удалили для получения желательного продукта (16) в виде смеси диастереомеров. Очищенный продукт анализировали с использованием HPLC (проявление NPP (паранитрофенилфосфат)) и ЯМР (^1H и ^{31}P).

Смесь диастереомеров разделили согласно следующей методике. Смесь (2,6 г) растворили в ДХМ. Этот образец поместили в колонку RediSepRf (80 г нормальной фазы, производства фирмы Teledyne Isco) и элюировали смесью от 10% этилацетат/ДХМ до 50% этилацетат/ДХМ в течение 20 мин. Фракции собрали и проанализировали с использованием ТСХ. Фракции объединили согласно результатам ТСХ-анализа и растворитель удалили с помощью роторного испарителя при комнатной температуре. Соотно-

шение диастереомеров в этих объединенных фракциях определяли с использованием ^{31}P -ЯМР и анализа с NPP-TFA (паранитрофенилфосфат-трифторуксусная кислота). При необходимости вышеуказанную процедуру повторяли, пока диастереомерное соотношение не достигало 97%.

Пример 70. Глобальная модификация холевой кислоты



В круглодонную колбу поместили холевую кислоту (17) (12 г, 29,4 ммоль), N-гидроксисукцинимид (4,0 г, 34,8 ммоль), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) (5,6 г, 29,3 ммоль) и DMAP (1 г, 8,2 ммоль). Для растворения добавили ДХМ (400 мл) и THF (тетрагидрофуран, ТГФ) (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавили воду (400 мл), органический слой отделили и промыли водой (дважды по 400 мл), затем насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл) и рассолом (300 мл). Затем органический слой высушили над Na_2SO_4 . Растворитель удалили в ротационном испарителе для получения белого твердого вещества. Сырой продукт (18) растворили в хлороформе (100 мл) и осадили выливанием в гептан (1000 мл). Твердый продукт отделили фильтрованием, проанализировали с использованием HPLC и ЯМР и использовали без дополнительной очистки.

Соединение 19 (20 мг, 2,8 мкмоль) отвесили в пробирку (4 мл) и растворили в диметилсульфоксиде (ДМСО) (500 мкл). К реакционной смеси добавили активированный сложный эфир (18) холевой кислоты (13 мг, 25 мкмоль) согласно соотношению двух эквивалентов активного сложного эфира на сайт модификации, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Протекание реакции определяли с помощью MALDI (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) и HPLC (колонки C-18 или SAX).

После завершения реакции (что определялось по исчезновению соединения 19) к реакционной смеси добавили 1 мл концентрированного раствора аммиака, как только реакция закончилась. Затем реакционную пробирку поместили в термостат (температура 45°C) в течение ночи (18 ч), затем охладили до комнатной температуры и разбавили 1%-ным раствором аммиака в воде (10 мл). Этот образец поместили в колонку SPE (2 см) и пробирку прополоскали 1%-ным раствором аммиака (дважды по 2 мл). Колонку SPE промыли 1%-ным раствором аммиака в воде (трижды по 6 мл) и продукт элюировали 45%-ным раствором ацетонитрила в 1%-ном растворе аммиака в воде (6 мл). Фракции, содержащие олигомер, идентифицировали измерением УФ-оптической плотности. Продукт (20) выделили лиофилизацией. Чистоту и идентичность определяли с помощью MALDI и HPLC (колонки C-18 или SAX).

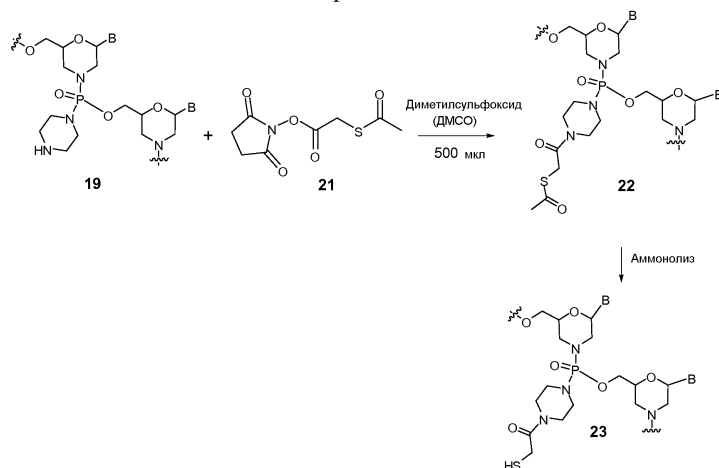
Эта же методика применима для активации дезоксихолевой кислоты и конъюгации с (19).

Пример 71. Глобальное гуанидирование.

Соединение (19) (25 мг, 2,8 мкмоль) отвесили в пробирку (6 мл). В пробирку добавили хлорид 1Н-пирозол-1-карбоксамида (15 мг, 102 мкмоль) и карбонат калия (20 мг, 0,15 ммоль). Добавили воду (500 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (около 18 ч). Завершение реакции определяли с помощью MALDI.

По завершении взаимодействия реакционную смесь разбавили 1%-ным раствором аммиака в воде (10 мл) и поместили в колонку SPE (2 см). Пробирку прополоскали 1%-ным раствором аммиака (дважды по 2 мл) и колонку SPE промыли 1%-ным раствором аммиака в воде (трижды по 6 мл). Продукт элюировали 45%-ным раствором ацетонитрила в 1%-ном растворе аммиака в воде (6 мл). Фракции, содержащие олигомер, идентифицировали измерением УФ-оптической плотности. Продукт (20) выделили лиофилизацией. Чистоту и идентичность определяли с помощью MALDI и HPLC (колонки C-18 или SAX).

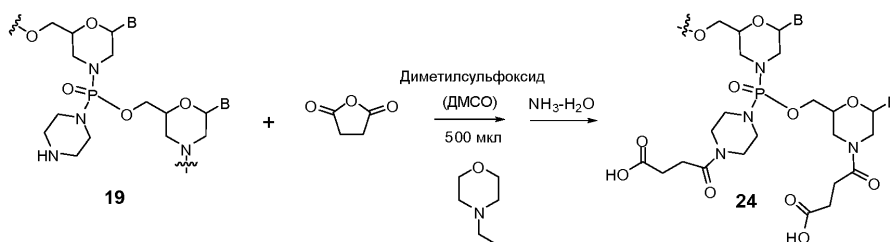
Пример 72. Глобальная тиацетильная модификация.



Соединение (19) (20 мг, 2,3 мкмоль) отвесили в пробирку (4 мл) и растворили в ДМСО (500 мкл). К реакционной смеси добавили N-сукцинимидил-3-ацетилтиоацетат (SATA) (21) (7 мг, 28 мкмоль) и оставили с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Протекание реакции отслеживали с использованием MALDI и HPLC.

По завершении взаимодействия к реакционной смеси добавили 1%-ный раствор аммиака в воде и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Этот раствор поместили в колонку SPE (2 см). Пробирку прополоскали 1%-ным раствором аммиака (дважды по 2 мл) и колонку SPE промыли 1%-ным раствором аммиака в воде (трижды по 6 мл). Продукт (23) элюировали 45%-ным раствором ацетонитрила в 1%-ном растворе аммиака в воде (6 мл). Фракции, содержащие олигомер, идентифицировали измерением УФ-оптической плотности. Продукт (20) выделили лиофилизацией. Чистоту и идентичность определяли с помощью MALDI и HPLC (колонки C-18 или SAX).

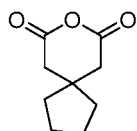
Пример 73. Глобальная модификация янтарной кислотой



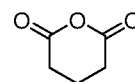
Соединение (19) (32 мг, 3,7 мкмоль) отвесили в пробирку (4 мл) и растворили в ДМСО (500 мкл). К реакционной смеси добавили N-этилморфолин (12 мг, 100 мкмоль) и янтарный ангидрид (10 мг, 100 мкмоль) и оставили с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Протекание реакции отслеживали с использованием MALDI и HPLC.

По завершении взаимодействия к реакционной смеси добавили 1%-ный раствор аммиака в воде и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Этот раствор поместили в колонку SPE (2 см). Пробирку прополоскали 1%-ным раствором аммиака (дважды по 2 мл) и колонку SPE промыли 1%-ным раствором аммиака в воде (трижды по 6 мл). Продукт (24) элюировали 45%-ным раствором ацетонитрила в 1%-ном растворе аммиака в воде (6 мл). Фракции, содержащие олигомер, идентифицировали измерением УФ-оптической плотности. Продукт (20) выделили лиофилизацией. Чистоту и идентичность определяли с помощью MALDI и HPLC (колонки C-18 или SAX).

Вышеуказанная методика применима также для модификации соединения (19) глутаровой кислотой (глутаровым ангидридом) и тетраметиленглутаровой кислотой (тетраметиленглутаровым ангидридом).



Тетраметиленглутаровый ангидрид



Глутаровый ангидрид

Пример 74. Получение аналога олигонуклеотида, включающего модифицированную концевую группу.

К раствору 25-мерного фосфordiамидатного морфолинового олигомера (РМО), содержащего свободный 3'-конец (27,7 мг, 3,226 мкмоль) в ДМСО (300 мкл), добавили фарнезилбромид (1,75 мкл, 6,452 мкмоль) и диизопропилэтиламин (2,24 мкл, 12,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при ком-

натной температуре в течение 5 ч. Необработанную реакционную смесь разбавили 10 мл 1%-ного водного NH_4OH и затем поместили в колонку Amberchrome CG300M на 2 мл. Затем колонку промыли водой в количестве 3 объемов колонки и продукт элюировали 6 мл смеси 1:1 ацетонитрила и воды (об./об.). Затем раствор лиофилизировали для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 75. Получение морфолиновых олигомеров.

Получение тритилированного пиперазинофенилкарбамата 1b (см. фиг. 1): к охлажденной суспензии соединения 1a в дихлорметане (6 мл/г (11)) добавили раствор карбоната калия (3,2 экв.) в воде (4 мл/г карбоната калия). К этой двухфазной смеси медленно добавили раствор фенилхлорформиата (1,03 экв.) в дихлорметане (2 г/г фенилхлорформиата). Реакционную смесь нагрели до температуры 20°C. По завершении реакции (1-2 ч) разделили слои. Органический слой промыли водой и высушили над безводным карбонатом калия. Продукт 1b выделили кристаллизацией из ацетонитрила. Выход = 80%.

Получение спиртового производного карбамата 1c: гидрид натрия (1,2 экв.) суспендировали в 1-метил-2-пирролидиноне (32 мл/г гидрида натрия). К этой суспензии добавили триэтиленгликоль (10,0 экв.) и соединение 1b (1,0 экв.). Полученную суспензию нагрели до температуры 95°C. По завершении реакции (1-2 ч) смесь охладили до температуры 20°C. К этой смеси добавили смесь 30% дихлорметана/метил-трет-бутилового простого эфира (об./об.) и воды. Содержащий продукт органический слой промыли последовательно водным раствором NaOH, водным раствором янтарной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Продукт 1c выделили кристаллизацией из смеси дихлорметан/метил-трет-бутиловый простой эфир/гептан. Выход = 90%.

Получение хвост-кислоты 1d: к раствору соединения 1c в тетрагидрофуране (7 мл/г (36)) добавили янтарный ангидрид (2,0 экв.) и DMAP (0,5 экв.). Смесь нагрели до температуры 50°C. По завершении реакции (5 ч) смесь охладили до температуры 20°C и скорректировали значение pH до 8,5 добавлением водного раствора NaHCO_3 . Добавили метил-трет-бутиловый простой эфир и продукт экстрагировали в водный слой. Добавили дихлорметан и величину pH смеси довели до pH 3 добавлением водного раствора лимонной кислоты. Содержащий продукт органический слой промыли смесью цитратного буфера с pH 3 и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Этот раствор соединения 1d в дихлорметане использовали без выделения в получении соединения 1e.

Получение соединения 1e: к раствору соединения 1d добавили имид N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (HONB) (1,02 экв.), 4-диметиламинопиридин (DMAP) (0,34 экв.) и затем гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC) (1,1 экв.). Смесь нагрели до температуры 55°C. По завершении реакции (4-5 ч) смесь охладили до температуры 20°C и промыли последовательно 1:1-смесью 0,2М лимонной кислоты/рассола и рассолом. Раствор в дихлорметане подвергли обмену растворителя на ацетон и затем на N,N-диметилформамид, продукт выделили осаждением из смеси ацетон/N,N-диметилформамид в насыщенном водном растворе хлорида натрия. Сырой продукт повторно суспендировали несколько раз в воде для удаления остаточного N,N-диметилформамида и солей. Выход = 70% продукта 1e из соединения 1c. Иммунизацию активированного "хвоста" ("Tail") на смоле с дисульфидной фиксирующей связкой выполняли в N-метилпирролидиноне (NMP) по методике, применяемой для введения субъединиц во время твердофазного синтеза.

Получение твердого носителя для синтеза морфолиновых олигомеров (см. фиг. 2): эту процедуру выполняли в силанизированном пептидном реакторе с рубашкой (сделанном по заказу фирмой Chem-Glass, Нью-Джерси, США) с крупнопористой (40-60 мкм) стеклянной фриттой, верхней мешалкой и трехходовым тефлоновым краном, чтобы обеспечить пробурливание азота (N_2) через фритту или вакуумное отсасывание. Регулирование температуры в реакционном резервуаре проводили с помощью циркуляционной водяной бани.

Стадии обработки смолой/промыывания в нижеследующей методике состоят из двух базовых операций: флюидизации смолы и выведения растворителя/раствора. Для флюидизации смолы кран позиционировали для возможности протекания потока N_2 через фритту, и в реактор добавляли заданный для обработки смолы промывной состав и обеспечивали возможность пропитывания и полного смачивания смолы. Затем начинали перемешивание и суспензию смолы перемешивали в течение заданного периода времени. Для выведения растворителя/раствора перемешивание и барботирование N_2 прекращали и включали вакуумный насос, затем кран поворачивали в положение для выведения промывного состава для обработки смолы в отходы. Все объемы промывного состава для обработки смолы составляли 15 мл/г смолы, если не оговорено иное.

К аминотетилированной полистирольной смоле (100-200 меш; ~1,0 ммоль/г замещения N_2 ; 75 г, 1 экв., фирма Polymer Labs, Великобритания, партия № 1464-X799) в силанизированном пептидном реакторе с рубашкой добавили 1-метил-2-пирролидинон (NMP; 20 мл/г смолы), и смолу оставили для набухания при перемешивании в течение 1-2 ч. После удаления растворителя для набухания смолу промыли дихлорметаном (дважды по 1-2 мин), 5%-ным диизопропилэтиламино в смеси 25% изопропанол/дихлорметан (дважды по 3-4 мин) и дихлорметаном (дважды по 1-2 мин). После удаления конечной промывной смеси смолу флюидизировали с раствором дисульфидного анкерного реагента 2a в 1-метил-2-пирролидиноне (0,17М; 15 мл/г смолы, ~2,5 экв.), смесь смолы и реагента нагревали при температуре

45°C в течение 60 ч. По завершении реакции нагревание прекращали, анкерный раствор удаляли и смолу промывали 1-метил-2-пирролидином (четырежды по 3-4 мин) и дихлорметаном (шесть раз по 1-2 мин). Смолу обрабатывали раствором 10% (об./об.) диэтилкарбоната в дихлорметане (16 мл/г; дважды по 5-6 мин), затем промывали дихлорметаном (шесть раз по 1-2 мин). Смолу 2b высушивали в токе азота (N_2) в течение 1-3 ч и затем в вакууме до постоянного веса ($\pm 2\%$). Выход: 110-150% от исходного веса смолы.

Определение нагрузки аминотилполистирол-дисульфидной смолы: нагрузку смолы (число потенциально доступных реакционных центров) определяют спектрометрическим анализом по числу трифенилметильных (триметильных) групп на 1 г смолы.

Высушенную смолу известного веса (25 ± 3 мг) переносят в силинизированную мерную колбу емкостью 25 мл и добавляют ~ 5 мл 2%-ного (об./об.) раствора трифторуксусной кислоты в дихлорметане. Содержимое перемешивают осторожным взбалтыванием вращательными движениями и затем оставляют стоять в течение 30 мин. Объем доводят до 25 мл добавлением дополнительного 2%-ного (об./об.) раствора трифторуксусной кислоты в дихлорметане и содержимое тщательно перемешивают. С использованием пипетки прямого вытеснения аликвоту триметилсодержащего раствора (500 мкл) переносят в мерную колбу емкостью 10 мл и объем доводят до 10 мл добавлением метансульфоновой кислоты.

Содержание триметил-катионов в конечном растворе измеряют по УФ-поглощению на длине волны 431,7 нм, нагрузку смолы рассчитывают по содержанию триметильных групп на 1 г смолы (мкмоль/г) с использованием подходящих объемов, разбавлений, коэффициента экстинкции (s : $41 \text{ мкмоль}^{-1} \text{ см}^{-1}$) и веса смолы. Анализ выполняют в трипликатах и рассчитывают среднее значение нагрузки.

Процедура нагрузки смолы в этом примере будет давать смолу с нагрузкой приблизительно 500 мкмоль/г. Нагрузка на уровне 300-400 мкмоль/г была получена, если стадию введения дисульфидного анкера выполняли в течение 24 ч при комнатной температуре.

"Хвост"-нагрузка: с использованием таких же конфигураций и объемов, как для получения аминотилполистирол-дисульфидной смолы, в молекулу может быть введен хвост (Tail). Для стадии связывания вместо дисульфидного анкерного раствора использовали раствор соединения 1e (0,2M) в NMP, содержащем 4-этилморфолин (NEM, 0,4M). Через 2 ч при температуре 45°C смолу 2b дважды промыли 5%-ным раствором диизопропилэтиламина в смеси 25% изопропанол/дихлорметан и однократно дихлорметаном (ДХМ). К смоле добавили раствор бензойного ангидрида (0,4M) и NEM (0,4M). Через 25 мин рубашку реактора охладили до комнатной температуры и смолу промыли дважды 5%-ным раствором диизопропилэтиламина в смеси 25% изопропанол/дихлорметан и восемь раз дихлорметаном. Смолу 2с отфильтровали и высушили в глубоком вакууме. Нагрузку смолы 2с определяют как составляющую нагрузку исходной аминотилполистирол-дисульфидной смолы 2b, использованной в нагрузке хвоста.

Твердофазный синтез: морфолиновые олигомеры были получены на автоматическом пептидном синтезаторе Gilson AMS-422 в полипропиленовых реакционных колонках Gilson емкостью 2 мл (партия № 3980270). Алюминиевый блок с каналами для проточной воды разместили вокруг колонок, когда они установлены в синтезаторе. В прибор AMS-422 можно попеременно добавлять реагенты/промывные растворы, выдерживать в течение заданного времени и эвакуировать колонки с использованием вакуума.

Для олигомеров в диапазоне до около 25 субъединиц в длину предпочтительна аминотилполистирол-дисульфидная смола с нагрузкой около 500 мкмоль/г смолы. Для более крупных олигомеров предпочтительной является аминотилполистирол-дисульфидная смола с нагрузкой около 300-400 мкмоль/г смолы. Если желательна молекула с 5'-хвостом, смолу, которая нагружена хвостом, выбирают с теми же характеристиками нагрузки.

Были приготовлены следующие растворы реагентов. Раствор для детритилирования: 10%-ная (вес./об.) циануксусная кислота в 4:1 смеси дихлорметан/ацетонитрил; нейтрализационный раствор: 5% диизопропилэтиламин в 3:1 смеси дихлорметан/изопропанол; раствор для сочетания: 0,18M (или 0,24M для олигомеров, вырастающих длиннее 20 субъединиц) активированная морфолиновая субъединица с желательными основанием и типом связи и 0,4M N-этилморфолин в 1,3-диметилимидазолидиноне. Дихлорметан (DCM, ДХМ) использовали в качестве переходного промывного средства, разделяющего промывания иными растворами реагентов.

На синтезаторе с блоком, настроенным на температуру 42°C, в каждую колонку, содержащую 30 мг аминотилполистирол-дисульфидной смолы (или Tail-смолы), добавляли 2 мл 1-метил-2-пирролидинона и оставляли для выдерживания при комнатной температуре в течение 30 мин. После промывания дважды по 2 мл дихлорметаном, использовали следующие синтетические циклы:

Стадия	Объем	Доставка	Продолжительность выдерживания
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Детритилирование	1,5 мл	Сочетание	15 секунд
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Коллектор	350 мкл – 500 мкл	Шприц	40 минут
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Нейтрализация	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд
Дихлорметан	1,5 мл	Сочетание	30 секунд

Последовательности индивидуальных олигомеров были запрограммированы в синтезаторе так, что каждая колонка получает надлежащий раствор для сочетания (А, С, G, Т, I) в правильной последовательности. Когда олигомер в колонке имел завершённое введение его конечной субъединицы, колонку извлекали из блока и конечный цикл выполняли вручную с использованием раствора для сочетания, включающего 4-метокситрифенилметилхлорид (0,32M в DMI (1,3-диметил-2-имидазолидинон)), содержащего 0,89M 4-этилморфолин.

Отщепление от смолы и удаление оснований и скелетных защитных групп: после метокситритилирования смолу промывали 8 раз по 2 мл 1-метил-2-пирролидиноном. Добавляли 1 мл расщепляющего раствора, состоящего из 0,1M 1,4-дителиотреитола (DTT) и 0,73M триэтиламина в 1-метил-2-пирролидиноне, колонку закупоривали и оставляли для выдерживания при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого времени раствор сливали в пробирку Wheaton емкостью 12 мл. Смолу с сильной усадкой дважды промывали по 300 мкл расщепляющим раствором. К раствору добавляли 4,0 мл концентрированного водного раствора аммиака (сохраняемого при температуре -20°C), пробирку плотно закрывали крышкой (закручивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой) и смесь взбалтывали вращательными движениями для перемешивания раствора. Пробирку помещали в термостат при температуре 45°C на время 16-24 ч для обеспечения расщепления основания и скелетных защитных групп.

Начальное выделение олигомеров: раствор для аммонолиза в пробирке извлекали из термостата и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Раствор разбавляли 20 мл 0,28%-го водного аммиака и пропускали через колонку 2,5×10 см, содержащую смолу Масгоргер HQ (фирмы BioRad). Солевой градиент (А: 0,28% аммиак с В: 1M раствор хлорида натрия в 0,28%-ном растворе аммиака; 0-100% В за 60 мин) использовали для вымывания пика, содержащего метокситритил. Объединенные фракции объединили и подвергли дополнительной обработке в зависимости от желательного продукта.

Деметокситритилирование морфолиновых олигомеров: объединенные фракции из очистки на Масгоргер обработали 1M раствором H₃PO₄ для снижения величины pH до 2,5. После первоначального перемешивания образцы оставляли при комнатной температуре на 4 мин, в это время нейтрализовали их до величины pH 10-11 добавлением 2,8%-ного водного раствора аммиака. Продукты очищали твердофазной экстракцией (SPE).

В фриттовые колонки (хроматографические колонки BioRad Econo-Pac (732-1011)) емкостью 20 мл помещают Amberchrome CG-300M (фирмы Rohm and Haas; Филадельфия, Пенсильвания) (3 мл) и смолу промывают 3 мл в следующем порядке: 0,28% NH₄OH/80% ацетонитрила; 0,5M NaOH/20% этанола; во-

да; 50 мМ H_3PO_4 /80% ацетонитрила; вода; 0,5 NaOH/20% этанола; вода; 0,28% NH_4OH .

Раствор из стадии демеокситритилирования помещали в колонку и смолу промывали трижды 3-6 мл 0,28%-ного водного раствора аммиака. Пробирку Wheaton (12 мл) поместили в колонку и продукт элюировали двумя промываниями по 2 мл 45%-ного раствора ацетонитрила в 0,28%-ном водном растворе аммиака. Растворы заморозили в сухом льду и пробирки поместили в сублимационную камеру для получения пушистого белого порошка. Образцы растворили в воде, профильтровали через фильтр с порами 0,22 мкм (фирмы Pall Life Sciences, шприцевый фильтр Acrodisc диаметром 25 мм, с 0,2-микронной мембраной HT Tuffryn), с использованием шприца, и оптическую плотность (OD) измерили на УФ-спектрофотометре для определения OD единиц присутствующего олигомера, а также для подготовки образца для анализа. Затем поместили растворы обратно в пробирки Wheaton для лиофилизации.

Анализ морфолиновых олигомеров: для определения состава фракций при очистке, а также для подтверждения идентичности (молекулярной массы) олигомеров использовали масс-спектрометрию MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация времяпролетная масс-спектрометрия). Образцы проводили сообразно разбавлению раствором 3,5-диметокси-4-гидроксикоричной кислоты (синапиновой кислоты), 3,4,5-тригидроксиацетофенона (THAP) или α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (HCCA) в качестве матрицы.

Катионообменную (SCX) HPLC выполняли с использованием колонки Dionex ProPac SCX-10, 4×250 мм (фирмы Dionex Corporation; Саннивейл, Калифорния) с использованием 25 мМ раствора ацетата натрия с pH 5-25% ацетонитрила (буфер А) и 25 мМ раствора ацетата натрия с pH 5-25% ацетонитрила-1,5М хлорида калия (буфер В) (градиент 10-100% В в 15 мин) или 25 мМ KH_2PO_4 -25% ацетонитрила при pH 3,5 (буфер А) и 25 мМ KH_2PO_4 -25% ацетонитрила при pH= ,5 с 1,5М хлорида калия (буфер В) (градиент 0-35% В в 15 мин). Первую из названных систем применяли для положительно заряженных олигомеров, которые не имеют присоединенного пептида, тогда как последнюю использовали для пептидных конъюгатов.

Очистка морфолиновых олигомеров с помощью катионообменной хроматографии: образец растворяют в 20 мМ растворе ацетата натрия, pH 4,5 (буфер А) и вносят в колонку Source 30 с катионообменной смолой (фирмы GE Healthcare), элюируют в градиенте 0,5М хлорида натрия в 20 мМ ацетата натрия и 40% ацетонитрила, pH 4,5 (буфер В). Объединенные фракции, содержащие продукт, нейтрализуют концентрированным водным раствором аммиака и вносят в колонку Amberchrome SPE. Продукт элюируют, замораживают и лиофилизируют, как указано выше.

I. Биологическая оценка.

Пример 1. Лечение клеток, зараженных вирусом гриппа А.

Приготовили серию РМО-содержащих разнообразных модифицированных межсубъединичных связей и использовали для лечения зараженных вирусом гриппа А клеток в культуре. Все РМО и РМО-содержащие модифицированные межсубъединичные связи согласно настоящим изобретениям были рассчитаны нацеленными на сегмент М1/М2 вируса при AUG-стартовом кодоне, и имеют одну из двух последовательностей оснований. Ингибирование репликации вируса гриппа А антисмысловым нацеливанием на многочисленные сайты внутри М1/М2-сегмента описано в патентной заявке США № 12945081, которая включена здесь ссылкой во всей своей полноте. В дополнение к ингибированию трансляции нацеливанием на общий М1/М2-AUG-стартовый сайт мишенями с использованием соединений согласно изобретению также могут быть донорные сайты сплайсинга и акцепторные сайты сплайсинга.

Клеточная линия мышиноного альвеолярного макрофага (ATCC; AMJ2-C11) была заражена при 0,1 MOI вирусом H1N1 (штамм PR8), через 1 ч после инфицирования было добавлено испытуемое соединение. Клетки инкубировали при 35°C в течение ночи. Затем отобрали супернатант с вирусными частицами и инкубировали с VNAR-протеазой для высвобождения вирусной РНК. Гемагглютинин (НА) РНК количественно оценивали с использованием количественной полимеразной цепной реакции (PCR, ПЦР) в режиме реального времени (qRT-PCR). Клетки промывали, фиксировали и пермеабилizировали. Затем белки М1 и М2 были зондированы моноклональными антителами в течение 30 мин при температуре 37°C. Клетки промывали и антимышиный IgG, конъюгированный с Alexa 646, добавляли в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем М1 и М2 исследовали проточным цитометрическим анализом. Для определения уровней белков М1 и М2 процентную долю М1- или М2-положительных клеток умножали на среднюю интенсивность флуоресценции М1 или М2. Каждый образец затем был разделен для необработанного контроля, чтобы генерировать процентную долю М1 или М2 сравнительно с необработанными шифрованными контрольными образцами.

Наблюдалось снижение уровней вирусного белка М2 из клеток, обработанных разнообразными соединениями согласно изобретению. Вышеописанный метод проточного цитометрического анализа использовали для определения относительной экспрессии белка М2 после обработки при 60 микромолярном уровне. Соединения согласно изобретению ингибировали продуцирование белка М2 с переменной степенью.

Пример 2. Лечение *in vivo* зараженных вирусом гриппа А мышей.

Дополнительные эксперименты в поддержку изобретения были выполнены с использованием мы-

шей Balb/c, инфицированных штаммом PR8 гриппа А. Мыши были инфицированы при титре 3,5 TCID₅₀ интраназальной инокуляцией после того, как были обработаны за 4 ч до этого разнообразными раскрытыми здесь соединениями согласно изобретению. В некоторых экспериментах дополнительную дозу испытуемого соединения вводили через 96 ч после инфицирования. Все дозы состояли из 100 мкг испытуемого соединения в 50 мкл натрий-фосфатного буфера (PBS) и были введены интраназальным вдыванием. Ежедневно отслеживали вес животных и использовали как клиническую конечную точку для противовирусной активности лекарственного средства. На 7-й день после инфицирования животные были забиты и легкие были изъяты для определений вирусной нагрузки с использованием метода qRT-PCR, описанного в примере 1.

Определения TCID₅₀ были выполнены с использованием полулогарифмических серийных разведений легочных гомогенатов и размещением на клетках макрофагов AMJ-C12. Через 24 ч при температуре 35°C среду заменили и инкубировали в течение дополнительных 72 ч при температуре 35°C. Добавили 50 мл 0,5%-ного раствора куриных эритроцитов (RBC) в PBS и инкубировали в течение 1 ч при 4°C. Считывали картину гемагглютинации и рассчитывали TCID₅₀ с использованием метода Рида-Мюнха. Значения TCID₅₀ затем нормализовали по весу исходной ткани.

Соединения согласно изобретению, как здесь раскрытые, проявляют повышенную противовирусную активность и уменьшают потерю веса по сравнению с РМО-плюс-соединением после инфицирования H1N1. Мыши Balb/c (n=4) были инфицированы H1N1 и получали однократную дозу в 100 мкг испытуемого соединения за 4 ч до инфицирования. Мышей ежедневно взвешивали и определяли потерю веса в процентах от веса до инфицирования. Легкие были отобраны на 7 день после инфицирования и проанализированы на вирусную нагрузку по TCID₅₀. Результаты представлены как кратное повышение противовирусной активности сравнительно с "голым" РМО. Этот эксперимент показывает приблизительно 50-кратное повышение противовирусной активности двух РМО-Х соединений сравнительно с немодифицированным РМО и приблизительно 10-кратно более высокую активность по сравнению с РМО-плюс-соединением.

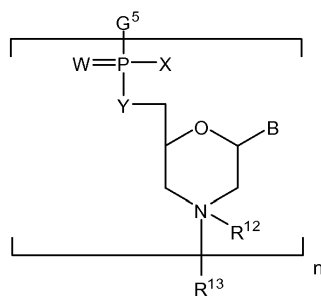
Описанные выше разнообразные варианты осуществления могут быть скомбинированы для создания дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, цитированные в этом описании, и/или перечисленные в инструкции по применению изделия, включены здесь ссылкой во всей своей полноте. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо, для реализации принципов разнообразных патентов, заявок и публикаций, для создания еще дополнительных вариантов осуществления. Эти и прочие изменения могут быть сделаны в отношении вариантов осуществления с учетом подробного вышеприведенного описания. В общем, в пунктах нижеследующей патентной формулы, использованные термины не должны толковаться как ограничивающие пункты патентной формулы конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и в пунктах патентной формулы, но должны рассматриваться как включающие все возможные варианты осуществления вместе со всем диапазоном эквивалентов, к которым такие пункты патентной формулы относятся. Соответственно этому пункты патентной формулы не ограничиваются описанием.

В то время как здесь были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, квалифицированным специалистам в этой области технологии будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. Многообразные вариации, изменения и замены теперь будут сделаны квалифицированными специалистами в этой области технологии без выхода за пределы изобретения. Должно быть понятно, что при практической реализации изобретения могут быть использованы разнообразные альтернативы вариантов осуществления описанного здесь изобретения. Предполагается, что пункты нижеследующей патентной формулы определяют область изобретения, и что тем самым охватываются методы и структуры в пределах области этих пунктов патентной формулы и их эквиваленты.

Настоящая заявка согласно Разделу 35 Кодекса законов США, §119(e), утверждает преимущество предварительной патентной заявки США № 61/561806, поданной 18 ноября 2011 г.; данная заявка включена здесь ссылкой во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)

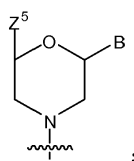


(I)

или его соль,

в которой n представляет собой целое число от 2 до 35;

G^5 представляет собой галоген, OH, C_1 - C_{30} -алкоксигруппу, $OSO_2(C_1$ - C_{12} -алкил), $OSO_2(C_6$ - C_{30} -арил), или структуру



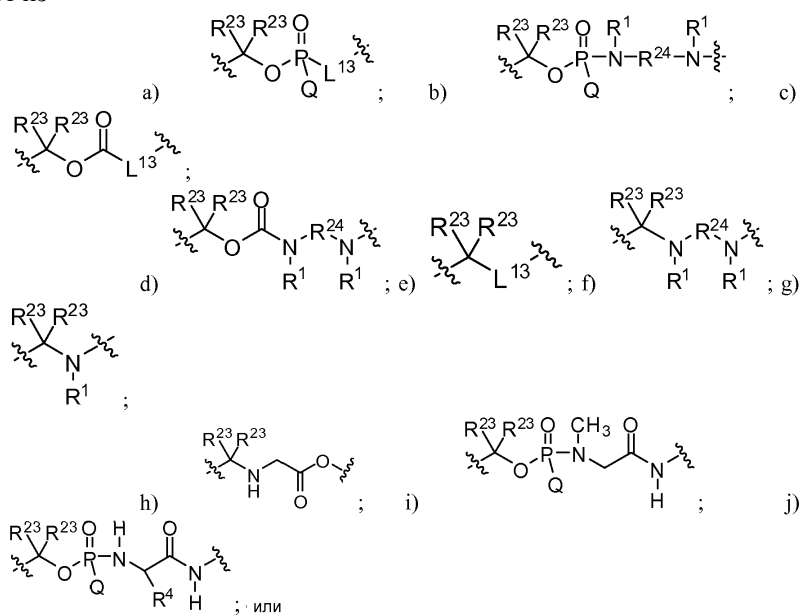
каждый остаток В представляет собой независимо выбранный фрагмент образующего пару основания,

каждый фрагмент Y представляет собой независимо O или NR^{10} ; причем, необязательно, R^{10} и X8e соединены друг с другом с образованием цикла;

каждый фрагмент W представляет собой независимо S или O;

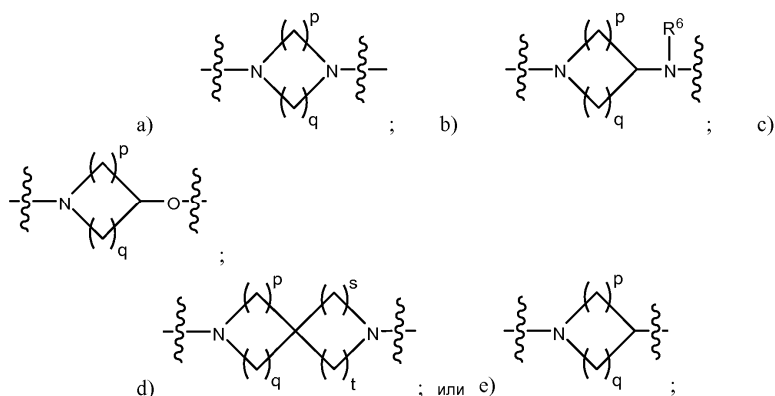
Z^5 представляет собой $-(L^{11})-(R^{15})$;

L^{11} выбирают из



k) $-C(R^{23})_2O-$;

причем L^{13} выбирают из



L^{12} представляет собой линкер, расщепляемый в биологических условиях, выбранный из

- a) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
- b) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-OC(O)O-CH_2O-$;
- c) $-C(O)-(CH=CH)-C(O)O-CH_2O-$;
- d) $-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$ или
- e) $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-алкилен})-S-S-CH_2CH_2O-$;

L^{15} представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из групп C_1-C_{12} -алкилен, C_3-C_8 -циклоалкилен, C_6-C_{30} -арилен, $-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_2-C_{30}\text{-алкокси})-C(=O)-$, $-(3-18\text{-членный гетероалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-C(=O)-$, $-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_3-C_8\text{-циклоалкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_7-C_{30}\text{-арилен})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-(C_6-C_{30}\text{-арилен})-(C_1-C_{12}\text{-алкилен})-O-C(=O)-$, $-C(=O)OR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{12} представляет собой электронную пару, при условии, что если R^{13} представляет собой C_1-C_{12} -алкил, то R^{12} представляет собой электронную пару, N-оксид или C_1-C_6 -алкил;

каждый радикал R^{10} и R^{13} независимо выбирают из атома водорода, гуанидинильной, амидинильной, гетероциклической, C_1-C_{12} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арилалкильной, C_1-C_{30} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_1-C_{12} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -ариалкилоксикарбонильной групп, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NHR^{21}$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

R^{15} независимо выбирают из гуанидинильной, амидинильной, 3-24-членного гетероцикла, C_1-C_{12} -алкильной, C_3-C_8 -циклоалкильной; C_6-C_{30} -арильной, C_7-C_{30} -арилалкильной, C_1-C_{12} -алкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилкарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилалкилкарбонильной, C_6-C_{30} -арилкарбонильной, C_7-C_{30} -арилалкилкарбонильной, C_2-C_{30} -алкилоксикарбонильной, C_3-C_8 -циклоалкилоксикарбонильной, C_7-C_{30} -арилоксикарбонильной, C_8-C_{30} -ариалкилоксикарбонильной, 3-18-членной алкоксиалкилкарбонильной групп, $-SO_2R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)(OH)_2$ или $-P(=O)(R^{22})_2$;

каждый радикал R^{21} независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкильную или 3-18-членную алкоксиалкильную группу;

каждый радикал R^{22} независимо представляет собой C_6-C_{12} -арилоксигруппу;

каждый радикал R^{23} независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил; или, необязательно, две R^{23} -группы, объединенные с образованием 3-8-членного цикла;

R^{24} представляет собой C_1-C_6 -алкилен;

Q независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8;

каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8, при условии, что по меньшей мере один X не представляет собой X1;

причем X1 представляет собой $N(CH_3)_2$;

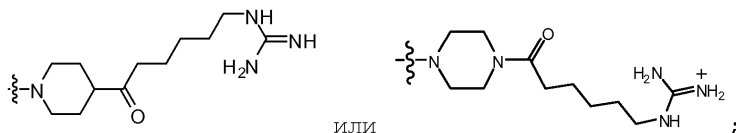
причем X2 выбирают из

- a) $-O-(C_1-C_{12})\text{-алкилен}-CO_2H$;
- b) $-O-(C_1-C_{12})\text{-алкилен-тетразолил}$;
- c) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})\text{-алкилен}-CO_2H$;
- d) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})\text{-алкилен-тетразолил}$;
- e) $-L1-CO-(C_1-C_{12})\text{-алкилен}-CO_2H$;
- f) $-L1-CO-(C_1-C_{12})\text{-алкилен-тетразолил}$;
- g) $-L1-CO-(C_1-C_{12})\text{-алкенилен}-CO_2H$;
- h) $-L1-CO-(C_1-C_{12})\text{-алкенилен-тетразолил}$;
- i) $-L1-CO-(C_6-C_{30})\text{-арилен}-CO_2H$;
- j) $-L1-CO-(C_6-C_{30})\text{-арилен-тетразолил}$;
- k) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})\text{-алкилен}-CO_2H$;

- l) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-тетразолил;
 m) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-CO₂H;
 n) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-тетразолил;
 o) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-CO₂H;
 p) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-тетразолил;
 q) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арилен-CO₂H;
 r) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арилен-тетразолил;
 s) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-CO₂H;
 t) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-тетразолил;
 u) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-CO₂H;
 v) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-тетразолил;
 причем X3 выбирают из
 a) -L1-(C₁-C₃₀)-алкил;
 b) -L1-(3-24-членный)гетероцикл;
 c) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 d) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 e) -L1-CN-NH₂;
 f) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 g) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-CN-NH₂;
 h) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 i) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-CN-NH₂;
 j) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арилен-CN-NH₂;
 k) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 l) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-CN-NH₂;
 m) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂;
 n) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арилен-CN-NH₂;
 o) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 p) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 q) -L1-N(R¹)₂;
 r) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 s) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R¹)₂;
 t) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 u) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-N(R¹)₂;
 v) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R¹)₂;
 w) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 x) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R¹)₂;
 y) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂;
 z) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 aa) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 bb) -L1-N(R²)₃;
 cc) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 dd) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R²)₃;
 ee) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 ff) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-N(R²)₃;
 gg) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R²)₃;
 hh) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 ii) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-N(R²)₃;
 j j) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃;
 kk) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 ll) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 mm) -L1-(3-24-членный)алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 nn) -L1-(C₆-C₃₀)-арилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 oo) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 pp) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 qq) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 rr) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 ss) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 tt) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл;
 uu) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(O)(R²)₂;
 vv) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(O)(R²)₂;
 ww) -L1-N(O)(R²)₂;
 xx) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(O)(R²)₂₃;

yy) -L1-арил- $N(O)(R^2)_2$;
 zz) -L1-CO-(C_1-C_{12})-алкилен- $N(O)(R^2)_2$;
 aaa) -L1-CO-(C_1-C_{12})-алкенилен- $N(O)(R^2)_{23}$;
 bbb) -L1-CO-(C_6-C_{30})-арил- $N(O)(R^2)_2$;
 ccc) -L1-CONH-(C_1-C_{12})-алкилен- $N(O)(R^2)_2$;
 ddd) -L1-CONH-(C_6-C_{30})-арил- $N(O)(R^2)_2$;
 eee) -L1-SO₂-(C_1-C_{12})-алкилен- $N(O)(R^2)_2$;
 fff) -O-(C_1-C_{12})-алкилен-NH-CN-NH₂;
 ggg) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 hhh) -L1-NH-CN-NH₂;
 iii) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 jjj) -L1-(C₆-C₃₀)-арил-NH-CN-NH₂;
 kkk) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 ll) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-NH-CN-NH₂;
 mmm) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арил-NH-CN-NH₂;
 nnn) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 ooo) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арил-NH-CN-NH₂;
 ppp) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂;
 qqq) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил-NH-CN-NH₂;

при условии, что если X1 присутствует как N(CH₃)₂ и X7 присутствует как пиперидинил, то X3 не представляет собой



причем X4 выбирают из

a) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 b) -N(R¹)-(C₆-C₃₀)-арил;
 c) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 d) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 e) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 f) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арил-(C₆-C₃₀)-арил;
 g) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 h) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арил-(C₆-C₃₀)-арил;
 i) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 j) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил-(C₆-C₃₀)-арил;
 k) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-(C₆-C₃₀)-арил;
 l) -L1-(C₆-C₃₀)-арил-(C₆-C₃₀)-арил;
 m) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)-(C₆-C₃₀)-арил;
 n) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)-CO-(C₆-C₃₀)-арил;
 o) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил;
 p) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)-CH₂-(C₆-C₃₀)-арил;
 q) -L1-(C₆-C₃₀)-арил;
 r) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арил;
 s) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил;
 t) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-P((C₆-C₃₀)-арил)₃;
 u) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-P((C₆-C₃₀)-арил)₃;
 v) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-P((C₆-C₃₀)-арил)₃;

причем X5 выбирают из

a) -O-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 b) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 c) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 d) -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-(5-14-членный)гетероарил;
 e) -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил;
 f) -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 g) -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил;
 h) -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 i) -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил;
 j) -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил;
 k) -L1-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил;
 l) -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)-(5-14-членный)гетероарил;

- m) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CO$ -(5-14-членный)гетероарил;
 n) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)SO_2$ -(5-14-членный)гетероарил;
 o) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $N(R^1)CH_2$ -(5-14-членный)гетероарил;
 p) $-L1$ -(5-14-членный)гетероарил;

причем X6 выбирают из

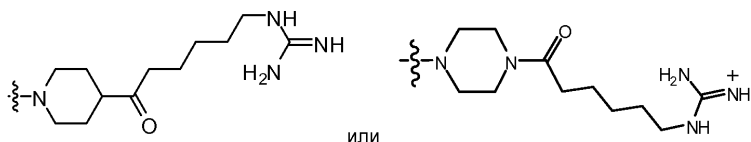
- a) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 b) $-O-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 c) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 d) $-N(R^1)-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 e) $-N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 f) $-N(R^1)-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 g) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 h) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 i) $-L1-CO-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 j) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 k) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкилен- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 l) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 m) $-L1-CO-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 n) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOH$;
 o) $-L1-SO_2-(C_6-C_{30})$ -арил- $(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 p) $-L1-CO-(OCH_2CH_2)_mOH$;
 q) $-L1-CO-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$;
 r) $-N(R^1)$ -(добензо-18-краун-6);

s) азакраун-эфир;

причем X7 выбирают из

- a) -гетероцикл;
 b) $-N(R^1)(R^3)$;
 c) $-L1$ -водород;
 d) $-L1-(C_1-C_{12})$ -алкил;
 e) $-L1-CO-(C_1-C_{30})$ -алкил;
 f) $-L1-CONH-(C_1-C_{12})$ -алкил;
 g) $-L1-CON((C_1-C_{12})\text{-алкил})-(C_1-C_{12})$ -алкил;
 h) $-L1-SO_2-(C_1-C_{12})$ -алкил;

при условии, что если X1 присутствует как $N(CH_3)_2$ и X3 присутствует как



то X7 не представляет собой пиперидинил;

причем X8 выбирают из

- a) $-L1-CA$;
 b) $-L1-dCA$;
 c) $-L1-COCH_2(R^4)$;
 d) $-L1-COCH(R^4)NHCO_2-(C_1-C_{12})$ -алкил;
 e) $-OR^5$, причем R^5 и R^{10} совместно образуют цикл;

каждый R^1 независимо представляет собой атом водорода или алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкил, или, необязательно, когда два R^2 представляют C_1-C_{12} -алкил, то два R^2 соединены с образованием 3-24-членного гетероциклического кольца;

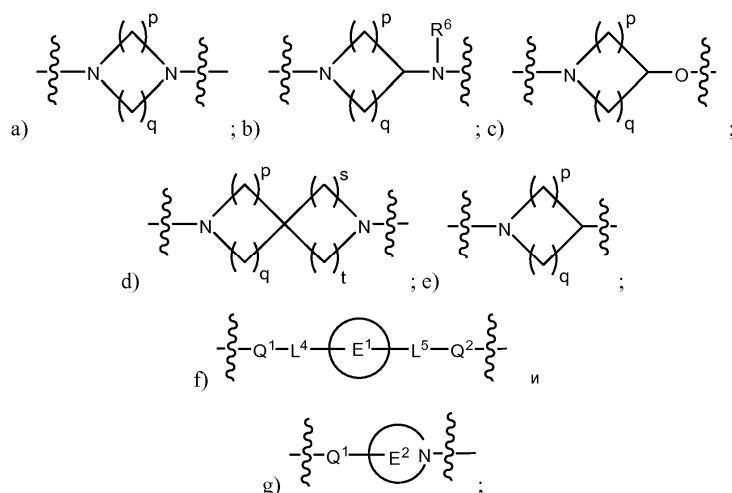
каждый R^3 независимо представляет собой C_2-C_{18} -алкил, (C_2-C_6) -алкенил;

каждый R^4 независимо представляет собой атом водорода, (C_1-C_{12}) -алкил, гидрокси (C_1-C_{12}) -алкил, сульфгидрил (C_1-C_{12}) -алкил или (C_6-C_{30}) -арил (C_1-C_{12}) -алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой C_1-C_{12} -алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_{12} -алкил;

$L1$ выбирают из



причем

каждый Q^1 и Q^2 в каждом случае выбирают из связи, -O- или -N(R⁶)-;

каждый E^1 независимо выбирают из (C₆-C₃₀)-арильной или 5-14-членной гетероарильной группы;

каждый E^2 независимо представляет собой азотсодержащую гетероарильную группу;

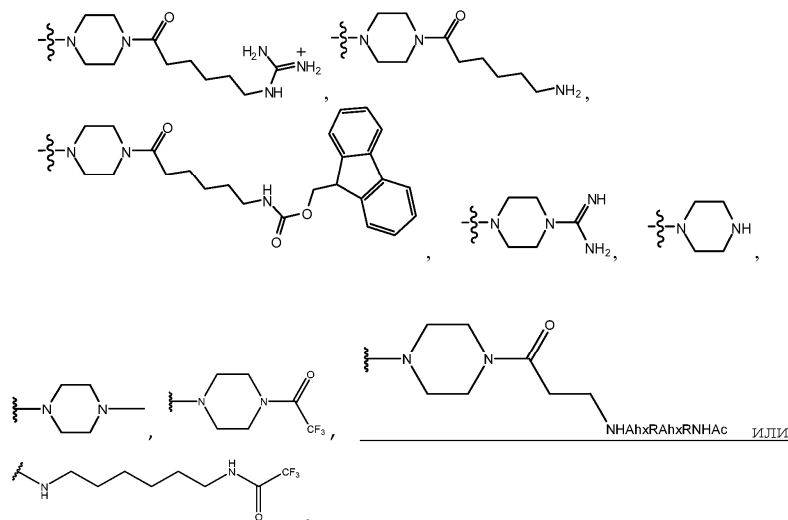
каждый L^4 и L^5 , в каждом случае независимо, представляет связь, C₁-C₆-алкильную или (3-24-членную)гетероалкильную группу;

m, p, q, s, и t, каждый независимо, составляет 1-4,

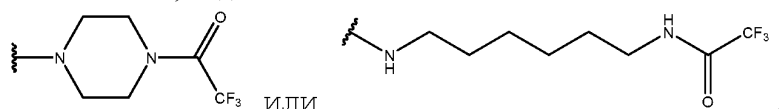
каждый гетероциклический фрагмент независимо содержит от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, P и S; и

каждый гетероарильный фрагмент независимо содержит от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O, P и S,

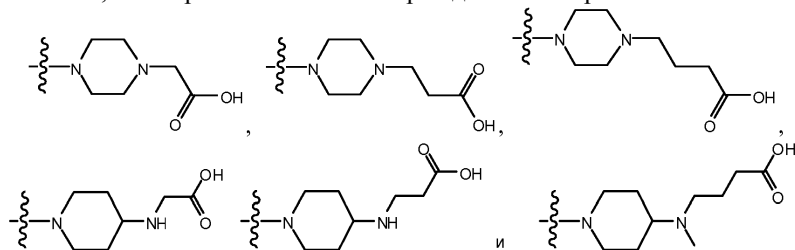
при этом, если группа X на фосфористой связи, ближайшей к 3'-концу, представляет собой

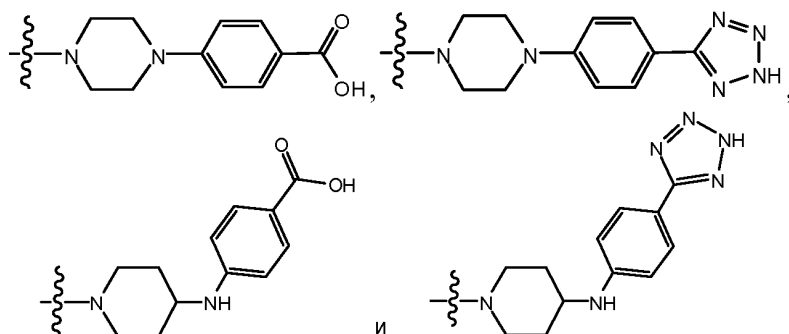


где Ahx обозначает 6-аминогексановую кислоту и R обозначает аргинин, то по меньшей мере три другие группы X не являются X1, и где X не является

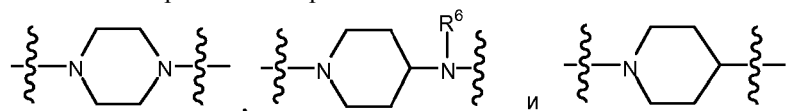


2. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X выбирают из

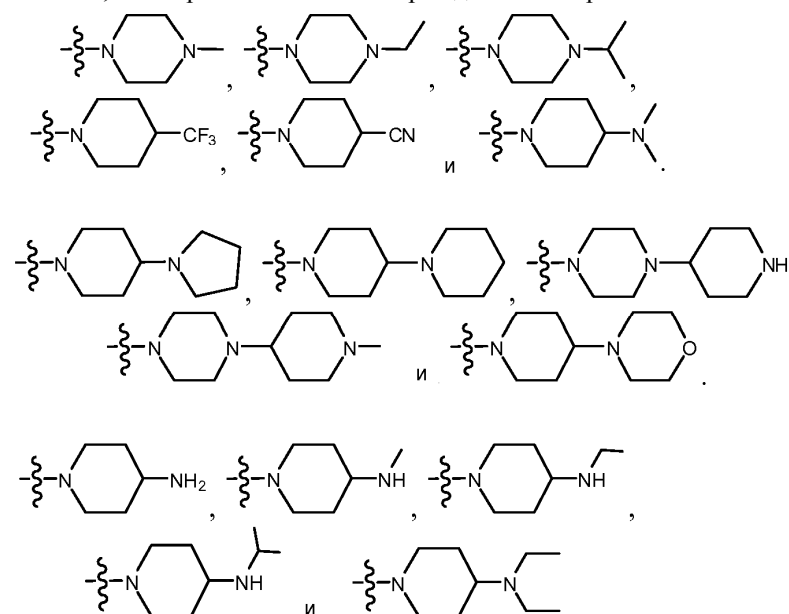




3. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X представляет собой -L1-(3-24-членный)гетероцикл и в котором L1 выбирают из



4. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X выбирают из



5. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X выбирают из -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-CN-NH₂, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R¹)₂, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(R²)₃, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-(3-24-членный)гетероцикл, -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-N(O)(R²)₂ и -N(R¹)-(C₁-C₁₂)-алкилен-NH-CN-NH₂.

6. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X выбирают из -L1-(5-14-членный)гетероарил, -L1-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил, -L1-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил, -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил, -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкенилен-(5-14-членный)гетероарил, -L1-CO-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил, -L1-CONH-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил, -L1-CONH-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил, -L1-SO₂-(C₁-C₁₂)-алкилен-(5-14-членный)гетероарил, -L1-SO₂-(C₆-C₃₀)-арил-(5-14-членный)гетероарил.

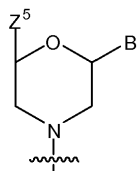
7. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один X представляет собой -L1-CO-(C₁-C₁₂)-алкил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, в котором Z⁵ представляет собой -(L¹¹)-(R¹⁵); каждый Y независимо представляет собой O, NH или NR¹⁰; каждый W представляет собой O; каждый R¹ независимо представляет собой атом водорода или (C₁-C₁₂)-алкил; каждый R² независимо представляет собой C₁-C₁₂-алкил; и каждый X независимо выбирают из X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7 или X8.

9. Соединение по любому из пп.1-7, в котором каждый Y представляет собой O, и каждый W представляет собой O.

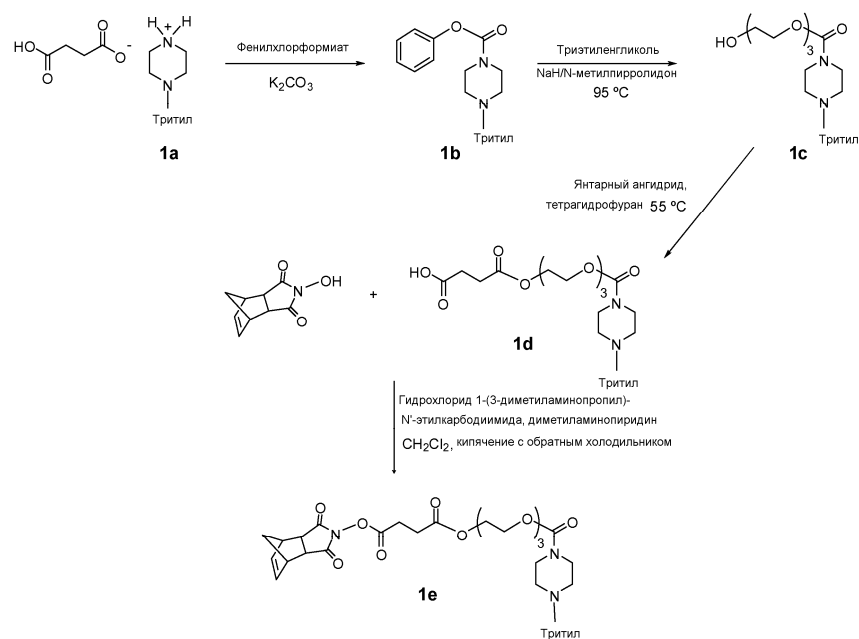
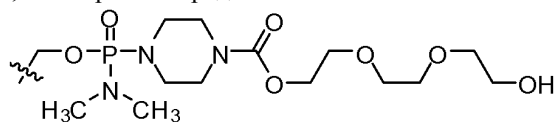
10. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R¹³ представляет собой трифенилметильную группу.

11. Соединение по любому из пп.1-10, в котором G⁵ представляет собой

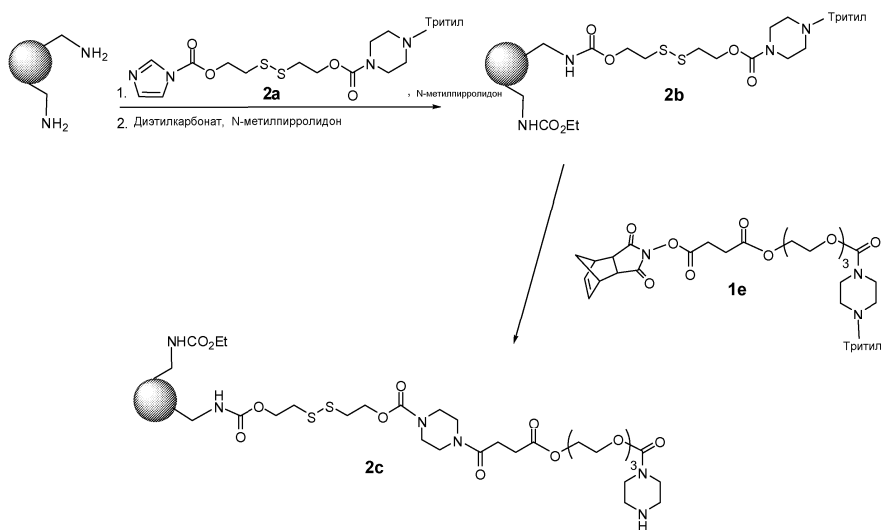


и Z^5 представляет собой $-(L^{11})-(R^{15})$, в котором C_2 - C_{30} -алкилоксикарбонил выбирают из $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$.

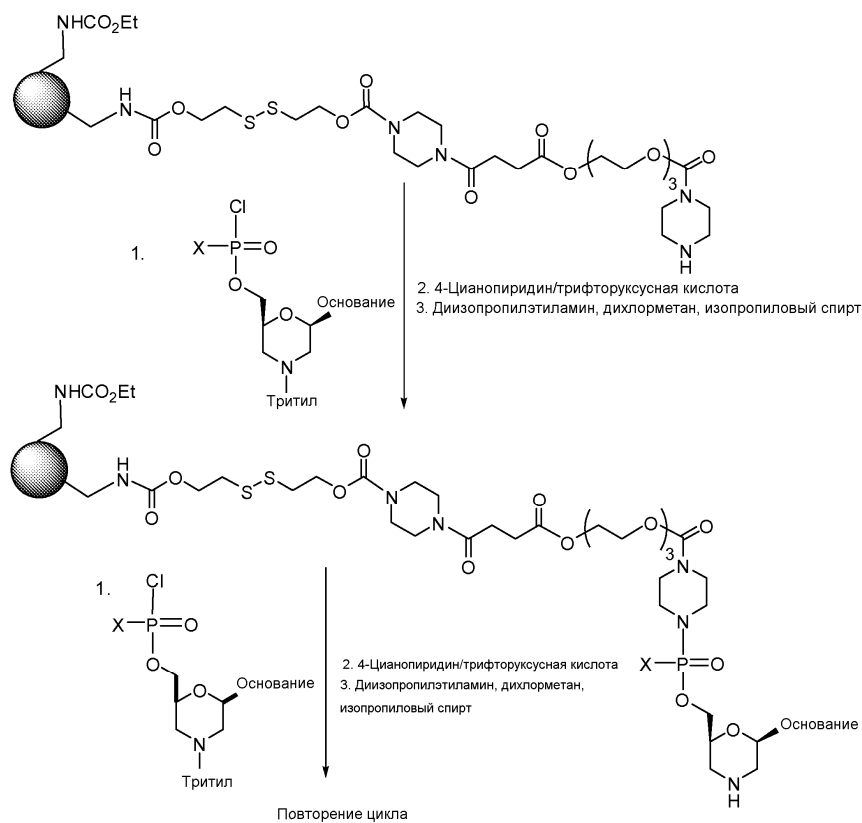
12. Соединение по п.11, в котором Z^5 представляет собой



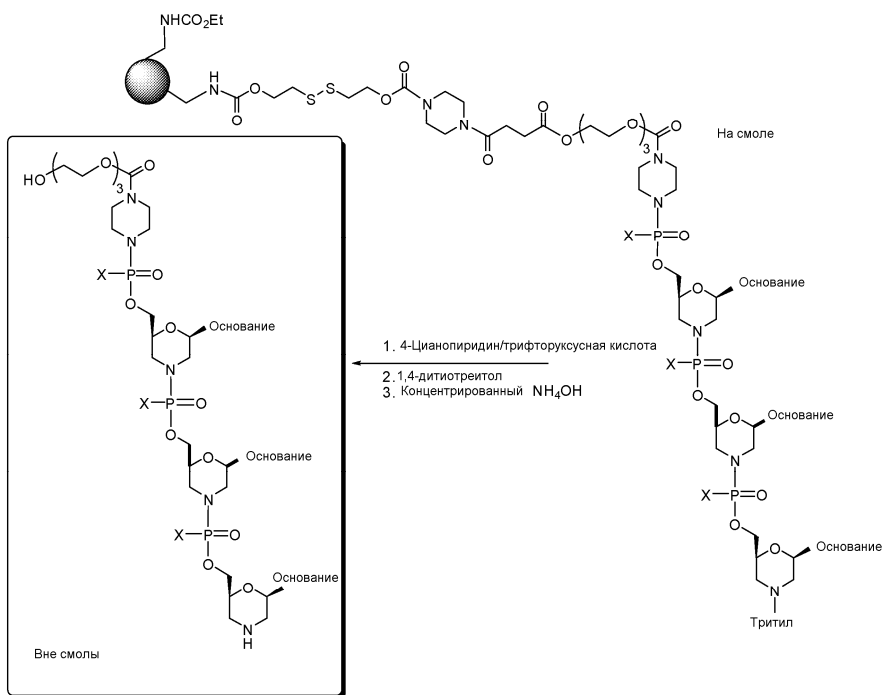
Фиг. 1



Фиг. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4