

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191210** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.01.25

(22) Дата подачи заявки
2019.11.04

(51) Int. Cl. *A61K 47/50* (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/87 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

(31) **62/755,196**

(32) **2018.11.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/059711**

(87) **WO 2020/093061 2020.05.07**

(71) Заявитель:
**ДЖЕНЕВЕНТ САЙЕНСЕЗ ГМБХ
(CH)**

(72) Изобретатель:

**Хейес Джеймс, Холланд Ричард Дж.
(CA), Джадж Адам (US), Лам Киэу
Монг (CA)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены способы и композиции для доставки нуклеиновой кислоты в целевую клетку. Способ включает приведение клетки в контакт с 1) полимером, дестабилизирующим мембрану; и 2) конъюгатом нуклеиновой кислоты. Конъюгат нуклеиновой кислоты включает в себя нацеливающий лиганд, связанный с необязательным линкером и нуклеиновой кислотой.

202191210
A1

202191210

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568611EA/042

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ(-И)

Настоящая патентная заявка испрашивает преимущество приоритета заявки США № 62/755196, поданной 2 ноября 2018 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нацеленные конъюгаты нуклеиновых кислот представляют собой эффективные системы доставки лекарственных средств для биологически активных нуклеиновых кислот (см. WO2017/177326). Лекарственные средства на основе нуклеиновых кислот, которые включают большие молекулы нуклеиновых кислот, такие как, например, транскрибируемая информационная РНК (мРНК) *in vitro*, а также более малые полинуклеотиды, которые взаимодействуют с информационной РНК или геном, должны быть доставлены в соответствующий клеточный компартмент, чтобы быть эффективными.

Например, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, такие как молекулы двухцепочечной РНК (дсРНК), включая, например, миРНК, страдают от своих физико-химических свойств, которые делают их непроницаемыми для клеток. При доставке в соответствующий компартмент миРНК блокируют экспрессию генов с помощью высококонсервативного регуляторного механизма, известного как РНК-интерференция (РНК-и). Как правило, миРНК имеют большой размер с молекулярной массой от 12 до 17 кДа и являются высокоанионными из-за их фосфатного остова, содержащего до 50 отрицательных зарядов. Кроме того, две комплементарные цепи РНК образуют жесткую спираль. Эти признаки способствуют ненадлежащим «лекарственным» свойствам миРНК. При внутривенном введении миРНК быстро выводится из организма с типичным периодом полувыведения всего 10 минут. Кроме того, миРНК быстро разрушаются нуклеазами, присутствующими в крови и других жидкостях или в тканях, и было показано, что они вызывают сильные иммунные ответы *in vitro* и *in vivo*. См., например, Robbins et al., *Oligonucleotides* 19:89-102, 2009. Молекулы мРНК страдают от аналогичных проблем непроницаемости, хрупкости и иммуногенности.

Путем введения соответствующих химических модификаций можно повысить устойчивость к нуклеазам и в то же время подавить стимуляцию иммунного ответа. Конъюгирование определенных лигандов с миРНК может улучшить фармакокинетические характеристики двухцепочечной молекулы РНК. Было продемонстрировано, что некоторые конъюгаты малых молекул миРНК эффективны в специфичной понижающей регуляции гена, экспрессируемого в гепатоцитах грызунов. Однако для того, чтобы вызвать необходимый биологический эффект, необходима большая доза. См. Soutschek et al, *Nature* 432: 173-178, 2004.

Несмотря на предыдущие попытки, необходимы улучшенные способы доставки нуклеиновых кислот в клетки. Например, существует потребность в способах, которые улучшают эффективность, снижают требуемую дозу и/или уменьшают частоту дозирования. Также необходимы способы и составы, которые можно использовать для подкожной доставки нуклеиновых кислот.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ доставки нуклеиновой кислоты в клетку, включающий приведение клетки в контакт с 1) полимером, дестабилизирующим мембрану; и 2) конъюгатом нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ доставки нуклеиновой кислоты в цитозоль клетки-мишени внутри субъекта, при этом способ включает: введение субъекту (а) полимера, дестабилизирующего мембрану, и (b) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X)

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где нуклеиновую кислоту доставляют в цитозоль клетки-мишени.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ, включающий введение животному 1) полимера, дестабилизирующего мембрану; и 2) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X)

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая: а) фармацевтически приемлемый носитель, b) полимер, дестабилизирующий мембрану; и с) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту. В одном варианте осуществления композиция составлена для введения путем инъекции. В одном варианте осуществления композиция составлена для введения путем подкожной инъекции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания, характеризующегося сверхэкспрессией полипептида, включающий введение животному с таким заболеванием терапевтически эффективного количества (а) полимера, дестабилизирующего мембрану,; и б) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой миРНК, которая нацелена на экспрессию сверхэкспрессированного полипептида.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ доставки миРНК в печень животного, включающий введение животному (а) полимера, дестабилизирующего мембрану, который содержит нацеливающий фрагмент (T⁵), выбранный для содействия адресной доставки полимера в гепатоциты; и б) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой миРНК.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения инфекции вируса гепатита В у животного, включающий введение животному: (а) полимера, дестабилизирующего мембрану, содержащего нацеливающий фрагмент (T⁵), выбранный для содействия адресной доставки полимера в гепатоциты, и (б) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, выбранный для ускорения целевой доставки конъюгата в гепатоциты, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой миРНК, которая эффективна для лечения вирусной инфекции гепатита В.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; и 3) инструкции для доставки нуклеиновой кислоты в клетку, включающие введение клетки в контакт с конъюгатом нуклеиновой кислоты и полимером, дестабилизирующим мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):



где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; и 3) инструкции для доставки нуклеиновой кислоты в цитозоль клетки-мишени у субъекта путем введения конъюгата нуклеиновой кислоты и полимера, дестабилизирующего мембрану, субъекту.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):



где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; и 3) инструкции для введения конъюгата нуклеиновой кислоты и полимера, дестабилизирующего мембрану, животному.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен полимер, дестабилизирующий мембрану, и конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):



где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; для применения в медикаментозной терапии.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):



где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; для профилактического или терапевтического лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью нуклеиновой кислоты в комбинации с полимером, дестабилизирующим мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):



где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту; для получения

медицинского препарата для лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью нуклеиновой кислоты в комбинации с полимером, дестабилизирующим мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где конъюгат нуклеиновой кислоты нековалентно связан с полимером, дестабилизирующим мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где конъюгат нуклеиновой кислоты частично или полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где конъюгат нуклеиновой кислоты частично заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где конъюгат нуклеиновой кислоты полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где конъюгат

нуклеиновой кислоты частично или полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану.

В одном варианте осуществления в изобретении предложены соединения, композиции и способы, которые можно использовать для целевой доставки терапевтических нуклеиновых кислот (например, в печень). В частности, оно включает использование мицеллы полимера в качестве усилителя эффективности подкожно вводимой платформы конъюгата для адресной доставки терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот в печень. Мицеллы полимеров обычно остаются неповрежденными во время доставки в гепатоциты и проявляют свою функциональность, например, при подкожном введении. Подавление гена исследуют путем измерения ингибирования или снижения экспрессии целевого гена по сравнению с контролем-носителем. Благоприятные результаты были получены на мышах, где совместное введение полимера, дестабилизирующего мембрану, и конъюгата нуклеиновой кислоты увеличивало эффективность примерно в 5 раз; также наблюдались более быстрое начало действия и более длительная продолжительность эффекта.

Другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники из следующего подробного описания и графических материалов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Полимеры, дестабилизирующие мембрану

Полимеры, дестабилизирующие мембрану, указаны в номерах публикаций патентных заявок США: US2010/0160216, US2010/0210504, US2011/0143434, US2011/0123636, US2016/0250338, US2017/0239360 и US2016/0206750, и в номерах публикаций международных патентных заявок: WO2009/140427, WO2009/140429, WO2015/017519 и WO2016/118697. Кроме того, описания синтеза определенных конкретных полимеров, дестабилизирующих мембрану, можно найти в дополнительном разделе Prieve et al., Mol. Ther., **2018**, 26, 3.

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, содержит три разные области:

Во-первых, нацеливание на гепатоциты может быть достигнуто с помощью нацеливающего фрагмента, такого как одна моносахаридная единица N-ацетилгалактозамин, которая взаимодействует с одним из трех трехвалентных доменов асиалогликопротеинового рецептора, который чрезмерно экспрессируется на поверхности гепатоцитов. Этот моносахаридный элемент образует «голову» полимерной цепи. N-ацетил-галактозамин (GalNAc или NAG) может быть присоединен ко второму функциональному домену полимера посредством аминокислотного спейсера PEGU, соединенного с этилкарбонотритиоатом (ECT). Он представляет собой исходный «агент передачи цепи» или СТА. Последующие реакции полимеризации могут происходить на моносахариде с полным снятием защиты.

Вторая «солюбилизующая» или гидрофильная область состоит из полиэтиленгликольметакрилата 4-5 (PEGMA 4-5). Цифры 4 и 5 относятся к числу повторов этиленгликоля в мономере) и гидроксипропанметакрилата (HMA). Обычно в соотношении около 75/25 PEGMA/HMA. Полимеризация может происходить с использованием обратимой передачи цепи путем присоединения и фрагментации (RAFT), которая позволяет контролировать генерируемую молекулярную массу и полидисперсность во время свободнорадикальной полимеризации, инициированной азобисизобутиронитрилом (AIBN). Реакция может протекать в установленное время при определенной концентрации и температуре с образованием гидрофильного полимера около 4 кДа с концевой тритиокарбонатной функциональной группой, которая позволяет проводить дальнейшую полимеризацию.

Третья область полимера обеспечивает функцию высвобождения эндосом. Ее также можно синтезировать с использованием полимеризации обратимой передачей цепи, однако в этом случае мономерными элементами в реакции являются диметиламиноэтилакрилат (DMAEA), бутилметакрилат (BMA) и пропилакриловая кислота (PAA) (обычно в соотношении около 33%/55%/12%). На этой второй стадии полимеризации полимер удлиняется еще на около 5 кДа. После полимеризации концевую группу полимера (трисульфидат) можно удалить путем радикального восстановления, и конечный полимер характеризуется с помощью ¹H ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ (для определения молекулярной массы и полидисперсности).

Комбинация двух областей полимера помогает максимально увеличить эффективность. При физиологическом или нейтральном pH полимер обычно нейтрален. Более того, при нейтральном pH вторая область высвобождения эндосомы характеризуется гидрофобностью. При конъюгации с гидрофильным доменом, если полимер превышает критическую концентрацию мицелл (ККМ) в водной среде, спонтанно образуются небольшие мицеллярные структуры. Было показано, что они обладают pH-чувствительной активностью, дестабилизирующей мембраны, в анализах гемолиза красных кровяных телец: ниже ККМ гемолиз резко падает. Во время эндоцитоза и последующего снижения pH полимер может стать положительно заряженным и, следовательно, способствовать высвобождению эндосом.

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, представляющий собой полимер формулы (XX):



где:

PEGMA представляет собой полиэтиленгликольметакрилатный остаток с 2-20 этиленгликолевых единицами; M^2 представляет собой метакрилатный остаток, выбранный из группы, состоящей из

(C₄-C₁₈)алкил-метакрилатного остатка;

разветвленного (C₄-C₁₈)алкил-метакрилатного остатка;

холестерилметакрилатного остатка;

(C₄-C₁₈)алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора; и

разветвленного (C₄-C₁₈)алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора;

ВМА представляет собой бутилметакрилатный остаток;

РАА представляет собой остаток пропилакриловой кислоты;

DMAEMA представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный остаток;

каждый m и n представляют собой мольную долю больше 0, где m больше чем n и m+n=1;

q представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

r представляют собой мольную долю от 0,05 до 0,6;

s представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

q+r+s=1;

v составляет от 1 до 25 кДа;

w составляет от 1 до 25 кДа;

T⁵ представляет собой нацеливающий фрагмент (*например*, пептид, полимер или сахарид); и

L отсутствует или представляет собой связывающий фрагмент.

В одном варианте осуществления M² выбран из группы, состоящей из:

2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутилметакрилатного остатка,

3,3,4,4,5,6,6,6-октафтор-5(трифторметил)гексилметакрилатного остатка,

2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-пентадекафтороктил-2-метилакрилатного остатка,

3,3,4,4,5,5,6,6,6-нонафторгексилметакрилатного остатка,

3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-тридекафтороктилметакрилатного остатка,

1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4-метил-5-пентилметакрилатного остатка,
2-[(1',1',1'-трифтор-2'-гидрокси)пропил]-3-норборнилметакрилатного остатка,

2-этилгексилметакрилатного остатка,

бутилметакрилатного остатка,

гексилметакрилатного остатка,

октилметакрилатного остатка,

н-децилметакрилатного остатка,

лаурилметакрилатного остатка,

миристилметакрилатного остатка,

стеарилметакрилатного остатка,

холестерилметакрилатного остатка,

этиленгликольфенилэфирметакрилатного остатка,

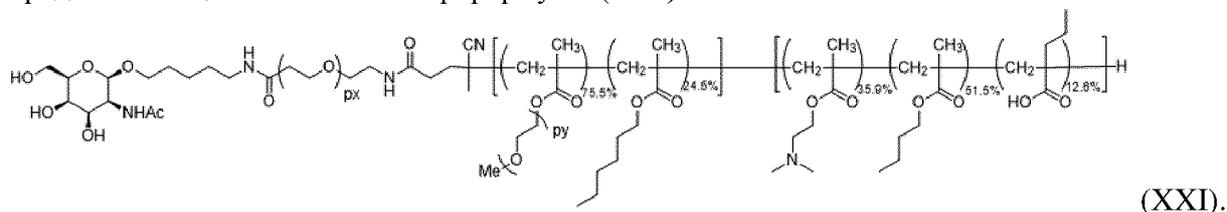
2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-фенилэтилэфирного остатка,

2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]этилэфирного остатка,

2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-(1H-имидазол-1-ил)этилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, циклогексилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[бис(1-метилэтил)амино]этилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 3-метилбутилэфирного остатка,
 неопентилметакрилатного остатка,
 трет-бутилметакрилатного остатка,
 3,3,5-триметилциклогексилметакрилатного остатка,
 2-гидроксипропилметакрилатного остатка,
 5-нонилметакрилатного остатка,
 2-бутил-1-октилметакрилатного остатка,
 2-гексил-1-децилметакрилатного остатка и
 2-(трет-бутил амино)этилметакрилатного остатка.

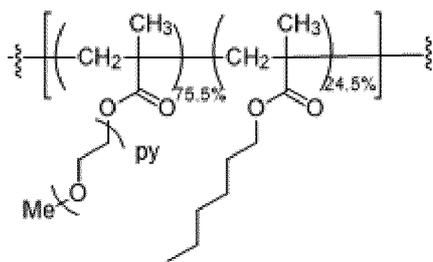
Нацеливающий фрагмент T^5 представляет собой фрагмент, который может быть, *например*, пептидом, полимером или сахаридом. Нацеливающий фрагмент T^5 в определенных вариантах осуществления нацеливается на доставку в место в организме, *например*, нацеливается на доставку в конкретный орган или тип клетки. В определенных вариантах осуществления T^5 представляет собой пептид. В определенных вариантах осуществления T^5 представляет собой полимер. В определенных вариантах осуществления T^5 представляет собой сахарид.

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, представляющий собой полимер формулы (XXI):

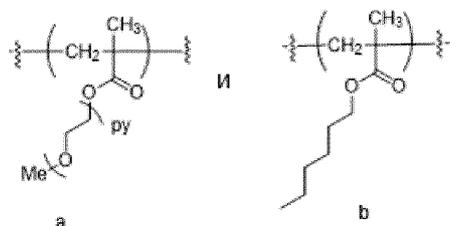


В некоторых вариантах осуществления rx является целым числом от около 2 до около 50, *например*, от около 2 до около 20, *например*, от 4 до 12 (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50). В некоторых вариантах осуществления rx является целым числом от около 8 до около 16 (*например*, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16). В некоторых вариантах осуществления rx составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 2 до около 20 (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20). В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 2 до около 10 (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 4 до около 5 (*например*, 4 или 5).

В полимере формулы (X) следует понимать, что представление полимерного блока:

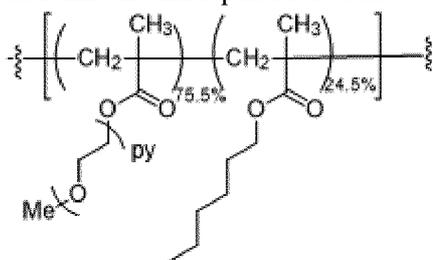


обозначает полимерный блок с двумя мономерными группами **a** и **b** :

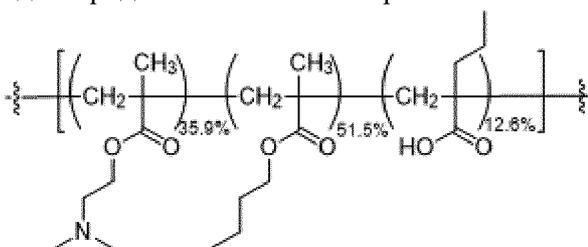


распределенными по всему блоку, где около 75,5 мас.% блока занимает мономерная группа **a** и около 24,5 мас.% блока занимает мономерная группа **b**.

Представление полимерного блока:



не обозначает полимерный блок, содержащий один гомополимерный блок мономерной группы **a** и один гомополимерный блок мономерной группы **b**. То же самое верно и для представления полимерного блока:



который имеет три мономерных звена, распределенных по блоку, приблизительно в указанных общих массовых соотношениях.

НАЦЕЛЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Термины «алкокси» и «алкилтио» используются в их общепринятом смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы посредством атома кислорода («окси») или тиогруппы и дополнительно включают их моно- и полигалогенированные варианты.

Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий обозначенное число атомов углерода (т. е. C₁₋₈ x означает от одного до восьми атомов

углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Термин «алкенил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или несколько двойных связей. Аналогично термин «алкинил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или более тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2- (бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры.

Термин «животное» включает виды млекопитающих, такие как человек, мышь, крыса, собака, кошка, хомяк, морская свинка, кролик, домашний скот и т. п.

Используемый в данном документе термин «арил» относится к единственному полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной полностью углеродной кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода, от 6 до 12 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает множественные конденсированные углеродные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (например, циклоалкил). Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что точка присоединения множественной конденсированной кольцевой системы, как определено выше, может находиться в любом положении кольцевой системы, включая ароматическую или карбоциклическую часть кольца. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, инданил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и т. п.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному (неароматическому) полностью углеродному кольцу, имеющему от 3 до 8 атомов углерода (т. е., (C₃-C₈)карбоцикл). Термин также включает множественные конденсированные, насыщенные полностью углеродные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, карбоцикл включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, имеющие от около 3 до 15 атомов углерода, от около 6 до 15 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан), и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до около 20 атомов углерода). Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Например, полициклические карбоциклы

могут быть связаны друг с другом посредством одного атома углерода с образованием спиро-соединения (например, спиропентана, спиро[4,5]декана и т.д.) посредством двух смежных атомов углерода с образованием слитого соединения (например, карбоциклы, такие как декагидронафталин, норсабинан, норкаран) или посредством двух несмежных атомов углерода с образованием мостикового соединения (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.). Неограничивающие примеры циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан, пинан и адамантан.

Термин «ген» относится к последовательности нуклеиновой кислоты (*например, ДНК или РНК*), которая содержит кодирующие последовательности частичной или полной длины, необходимые для получения полипептида или полипептида-предшественника.

«Генный продукт», как используется в данном документе, относится к продукту гена, такому как транскрипт РНК или полипептид.

Термины «галогенид» или «галоген» означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к одиночному ароматическому кольцу, которое имеет по меньшей мере один атом, отличный от атома углерода, в кольце, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, и эти множественные конденсированные кольцевые системы дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одиночные ароматические кольца, содержащие от около 1 до 6 атомов углерода и от около 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил и фурил. «Гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, как определено выше, конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила. Следует понимать, что точка присоединения гетероарильной или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы может быть у любого подходящего атома гетероарильной или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил и хиназолил.

Термин «гетероцикл» относится к одному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое имеет в кольце по меньшей мере один атом, отличный от атома углерода, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; термин также включает множественные конденсированные кольцевые системы, которые имеют по меньшей мере одно такое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, и эти множественные конденсированные кольцевые системы дополнительно описаны ниже. Таким образом, термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца) от около 1 до 6 атомов углерода и от около 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Атомы серы и азота также могут присутствовать в их окисленных формах. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых одно гетероциклическое кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из циклоалкила, арила и гетероцикла с образованием множественной конденсированной кольцевой системы. Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка присоединения множественной конденсированной кольцевой системы (как определено выше для гетероцикла) может находиться в любом положении множественной конденсированной кольцевой системы, включая часть гетероцикла, арила и карбоцикла в кольце. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-15-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-10-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-8-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-7-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 4-6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает 3-10-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил,

дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолинил]-3'-он, изоиндолинил-1-он, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, имидазолидин-2-он, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактам, валеролактам, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталиimid и 1,4-диоксан.

Термин «сахарид» включает моносахариды, дисахариды и трисахариды, все из которых могут быть необязательно замещены. Этот термин включает глюкозу, сахарозу, фруктозу, галактозу и рибозу, а также дезоксисахара, такие как дезоксирибоза, и аминсахар, такой как галактозамин. Производные сахара можно легко получить, как описано в публикациях международных патентных заявок WO 96/34005 и 97/03995. Сахарид может быть удобно соединен с остальной частью соединения формулы I через эфирную связь, тиоэфирную связь (например, S-гликозид), аминный азот (например, N-гликозид) или углерод-углеродную связь (например, C-гликозид). В одном варианте осуществления сахарид может быть удобно соединен с остальной частью соединения формулы I через эфирную связь.

Термин «малая интерферирующая РНК» или «миРНК» в контексте данного документа относится к двухцепочечной РНК (*т. е.* дуплексной РНК), которая способна снижать или ингибировать экспрессию целевого гена или последовательности (*например*, опосредуя деградацию или ингибируя трансляцию мРНК, которые комплементарны последовательности миРНК), когда миРНК находится в той же клетке, что и целевой ген или последовательность. миРНК может иметь существенную или полную идентичность с целевым геном или последовательностью или может содержать область несовпадения (*т. е.* мотив несовпадения). В определенных вариантах осуществления миРНК могут иметь длину около 19-25 (дуплекс) нуклеотидов, и предпочтительно имеют длину около 20-24, 21-22 или 21-23 (дуплекс) нуклеотидов. Дуплексы миРНК могут содержать 3'-выступающие липкие концы длиной от около 1 до около 4 нуклеотидов или от около 2 до около 3 нуклеотидов и 5'-фосфатные точки окончания. Примеры миРНК включают, без ограничения, двухнитевую полинуклеотидную молекулу, собранную из двух отдельных нитевых молекул, где одна нить является смысловой нитью, а другая является комплементарной антисмысловой нитью.

В определенных вариантах осуществления 5'- и/или 3'-выступающие концы на одной или обеих цепях миРНК содержат 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных и/или немодифицированных нуклеотида дезокситимидина (t или dT), 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных (*например*, 2'OMe) и/или немодифицированных рибонуклеотида уридина (U), и/или 1-4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) модифицированных (*например*, 2'OMe) и/или немодифицированных рибонуклеотида или дезоксирибонуклеотида, имеющих комплементарность к целевой последовательности (*например*, 3'-выступающий конец в антисмысловой цепи) или к ее комплементарной цепи (*например*, 3'-выступающий конец в смысловой цепи).

Предпочтительно миРНК синтезируют химическим путем. миРНК также может быть получена путем расщепления более длинной дсРНК (*например*, дсРНК длиной более около 25 нуклеотидов) с помощью РНКазы III *E. coli* или дайсера. Эти ферменты перерабатывают дсРНК в биологически активную миРНК (*см.*, *например*, Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:9942-9947 (2002); Calegari et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:14236 (2002); Byrom et al., Ambion TechNotes, 10(1):4-6 (2003); Kawasaki et al., Nucleic Acids Res., 31:981-987 (2003); Knight et al., Science, 293:2269-2271 (2001); and Robertson et al., J. Biol. Chem., 243:82 (1968)). Предпочтительно дсРНК имеет длину от около 50 нуклеотидов до около 100, 200, 300, 400 или 500 нуклеотидов. ДсРНК может иметь длину 1000, 1500, 2000, 5000 нуклеотидов или больше. ДсРНК может кодировать полный транскрипт гена или частичный транскрипт гена. В некоторых случаях миРНК может кодироваться плазмидой (*например*, транскрибироваться как последовательности, которые автоматически складываются в дуплексы с вершинами шпильки).

Фраза «ингибирование экспрессии целевого гена» относится к способности миРНК по изобретению подавлять, снижать или ингибировать экспрессию целевого гена. Чтобы изучить степень подавления гена, тестовый образец (*например*, биологический образец из представляющего интерес организма, экспрессирующий целевой ген или образец клеток в культуре, экспрессирующий целевой ген) контактирует с миРНК, которая подавляет, снижает или ингибирует экспрессию целевого гена. Экспрессию целевого гена в тестовом образце сравнивают с экспрессией целевого гена в контрольном образце (*например*, биологическом образце из представляющего интерес организма, экспрессирующем целевой ген, или образце клеток в культуре, экспрессирующем целевой ген), который не контактировал с миРНК. Контрольным образцам (*например*, образцам, экспрессирующим целевой ген) может быть присвоено значение 100%. В конкретных вариантах осуществления подавление, ингибирование или снижение экспрессии целевого гена достигается, когда значение тестируемого образца относительно контрольного образца (*например*, только буфер, последовательность миРНК, нацеленная на другой ген, зашифрованная последовательность миРНК и *т. д.*) составляет около 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 0%. Подходящие анализы включают, без ограничения, исследование уровней белка или мРНК с использованием методов, известных специалистам в данной области техники, таких как, *например*, дот-блоттинг, нозерн-блоттинг, гибридизация *in situ*, твердофазный ИФА, иммунопреципитация, функция фермента, а также фенотипические анализы, известные специалистам в данной области техники.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» терапевтической нуклеиновой кислоты, такой как миРНК, представляет собой количество, достаточное для получения необходимого эффекта, *например*, ингибирования экспрессии целевой последовательности по сравнению с нормальным уровнем экспрессии,

обнаруженным в отсутствие миРНК. В конкретных вариантах осуществления ингибирование экспрессии целевого гена или целевой последовательности достигается, когда значение, полученное с помощью миРНК, относительно контроля (*например*, только буфер, последовательность миРНК, нацеленная на другой ген, скремблированная последовательность миРНК и *т. д.*) составляет около 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 0%. Подходящие анализы для измерения экспрессии целевого гена или целевой последовательности включают, но не ограничиваются ими, исследование уровней белка или мРНК с использованием методов, известных специалистам в данной области техники, таких как, *например*, дот-блоттинг, нозерн-блоттинг, гибридизация *in situ*, твердофазный ИФА, иммунопреципитация, функция фермента, а также фенотипические анализы, известные специалистам в данной области техники.

Используемый в данном документе термин «нуклеиновая кислота» относится к полимеру, содержащему по меньшей мере два нуклеотида (*т. е.* дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды) в одноцепочечной или двухцепочечной форме, и включает ДНК и РНК. «Нуклеотиды» содержат дезоксирибозу (ДНК) или рибозу (РНК) сахара, основание и фосфатную группу. Нуклеотиды связаны друг с другом через фосфатные группы. «Основания» включают пурины и пиримидины, которые дополнительно включают природные соединения аденин, тимин, гуанин, цитозин, урацил, инозин и природные аналоги, а также синтетические производные пуринов и пиримидинов, которые включают, но не ограничиваются ими, модификации, которые вводят новые реакционноспособные группы, такие как, но не ограничиваясь ими, амины, спирты, тиолы, карбоксилаты и алкилгалогениды. Нуклеиновые кислоты включают нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи основной цепи, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, и которые обладают такими же связывающими свойствами, что и исходная нуклеиновая кислота. Примеры таких аналогов и/или модифицированных остатков включают, без ограничения, фосфоротиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2'-О-метилрибонуклеотиды и пептидно-нуклеиновые кислоты (ПНК). Кроме того, нуклеиновые кислоты могут включать один или более фрагментов UNA.

Термин «защитная группа» относится к заместителю, который обычно используется для блокирования или защиты конкретной функциональной группы в соединении. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную аминогруппу в соединении. Подходящие аминозащитные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогичным образом, «гидроксизащитная группа» относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает

функциональную гидроксигруппу. Подходящие защитные группы включают ацетил, силил и 2,2-диметоксипропен. «Карбоксизащитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу. Общие карбоксизащитные группы включают фенилсульфонилэтил, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(*p*-толуолсульфонил)этил, 2-(*p*-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил, нитроэтил и т. п. Для общего описания защитных групп и их использования см. P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Термин «группа активации синтеза» относится к группе, которая может быть присоединена к атому, чтобы активировать этот атом, чтобы он мог образовывать ковалентную связь с другой реакционноспособной группой. Понятно, что природа синтетической активирующей группы может зависеть от атома, который она активирует. Например, когда синтетическая активирующая группа представляет собой присоединенную к атому кислорода, синтетическая активирующая группа представляет собой группу, которая активирует этот атом кислорода с образованием связи (например, сложноэфирной, карбаматной или простой эфирной связи) с другой реакционноспособной группой. Известны такие синтетические активирующие группы. Примеры синтетических активирующих групп, которые могут быть присоединены к атому кислорода, включают, но не ограничиваются ими, ацетат, сукцинат, трифлат и мезилат. Когда синтетическая активирующая группа присоединена к атому кислорода карбоновой кислоты, синтетическая активирующая группа может быть группой, которая является производной известного связующего реагента (например, известного амидного связующего реагента). Известны такие связующие реагенты. Примеры таких связующих реагентов включают, но не ограничиваются ими, *N*, *N'*-дициклогексилкарбодимид (DCC), гидроксibenзотриазол (HOBT), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбонат (EDC), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), (1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*] пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU), раствор пропилфосфонового ангидрида (T3P) или *O*-бензотриазол-1-ил-*N*, *N*,*N'*,*N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU).

Нуклеиновые кислоты

Термин «нуклеиновая кислота» включает любой олигонуклеотид или полинуклеотид с фрагментами, содержащими до 60 нуклеотидов, обычно называемыми олигонуклеотидами, и более длинными фрагментами, называемыми полинуклеотидами. Дезоксирибоолигонуклеотид состоит из 5-углеродного сахара, называемого дезоксирибозой, ковалентно присоединенного к фосфату на 5'- и 3'-конце атомов углерода этого сахара с образованием чередующегося неразветвленного полимера. ДНК может быть в форме, *например*, антисмысловых молекул, плазмидной ДНК, предварительно конденсированной ДНК, продукта ПЦР, векторов, экспрессионных кассет, химерных последовательностей, хромосомной ДНК или производных и

комбинаций этих групп. Рибоолигонуклеотид состоит из аналогичной повторяющейся структуры, в которой 5-углеродный сахар представляет собой рибозу. РНК может быть в форме, например, малой интерферирующей РНК (миРНК), дсРНК дайсер-субстрата, малой шпилечной РНК (мшРНК), асимметричной интерферирующей РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), мРНК, тРНК, рРНК, тРНК, вирусной РНК (вРНК), самоамплифицирующейся РНК (саРНК) и их комбинаций. Соответственно, в контексте данного изобретения термины «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» относятся к полимеру или олигомеру нуклеотидных или нуклеозидных мономеров, состоящих из встречающихся в природе оснований, сахаров и межсахарных (основных) связей. Термины «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» также включают полимеры или олигомеры, содержащие не встречающиеся в природе мономеры или их части, которые действуют аналогичным образом. Такие модифицированные или замещенные олигонуклеотиды часто предпочтительнее нативных форм из-за таких свойств, как, например, повышенное клеточное поглощение, пониженная иммуногенность и повышенная стабильность в присутствии нуклеаз.

Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также неявно включает ее консервативно модифицированные варианты (*например*, замены вырожденных кодонов), аллели, ортологи, SNP и комплементарные последовательности, а также явно указанную последовательность. В частности, замещения вырожденных кодонов могут быть достигнуты путем создания последовательностей, в которых третье положение одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов замещено остатками смешанного основания и/или дезоксиинозина (Batzer et al., *Nucleic Acid Res.*, 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.*, 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes*, 8:91-98 (1994)).

Как описано в данном документе, определенные варианты осуществления изобретения предоставляют способы и композиции для доставки нуклеиновой кислоты в клетку. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе. Например, используемые в данном документе нуклеиновые кислоты могут быть одноцепочечной ДНК или РНК, или двухцепочечной ДНК или РНК, или гибридами ДНК-РНК. Примеры двухцепочечной РНК описаны в данном документе и включают, например, миРНК и другие агенты РНКи, такие как аиРНК и пре-миРНК. Одноцепочечные нуклеиновые кислоты включают, например, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы, зрелую миРНК и олигонуклеотиды, образующие триплекс.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой олигонуклеотид. В конкретных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет длину от около 10 до около 100 нуклеотидов. В различных родственных вариантах осуществления олигонуклеотиды, как одноцепочечные, так и двухцепочечные, и трехцепочечные, могут иметь длину от около 10 до около 60 нуклеотидов, от около 15 до

около 60 нуклеотидов, от около 20 до около 50 нуклеотидов, от около 15 до около 30 нуклеотидов или от около 20 до около 30 нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из малой интерферирующей РНК (миРНК), дсРНК дайсер-субстрата, малой шпилечной РНК (мшРНК), асимметричной интерферирующей РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), мРНК, тРНК, рРНК, тРНК, вирусной РНК (вРНК), самоамплифицирующейся РНК (саРНК) и их комбинаций.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловую молекулу. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой молекулу микроРНК. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой миРНК. Подходящие миРНК, а также способ и промежуточные соединения, полезные для их получения, описаны в публикации международной заявки на патент WO2016/054421.

Целевые гены

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, миРНК) может использоваться для понижающей регуляции или трансляции (т. е. экспрессии) гена, представляющего интерес. Представляющие интерес гены включают, но не ограничиваются ими, гены, связанные с вирусной инфекцией и выживанием, гены, связанные с метаболическими заболеваниями и расстройствами (например, заболеваниями и расстройствами печени), гены, связанные с онкогенезом и трансформацией клеток (например, рак), ангиогенные гены, гены иммуномодуляторов, такие как гены, связанные с воспалительными и аутоиммунными ответами, гены рецепторов лигандов и гены, связанные с нейродегенеративными расстройствами. В определенных вариантах осуществления представляющий интерес ген экспрессируется в гепатоцитах.

Гены, связанные с вирусной инфекцией и выживанием, включают гены, экспрессируемые вирусом для связывания, проникновения и репликации в клетке. Особый интерес представляют вирусные последовательности, ассоциированные с хроническими вирусными заболеваниями. Последовательности вирусного генома, представляющие особый интерес, включают последовательности филовирсов, таких как вирус Эбола и вирус, вызывающий «марбургскую болезнь» (см., например, Geisbert et al., *J. Infect. Dis.*, 193:1650-1657 (2006)); аренавирусов, таких как вирус Ласса, вирус Джунина, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и вирус Сабиа (Buchmeier et al., *Arenaviridae: the viruses and their replication*, In: *FIELDS VIROLOGY*, Knipe et al. (eds.), 4th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, (2001)); вирусов гриппа, таких как вирусы гриппа А, В и С (см., например, Steinhauer et al., *Annu Rev Genet.*, 36:305-332 (2002); and Neumann et al., *J Gen Virol.*, 83:2635-2662 (2002)); вирусов гепатита (см., например, Hamasaki et al., *FEBS Lett.*, 543:51 (2003); Yokota et al., *EMBO Rep.*, 4:602 (2003); Schlomai et al., *Hepatology*, 37:764 (2003); Wilson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:2783 (2003); Kapadia et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:2014 (2003); and *FIELDS VIROLOGY*, Knipe et al. (eds.), 4th ed., Lippincott-Raven,

Philadelphia (2001)); вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (Banerjea et al., *Mol. Ther.*, 8:62 (2003); Song et al., *J. Virol.*, 77:7174 (2003); Stephenson, *JAMA*, 289:1494 (2003); Qin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:183 (2003)); вирусов герпеса (Jia et al., *J. Virol.*, 77:3301 (2003)); и вирусов папилломы человека (ВПЧ) (Hall et al., *J. Virol.*, 77:6066 (2003); Jiang et al., *Oncogene*, 21:6041 (2002)).

Примеры последовательностей нуклеиновых кислот филовируса, которые можно подавить, включают, но не ограничиваются ими, последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие структурные белки (например, VP30, VP35, нуклеопротеин (NP), белок полимеразы (L-pol)) и мембрано-ассоциированные белки (например, VP40, гликопротеин (GP), VP24). Полные последовательности генома вируса Эбола изложены, например, в №№ доступа в Genbank NC-002549; AY769362; NC-006432; NC-004161; AY729654; AY354458; AY142960; AB050936; AF522874; AF499101; AF272001 и AF086833. Последовательности VP24 вируса Эбола изложены в, например, №№ доступа в Genbank U77385 и AY058897. Последовательности L-pol вируса Эбола изложены в, например, № доступа в Genbank X67110. Последовательности VP40 вируса Эбола изложены в, например, № доступа в Genbank AY058896. Последовательности NP вируса Эбола изложены в, например, № доступа в Genbank AY058895. Последовательности GP вируса Эбола изложены в, например, № доступа в Genbank AY058898; Sanchez et al., *Virus Res.*, 29:215-240 (1993); Will et al., *J. Virol.*, 67:1203-1210 (1993); Volchkov et al., *FEBS Lett.*, 305:181-184 (1992); и патенте США № 6713069. Дополнительные последовательности вируса Эбола изложены в, например, №№ доступа в Genbank L11365 и X61274. Полные геномные последовательности вируса, вызывающего «марбургскую болезнь», изложены в, например, №№ доступа в Genbank NC-001608; AY430365; AY430366 и AY358025. Последовательности GP вируса, вызывающего «марбургскую болезнь», изложены в, например, №№ доступа в Genbank AF005734; AF005733 и AF005732. Последовательности VP35 вируса, вызывающего «марбургскую болезнь», изложены в, например, №№ доступа в Genbank AF005731 и AF005730. Дополнительные последовательности вируса, вызывающего «марбургскую болезнь», изложены в, например, №№ доступа в Genbank X64406; Z29337; AF005735 и Z12132. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на последовательности нуклеиновых кислот вируса Эбола и вируса, вызывающего «марбургскую болезнь», включают те, которые описаны в публикации патента США № 20070135370, описание которого включено в данный документ в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Примеры последовательностей нуклеиновых кислот вируса гриппа, которые можно подавить, включают, но не ограничиваются ими, последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие нуклеопротеин (NP), матричные белки (M1 и M2), неструктурные белки (NS1 и NS2), РНК-полимеразу (PA, PB1, PB2), нейраминидазу (NA) и гемагглютинин (HA). Последовательности NP вируса гриппа А изложены в, например, №№ доступа в Genbank NC-004522; AY818138; AB166863; AB188817; AB189046; AB189054; AB189062; AY646169; AY646177; AY651486; AY651493; AY651494;

AY651495; AY651496; AY651497; AY651498; AY651499; AY651500; AY651501; AY651502; AY651503; AY651504; AY651505; AY651506; AY651507; AY651509; AY651528; AY770996; AY790308; AY818138 и AY818140, Последовательности РА вируса гриппа А изложены в, например, №№ доступа в Genbank AY818132; AY790280; AY646171; AY818132; AY818133; AY646179; AY818134; AY551934; AY651613; AY651610; AY651620; AY651617; AY651600; AY651611; AY651606; AY651618; AY651608; AY651607; AY651605; AY651609; AY651615; AY651616; AY651640; AY651614; AY651612; AY651621; AY651619; AY770995 и AY724786. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на последовательности нуклеиновых кислот вируса гриппа, включают те, которые описаны в патентной публикации США № 20070218122, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Примеры последовательностей нуклеиновых кислот вируса гепатита, которые можно подавить, включают, но не ограничиваются ими, последовательности нуклеиновых кислот, участвующие в транскрипции и трансляции (например, En1, En2, X, P), и последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие структурные белки (например, основные белки, включая С- и С-родственные белки, капсидные белки и белки оболочки, включая S-, М- и/или L-белки или их фрагменты) (см., например, FIELDS VIROLOGY, выше). Примеры последовательностей нуклеиновых кислот вируса гепатита С (HCV), которые можно подавить, включают, но не ограничиваются ими, 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), 3'-нетранслируемую область (3'-UTR), область кодона инициации трансляции полипротеина, последовательность участка внутренней посадки рибосомы (IRES) и/или последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие ядерный белок, белок E1, белок E2, белок р7, белок NS2, протеазу/геликазу NS3, белок NS4A, белок NS4B, белок NS5A и/или РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B. Геномные последовательности изложены в, например, №№ доступа в Genbank NC-004102 (генотип HCV 1a), AJ238799 (генотип HCV 1b), NC-009823 (генотип HCV 2), NC-009824 (генотип HCV 3), NC-009825 (генотип HCV 4), NC-009826 (генотип HCV 5) и NC-009827 (генотип HCV 6). Последовательности нуклеиновых кислот вируса гепатита А изложены, например, в № доступа в Genbank NC-001489; последовательности нуклеиновых кислот вируса гепатита В изложены, например, в № доступа в Genbank NC-003977; последовательность нуклеиновой кислоты вируса гепатита D изложена, например, № доступа в Genbank NC-001653; последовательности нуклеиновых кислот вируса гепатита Е изложены, например, в № доступа в Genbank NC-001434; и последовательности нуклеиновых кислот вируса гепатита G изложены, например, в № доступа в Genbank NC-001710. Подавление последовательностей, кодирующих гены, связанные с вирусной инфекцией и выживанием, можно удобно использовать в комбинации с введением обычных агентов, используемых для лечения вирусного состояния. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на последовательности нуклеиновых кислот вируса гепатита, включают те, которые описаны в патентных публикациях США №№

20060281175, 20050058982 и 20070149470; патенте США № 7348314; и предварительной заявке США № 61/162127, поданной 20 марта 2009 г., раскрытия которых полностью включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Гены, связанные с заболеваниями и расстройствами обмена веществ (например, расстройствами, при которых печень является мишенью, и заболеваниями и расстройствами печени), включают, например, гены, экспрессируемые при дислипидемии (например, X-рецепторы печени, такие как LXR α и LXR β (№ доступа в Genbank NM-007121), фарнезоидные X-рецепторы (FXR) (№ доступа в Genbank NM-005123), белок, связывающий стеролрегулирующие элементы (SREBP), протеаза сайта-1 (SIP), 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза (HMG-кофермент А редуктаза), аполипопротеин В (ApoB) (номер доступа в Genbank NM-000384), аполипопротеин СIII (ApoC3) (№№ доступа в Genbank NM-000040 и NG-008949 REGION: 5001.8164) и аполипопротеин Е (ApoE) (№№ доступа в Genbank NM-000041 и NG-007084 REGION: 5001.8612)); и диабет (например, глюкозо-6-фосфатаза) (см., например, Forman et al., Cell, 81:687 (1995); Seol et al., Mol. Endocrinol., 9:72 (1995), Zavacki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:7909 (1997); Sakai et al., Cell, 85:1037-1046 (1996); Duncan et al., J. Biol. Chem., 272:12778-12785 (1997); Willy et al., Genes Dev., 9:1033-1045 (1995); Lehmann et al., J. Biol. Chem., 272:3137-3140 (1997); Janowski et al., Nature, 383:728-731 (1996); and Peet et al., Cell, 93:693-704 (1998)). Специалист в данной области поймет, что гены, связанные с метаболическими заболеваниями и расстройствами (например, заболеваниями и расстройствами, при которых печень является мишенью, и заболеваниями и расстройствами печени), включают гены, которые экспрессируются в самой печени, а также гены, экспрессируемые в других органах и тканях. Подавление последовательностей, кодирующих гены, связанные с метаболическими заболеваниями и расстройствами, можно удобно использовать в комбинации с введением обычных агентов, используемых для лечения заболевания или расстройства. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на ген ApoB, включают те, которые описаны в публикации патента США № 20060134189, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на ген ApoC3, включают те, которые описаны в предварительной заявке США № 61/147235, поданной 26 января 2009 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Примеры последовательностей генов, связанных с онкогенезом и трансформацией клеток (например, раком или другой неоплазией), включают митотические кинезины, такие как Eg5 (KSP, KIF11; номер доступа в Genbank NM-004523); серин/треониновые киназы, такие как polo-подобная киназа 1 (PLK-1) (номер доступа в Genbank NM-005030; Barr et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 5:429-440 (2004)); тирозинкиназы, например, WEE1 (№№ доступа в Genbank NM-003390 и NM-001143976); ингибиторы апоптоза, например XIAP (№ доступа в Genbank NM-001167); субъединицы сигнаlosомы COP9, например,

CSN1, CSN2, CSN3, CSN4, CSN5 (JAB1; № доступа в Genbank NM-006837); CSN6, CSN7A, CSN7B и CSN8; убиквитин-лигазы, например, COP1 (RFWD2; №№ доступа в Genbank NM-022457 и NM-001001740); и гистондеацетилазы, например, HDAC1, HDAC2 (№ доступа в Genbank NM-001527), HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9 и т. д. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на гены Eg5 и XIAP, включают молекулы, описанные в заявке на патент США № 11/807872, поданной 29 мая 2007 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на ген PLK-1, включают молекулы, описанные в патентных публикациях США №№ 20050107316 и 20070265438; и заявке на патент США № 12/343342, поданной 23 декабря 2008 г., раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылка во всей своей полноте для всех целей. Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на ген CSN5, включают те, которые описаны в предварительной заявке США № 61/045251, поданной 15 апреля 2008 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Дополнительные примеры последовательностей генов, связанных с онкогенезом и трансформацией клеток, включают последовательности транслокации, такие как гибридные гены MLL, BCR-ABL. (Wilda et al., *Oncogene*, 21:5716 (2002); Scherr et al., *Blood*, 101:1566 (2003)), TEL-AML1, EWS-FLI1, TLS-FUS, PAX3-FKHR, BCL-2, AML1-ETO и AML1-MTG8 (Heidenreich et al., *Blood*, 101:3157 (2003)); последовательности сверхэкспрессии, такие как гены множественной лекарственной резистентности (Nieth et al., *FEBS Lett.*, 545:144 (2003); Wu et al., *Cancer Res.* 63:1515 (2003)), циклины (Li et al., *Cancer Res.*, 63:3593 (2003); Zou et al., *Genes Dev.*, 16:2923 (2002)), бета-катенин (Verma et al., *Clin Cancer Res.*, 9:1291 (2003)), гены теломеразы (Kosciolek et al., *Mol Cancer Ther.*, 2:209 (2003)), c-MYC, N-MYC, BCL-2, рецепторы фактора роста (например, EGFR/ErbB1 (№№ доступа в Genbank NM-005228, NM-201282, NM-201283 и NM-201284; см. также Nagy et al. *Exp. Cell Res.*, 285:39-49 (2003), ErbB2/HER-2 (№№ доступа в Genbank NM-004448 и NM-001005862), ErbB3 (№№ доступа в Genbank NM-001982 и NM-001005915) и ErbB4 (№№ доступа в Genbank NM-005235 и NM-001042599); и мутированные последовательности, такие как RAS (обзор в Tuschl and Borkhardt, *Mol. Interventions*, 2:158 (2002)). Неограничивающие примеры молекул миРНК, нацеленных на ген EGFR, включают молекулы, описанные в заявке на патент США № 11/807872, поданной 29 мая 2007 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Подавление последовательностей, кодирующих ферменты репарации ДНК, находит применение в комбинации с введением химиотерапевтических агентов (Collis et al., *Cancer Res.*, 63:1550 (2003)). Гены, кодирующие белки, связанные с миграцией опухолей, также представляют собой целевые последовательности-мишени, представляющие интерес, например, интегрины, селектины и металлопротеиназы. Приведенные выше примеры не являются исключительными. Специалисты в данной

области поймут, что любая последовательность целого или частичного гена, которая облегчает или способствует онкогенезу или трансформации клеток, росту опухоли или миграции опухоли, может быть включена в качестве матричной последовательности.

Ангиогенные гены могут способствовать образованию новых сосудов. Особый интерес представляет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (Reich et al., *Mol. Vis.*, 9:210 (2003)) или VEGFR. Последовательности мРНК, нацеленные на VEGFR, изложены, например, в GB 2396864; публикации патента США № 20040142895; и CA 2456444, раскрытия которых полностью включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Антиангиогенные гены способны подавлять неоваскуляризацию. Эти гены особенно полезны для лечения тех видов рака, при которых ангиогенез играет роль в патологическом развитии заболевания. Примеры антиангиогенных генов включают, но не ограничиваются ими, эндостатин (см., например, патент США № 6174861), ангиостатин (см., например, патент США № 5639725) и VEGFR2 (см., например, Decaussin et al., *J. Pathol.*, 188: 369-377 (1999)), раскрытия которых полностью включены в данный документ посредством ссылки для всех целей. Иммуномодуляторные гены представляют собой гены, которые модулируют один или несколько иммунных ответов. Примеры генов иммуномодуляторов включают, без ограничения, цитокины, такие как факторы роста (например, TGF- α , TGF- β , EGF, FGF, IGF, NGF, PDGF, CGF, GM-CSF, SCF и т. д.), интерлейкины (например, IL-2, IL-4, IL-12 (Hill et al., *J. Immunol.*, 171:691 (2003)), IL-15, IL-18, IL-20 и т. д.), интерфероны (например, IFN- α , IFN- β , IFN- γ и т. д.) и TNF. Гены лигандов Fas и Fas также являются представляющими интерес последовательностями-мишенями иммуномодулятора (Song et al., *Nat. Med.*, 9:347 (2003)). Гены, кодирующие вторичные сигнальные молекулы в гемопозитических и лимфоидных клетках, также включены в настоящее изобретение, например, киназы семейства Tec, такие как тирозинкиназа Брутона (Btk) (Heinonen et al., *FEBS Lett.*, 527:274 (2002)).

Лиганды клеточных рецепторов включают лиганды, которые способны связываться с рецепторами клеточной поверхности (например, рецептором инсулина, рецептором ЭПО, рецепторами, связанными с G-белком, рецепторами с активностью тирозинкиназы, рецепторами цитокинов, рецепторами факторов роста и т. д.), чтобы модулировать (например, ингибировать, активировать и т. д.) физиологический путь, в котором участвует рецептор (например, изменение уровня глюкозы, развитие клеток крови, митогенез и т. д.). Примеры лигандов клеточных рецепторов включают, но не ограничиваются ими, цитокины, факторы роста, интерлейкины, интерфероны, эритропоэтин (ЭПО), инсулин, глюкагон, лиганды рецепторов, связанных с G-белком, и т. д. Шаблоны, кодирующие расширение тринуклеотидных повторов (например, CAG-повторы), находят применение в подавлении патогенных последовательностей при нейродегенеративных расстройствах, вызванных увеличением количества тринуклеотидных повторов, таких как спинобульбулярная мышечная атрофия и болезнь Хантингтона (Caplen et al., *Hum. Mol. Genet.*, 11:175 (2002)).

Некоторые другие целевые гены, на которые может быть нацелена нуклеиновая кислота (например, мРНК), для понижающей регуляции или подавления экспрессии гена, включают, но не ограничиваются ими, актин, альфа 2, гладкую мышцу, аорту (ACTA2), алкогольдегидрогеназу 1A (ADH1A), алкогольдегидрогеназу 4 (ADH4), алкогольдегидрогеназу 6 (ADH6), афамин (AFM), ангиотензиноген (AGT), серинпируватаминотрансферазу (AGXT), альфа-2-HS-гликопротеин (AHSG), член C4 семейства 1 альдо-кето редуктаз (AKR1C4), сывороточный альбумин (ALB), предшественник альфа-1-микроглобулина/бикунина (AMBIP), ангиопоэтин-родственный белок 3 (ANGPTL3), сывороточный амилоидный Р-компонент (APCS), алипопротеин А-II (APOA2), алипопротеин В-100 (APOB), алипопротеин С3 (APOC3), алипопротеин С-IV (APOC4), алипопротеин F (APOF), бета-2-гликопротеин 1 (APOH), аквапорин-9 (AQP9), КоА желчных кислот: N-ацилтрансфераза аминокислоты (BAAT), бета-цепь С4b-связывающего белка (C4BPB), предполагаемый неохарактеризованный белок, кодируемый LINC01554 (C5orf27), фактор комплемента 3 (C3), фактор комплемента 5 (C5), компонент комплемента С6 (C6), С8-альфа-цепь (C8A) компонента комплемента, С8-бета-цепь (C8B) компонента комплемента, С8-гамма-цепь (C8G) компонента комплемента, компонент комплемента С9 (C9), кальмодулин-связывающий активатор транскрипции1 (CAMTA1), CD38 (CD38), фактор комплемента В (CFB), белок 1, связанный с фактором комплемента Н (CFHR1), белок 2, связанный с фактором комплемента Н (CFHR2), белок 3, связанный с фактором комплемента Н (CFHR3), каннабиноидный рецептор 1 (CNR1), церулоплазмин (CP), карбоксипептидазу В2 (CPB2), фактор роста соединительной ткани (CTGF), С-Х-С мотив хемокина 2 (CXCL2), цитохром P450 1A2 (CYP1A2), цитохром P450 2A6 (CYP2A6), цитохром P450 2C8 (CYP2C8), цитохром P450 2C9 (CYP2C9), член 6 подсемейства D семейства 2 цитохрома P450(CYP2D6), цитохром P450 2E1 (CYP2E1), филлохинон-омега-гидроксилазу CYP4F2 (CYP4F2), 7-альфа-гидроксихолест-4-ен-3-он 12-альфа-гидроксилазу (CYP8B1), дипептидилпептидазу 4 (DPP4), фактор свертывания крови 12 (F12), фактор свертывания крови II (тромбин) (F2), фактор свертывания крови IX (F9), альфа-цепь фибриногена (FGA), бета-цепь фибриногена (FGB), гамма-цепь фибриногена (FGG), фибриноген-подобный белок 1 (FGL1), флаavin-содержащая монооксигеназу 3 (FMO3), флаavin-содержащая монооксигеназу 5 (FMO5), группоспецифичный компонент (витамин-D-связывающий фактор) (GC), рецептор гормона роста (GHR), глицин-N-метилтрансферазу (GNMT), гиалуронан-связывающий белок 2 (HABP2), противомикробный пептид гепсидина (HAMP), оксидазу гидроксикислоты (гликолатоксидазу) 1 (HAO1), активатор HGF (HGFA), гаптоглобин-связанный белок; гаптоглобин (HPR), гемопексин(HPX), гликопротеин, богатый гистидином (HRG), гидроксистероид-(11-бета)-дегидрогеназу 1 (HSD11B1), гидроксистероид-(17-бета)-дегидрогеназу 13 (HSD17B13), тяжелую цепь H1 ингибитора интер-альфа-трипсина (ITIH1), тяжелую цепь H2 ингибитора интер-альфа-трипсина (ITIH2), тяжелую цепь H3 ингибитора интер-альфа-трипсина (ITIH3), тяжелую цепь H4 ингибитора интер-альфа-трипсина (ITIH4), прокалликреин (KLKB1),

лактатдегидрогеназу А (LDHA), экспрессируемый в печени противомикробный пептид 2 (LEAP2), хемотаксин 2, полученный из лейкоцитов (LECT2), липопротеин (а) (LPA), маннан-связывающую лектин-серинпептидазу 2 (MASP2), изоформу S-аденозилметионинсинтазы типа 1 (MAT1A), оксидазу 4 NADPH (NOX4), поли-[АДФ-рибоза]-полимеразу 1 (PARP1), параоксоназу 1 (PON1), параоксоназу 3 (PON3), витамин К-зависимый белок С (PROC), ретинолдегидрогеназу 16 (RDH16), сывороточный амилоид А4, конститутивный (SAA4), сериндегидратазу (SDS), член 1 семейства серпинов (SERPINA1), серпин А11 (SERPINA11), каллиостатин (SERPINA4), глобулин, связывающий кортикостероид (SERPINA6), антитромбин-III (SERPINC1), кофактор 2 гепарина (SERPIND1), член 1 семейства Н серпинов (SERPINH1), член 2 семейства 5 переносчиков растворенных веществ (SLC5A2), котранспортер натрия/желчной кислоты (SLC10A1), член 5 семейства 13 переносчиков растворенных веществ (SLC13A5), член 1 семейства 22 переносчиков растворенных веществ (SLC22A1), член 47 семейства 25 переносчиков растворенных веществ (SLC25A47), член семейства переносчиков растворенных веществ 2, облегченный переносчик глюкозы 2 (SLC2A2), натрий-связанный переносчик нейтральных аминокислот 4 (SLC38A4), член семейства переносчиков органических анионов-носителей растворенного вещества 1В1 (SLCO1B1), сфингомиелинфосфодиэстеразу 1 (SMPD1), сульфотрансферазу желчных солей (SULT2A1), тирозинаминотрансферазу (TAT), триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO2), семейство УДФ-глюкуронозилтрансферазы 2, полипептид В10 (UGT2B10), семейство УДФ-глюкуронозилтрансферазы 2, полипептид В15 (UGT2B15), семейство УДФ-глюкуронозилтрансферазы 2, полипептид В4 (UGT2B4) и витронектин (VTN).

Кроме пригодности для подавления экспрессии любого из описанных выше генов для терапевтических целей, определенные нуклеиновые кислоты (например, миРНК), описанные в данном документе, также пригодны в исследованиях и разработках, а также в диагностических, профилактических, прогностических, клинических целях и других применениях в сфере здравоохранения. В качестве неограничивающего примера определенные нуклеиновые кислоты (например, миРНК) могут быть использованы в исследованиях проверки мишеней, направленных на проверку того, может ли ген, представляющий интерес, потенциально быть терапевтической мишенью. Некоторые нуклеиновые кислоты (например, миРНК) также можно использовать в исследованиях по идентификации мишеней, направленных на обнаружение генов в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Образование молекул миРНК

миРНК может быть представлена в нескольких формах, включая, *например*, в виде одного или нескольких выделенных дуплексов малой интерферирующей РНК (миРНК), в виде более длинной двухцепочечной РНК (дсРНК) или в виде миРНК или дсРНК, транскрибируемых из транскрипционной кассеты в плазмиде ДНК. В некоторых вариантах осуществления миРНК может быть получена ферментативно или путем частичного/полного органического синтеза, и модифицированные рибонуклеотиды могут

быть введены путем ферментативного или органического синтеза *in vitro*. В некоторых случаях каждую нить получают химическим путем. Способы синтеза молекул РНК известны в данной области техники, *например*, способы химического синтеза, как описано у Verma and Eckstein (1998) или как описано в данном документе.

Способы выделения РНК, синтеза РНК, гибридизации нуклеиновых кислот, создания и скрининга библиотек кДНК и проведения ПЦР хорошо известны в данной области техники (*см.*, *например*, Gubler and Hoffman, *Gene*, 25:263-269 (1983); Sambrook et al., *supra*; Ausubel et al., *supra*), as are PCR methods (see, U.S. Patent Nos. 4,683,195 and 4,683,202; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis et al., eds, 1990)). Библиотеки экспрессии также хорошо известны специалистам в данной области техники. Дополнительные основные тексты, раскрывающие общие способы применения в этом изобретении, включают: Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2nd ed. 1989); Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); and *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al., eds., 1994). Раскрытия этих ссылок включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Как правило, миРНК синтезируются химическим путем. Олигонуклеотиды, которые содержат молекулы миРНК по изобретению, могут быть синтезированы с использованием любого из множества методов, известных в данной области техники, таких как описанные в Usman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 109:7845 (1987); Scaringe et al., *Nucl. Acids Res.*, 18:5433 (1990); Wincott et al., *Nucl. Acids Res.*, 23:2677-2684 (1995); and Wincott et al., *Methods Mol. Bio.*, 74:59 (1997). В синтезе олигонуклеотидов используются обычные защитные и связывающие группы нуклеиновых кислот, такие как диметокситритил на 5'-конце и фосфорамидиты на 3'-конце. В качестве неограничивающего примера мелкомасштабные синтезы можно проводить на установке для синтеза от Applied Biosystems с использованием протокола в масштабе 0,2 мкмоль. Альтернативно синтезы в объеме 0,2 мкмоль могут быть выполнены на установке для синтеза 96-луночного планшета от Protogene (Пало-Алто, Калифорния). Однако больший или меньший объем синтеза также входит в объем настоящего изобретения. Подходящие реагенты для синтеза олигонуклеотидов, способы снятия защиты с РНК и способы очистки РНК известны специалистам в данной области техники.

Молекулы миРНК могут быть собраны из двух разных олигонуклеотидов, где один олигонуклеотид содержит смысловую цепь, а другой содержит антисмысловую цепь миРНК. Например, каждую цепь можно синтезировать отдельно и соединить вместе путем гибридизации или лигирования после синтеза и/или снятия защиты.

Связывающая группа

Конъюгаты по изобретению могут включать одну или более связывающих групп (например, L^3 или L^4). Структура каждой связывающей группы может варьироваться при условии, что функции конъюгата описаны в данном документе. Например, структура каждой связывающей группы различается по длине и составу атомов, и каждая связывающая группа может быть разветвленной, неразветвленной, циклической или их

комбинацией. Связывающая группа может также модулировать свойства растворимости, стабильности или агрегации конъюгата.

В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 3-1000 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 3-500 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 3-200 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 3-50 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 10-1000 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 10-500 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 10-200 атомов. В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит около 10-50 атомов.

В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит атомы, выбранные из H, C, N, S и O.

В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит атомы, выбранные из H, C, N, S, P и O.

В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от около 1 до 1000 (или 1-750, 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 1-25, 1-10, 1-5, 5-1000, 5-750, 5-500, 5-250, 5-100, 5-50, 5-25, 5-10 или 2-5 атомов углерода), где один или более атомов углерода необязательно независимо заменены -O-, -S-, -N(R^a)-, 3-7-членным гетероциклом, 5-6-членным гетероарилом или карбоциклом, и где каждая цепь, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил или карбоцикл необязательно и независимо замещен одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или более) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, -N(R^a)₂, гидрокси, оксо (=O), карбоксо, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси, где каждый R^a независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил. В одном варианте линкер содержит разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от около 1 до 1000 (или 1-750, 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 1-25, 1-10, 1-5, 5-1000, 5-750, 5-500, 5-250, 5-100, 5-50, 5-25, 5-10 или 2-5 атомов углерода), где один или более атомов углерода необязательно независимо заменены -O-, -S-, -N(R^a)-, где каждый R^a независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

В одном варианте осуществления каждая связывающая группа содержит полиэтиленгликоль. В одном варианте осуществления связывающая группа содержит полиэтиленгликоль, связанный с остальной частью целевого конъюгата карбонильной группой. В одном варианте осуществления полиэтиленгликоль содержит от около 1 до около 500 или от около 5 до около 500 или от около 3 до около 100 повторов (например, -CH₂CH₂O-) (Greenwald, R.B., et al., Poly (ethylene glycol) Prodrugs: Altered Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Chapter, 2.3.1., 283-338; Filpula, D., et al., Releasable PEGylation of

proteins with customized linkers, *Advanced Drug Delivery*, 60, 2008, 29-49; Zhao, H., et al., *Drug Conjugates with Poly(Ethylene Glycol)*, *Drug Delivery in Oncology*, 2012, 627-656).

Варианты осуществления

В одном варианте осуществления А представляет собой нацеливающий лиганд, который специфично связывается с молекулой на поверхности клетки-мишени.

В одном варианте осуществления конъюгат нуклеиновой кислоты и полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят отдельно.

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят после введения конъюгата нуклеиновой кислоты.

В одном варианте осуществления конъюгат нуклеиновой кислоты и полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят совместно в одной композиции.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд и T⁵ различаются и либо (i) специфично связываются с одной и той же молекулой клеточной поверхности, либо (ii) специфично связываются с другой молекулой клеточной поверхности на целевой клетке.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд и T⁵ являются одинаковыми и каждый специфично связывается с одной и той же молекулой клеточной поверхности.

В одном варианте осуществления клетка представляет собой секреторную клетку, хондроцит, эпителиальную клетку, нервную клетку, мышечную клетку, клетку крови, эндотелиальную клетку, перицит, фибробласт, глиальную клетку или дендритную клетку.

В одном варианте осуществления клетка представляет собой раковую клетку, иммунную клетку, бактериально-инфицированную клетку, вирусно-инфицированную клетку или клетку с аномальной метаболической активностью.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд специфично связывается с молекулой клеточной поверхности, выбранной из группы, состоящей из рецептора трансферрина типа 1, рецептора трансферрина типа 2, рецептора EGF, HER2/Neu, рецептора VEGF, рецептора PDGF, интегрина, рецептора NGF, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD33, CD43, CD38, CD56, CD69, рецептора асиалогликопротеина (ASGPR), простатспецифического мембранного антигена (PSMA), рецептора фолиевой кислоты и сигма-рецептора.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд содержит нацеливающий фрагмент малой молекулы.

В одном варианте осуществления нацеливающий фрагмент малой молекулы представляет собой сахар, витамин, бисфосфонат или их аналог.

В одном варианте осуществления сахар выбран из лактозы, галактозы, N-ацетилгалактозамина (NAG), маннозы и манноза-6-фосфата (М6Р).

В одном варианте осуществления витамин представляет собой фолиевую кислоту.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд содержит белок.

В одном варианте осуществления белок представляет собой антитело, пептидный аптамер или белок, полученный из природного лиганда молекулы клеточной поверхности.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд содержит пептид.

В одном варианте осуществления пептид представляет собой интегрин-связывающий пептид, LOX-1-связывающий пептид и пептид эпидермальный фактор роста (EGF), пептид нейротензин, пептид NL4 или пептид ламинина YIGSR.

В одном варианте осуществления клетка представляет собой гепатоцит.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд специфично связывается с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR).

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд содержит остаток N-ацетилгалактозамина (NAG).

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, содержит три области:

моносахарид,

гидрофильную область, содержащую полиэтиленгликольметакрилат 4-5 (PEGMA 4-5) и гидроксиэтилметакрилат (HMA); и

область, которая обеспечивает высвобождение эндосом

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XX):



где:

PEGMA представляет собой полиэтиленгликольметакрилатный остаток с 2-20 этиленгликолевыми единицами; M^2 представляет собой метакрилатный остаток, выбранный из группы, состоящей из

(C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

разветвленного (C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

холестерилметакрилатного остатка;

(C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора; и

разветвленного (C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора;

BMA представляет собой бутилметакрилатный остаток;

RAA представляет собой остаток пропилакриловой кислоты;

DMAEMA представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный остаток;

каждый m и n представляют собой мольную долю больше 0, где m больше чем n и $m+n=1$;

q представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

r представляют собой мольную долю от 0,05 до 0,6;

s представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

$q+r+s=1$;

v составляет от 1 до 25 кДа;

w составляет от 1 до 25 кДа;

T⁵ представляет собой нацеливающий фрагмент (*например*, пептид, полимер или сахарид); и

L отсутствует или представляет собой связывающий фрагмент.

В одном варианте осуществления M² выбран из группы, состоящей из:

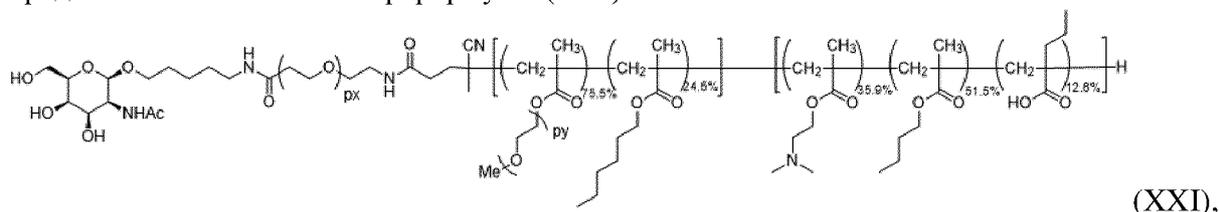
- 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутилметакрилатного остатка,
- 3,3,4,4,5,6,6,6-октафтор-5(трифторметил)гексилметакрилатного остатка,
- 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-пентадекафтороктил-2-метилакрилатного остатка,
- 3,3,4,4,5,5,6,6,6-нонафторгексилметакрилатного остатка,
- 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-тридекафтороктилметакрилатного остатка,
- 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4-метил-5-пентилметакрилатного остатка, 2-[(1',1',1'-трифтор-2'-гидрокси)пропил]-3-норборнилметакрилатного остатка,
- 2-этилгексилметакрилатного остатка,
- бутилметакрилатного остатка,
- гексилметакрилатного остатка,
- октилметакрилатного остатка,
- н-децилметакрилатного остатка,
- лаурилметакрилатного остатка,
- миристилметакрилатного остатка,
- стеарилметакрилатного остатка,
- холестерилметакрилатного остатка,
- этиленгликольфенилэфирметакрилатного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-фенилэтилэфирного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]этилэфирного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-(1H-имидазол-1-ил)этилэфирного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, циклогексилэфирного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[бис(1-метилэтил)амино]этилэфирного остатка,
- 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 3-метилбутилэфирного остатка,
- неопентилметакрилатного остатка,
- трет-бутилметакрилатного остатка,
- 3,3,5-триметилциклогексилметакрилатного остатка,
- 2-гидроксипропилметакрилатного остатка,
- 5-нонилметакрилатного остатка,
- 2-бутил-1-октилметакрилатного остатка,
- 2-гексил-1-децилметакрилатного остатка и
- 2-(трет-бутил амино)этилметакрилатного остатка.

В одном варианте осуществления PEGMA имеет 4-5 единиц этиленгликоля или 7-8 единиц этиленгликоля.

В одном варианте осуществления T^1 и L присутствуют и T^1 содержит остаток N-ацетилгалактозамина (NAG).

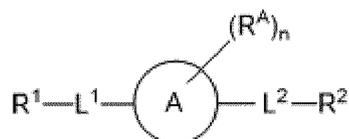
В одном варианте осуществления L содержит фрагмент полиэтиленгликоля (ПЭГ), имеющий 2-20 единиц этиленгликоля.

В одном варианте осуществления полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XXI):



где rx является целым числом от около 2 до около 50, *например*, от около 2 до около 20, *например*, от 4 до 12 (*например*, 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 или 50). В некоторых вариантах осуществления rx является целым числом от около 8 до около 16 (*например*, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16). В некоторых вариантах осуществления rx составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 2 до около 20 (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20). В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 2 до около 10 (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). В некоторых вариантах осуществления ru является целым числом от около 4 до около 5 (*например*, 4 или 5).

В одном варианте осуществления соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



(I)

где:

R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо A отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^B, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; или его соль.

В одном варианте осуществления

R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо A отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^B и C_{1-8} алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

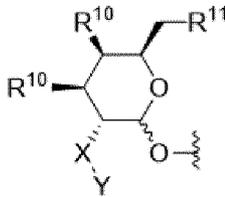
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-сахарид})_p$.

где каждый L^3 независимо представляет собой связывающую группу;

p равно 1, 2 или 3; и

сахарид представляет собой моносахарид или дисахарид.

В одном варианте осуществления сахарид представляет собой:



где:

X представляет собой NR^3 , и Y выбран из $-(C=O)R^4$, $-SO_2R^5$ и $-(C=O)NR^6R^7$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой NR^8R^9 ;

R^3 представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

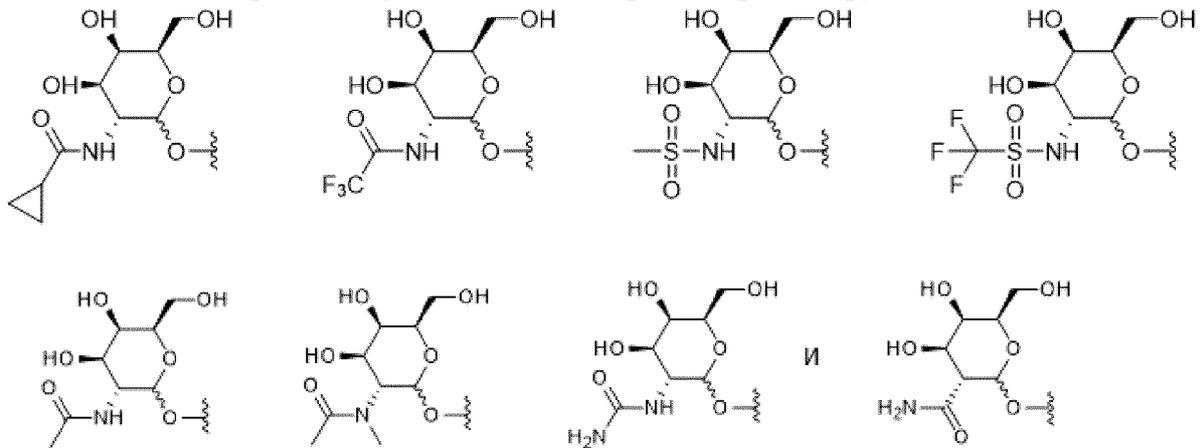
каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси;

R^{10} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$ или $-F$; и

R^{11} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$, $-F$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила, (C₁-C₄)алкокси и (C₁-C₄)галогеналкокси.

В одном варианте осуществления сахарид выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления сахарид представляет собой:

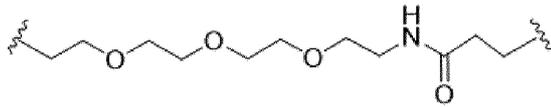


N-ацетилгалактозамин (GalNAc) GalPro.

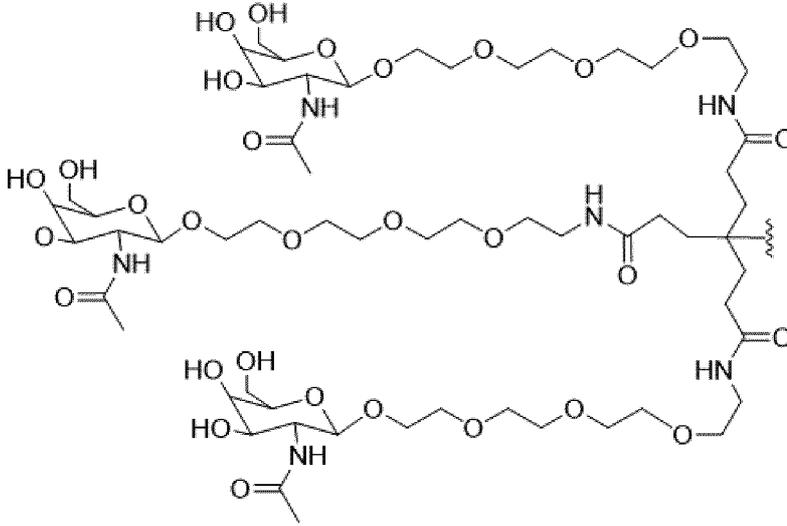
В одном варианте осуществления каждый L³ независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления каждый L³ независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

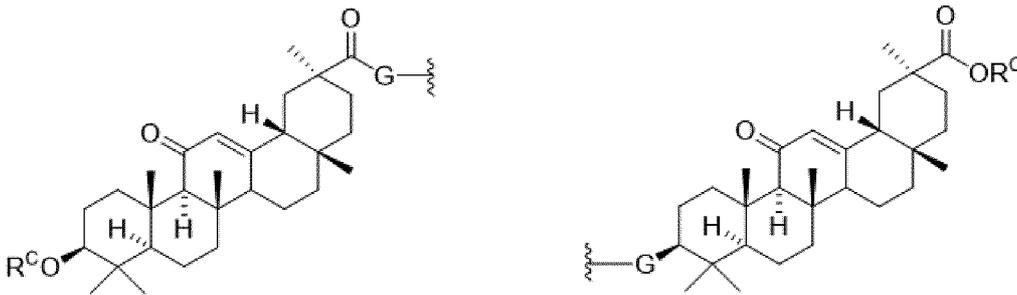
В одном варианте осуществления L³ представляет собой:



В одном варианте осуществления R^1 представляет собой:



В одном варианте осуществления R^1 представляет собой:

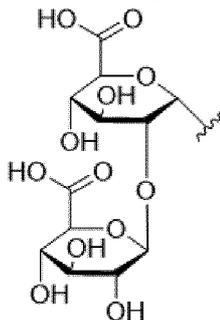


где:

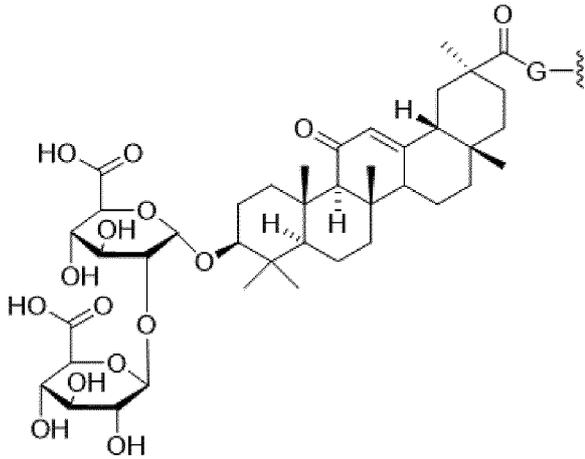
G представляет собой -NH- или -O-;

R^C представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) галогеналкил, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_{20}) циклоалкил, (C_3-C_{20}) гетероцикл, арил, гетероарил, моносахарид, дисахарид или трисахарид; и где циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил и сахарид необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, карбоксила, гидроксила, amino, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси.

В одном варианте осуществления R^C представляет собой:



В одном варианте осуществления R^1 представляет собой:

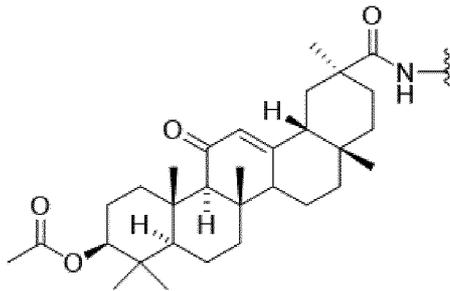


В одном варианте осуществления R^C представляет собой:

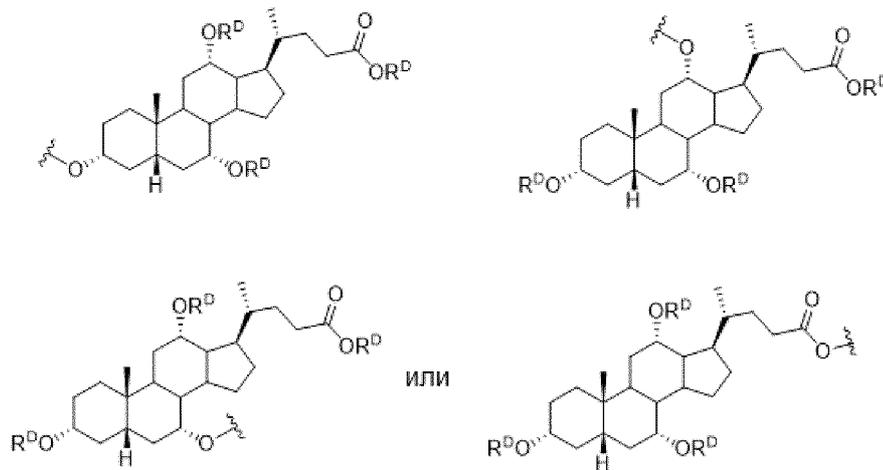


В одном варианте осуществления G представляет собой -NH-.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой:



В одном варианте осуществления R^1 представляет собой:



где каждый R^D независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_6)алкила, (C_9 - C_{20})алкилсилила, $(R^W)_3Si-$, (C_2 - C_6)алкенила, тетрагидропиранила, (C_1 - C_6)алканоила, бензоила, арил(C_1 - C_3)алкила, ТМТг (триметокситритила), ДМТг (диметокситритила), ММТг (монометокситритила) и Тг (тритила); и

каждый R^W независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила и арила.

В одном варианте осуществления L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

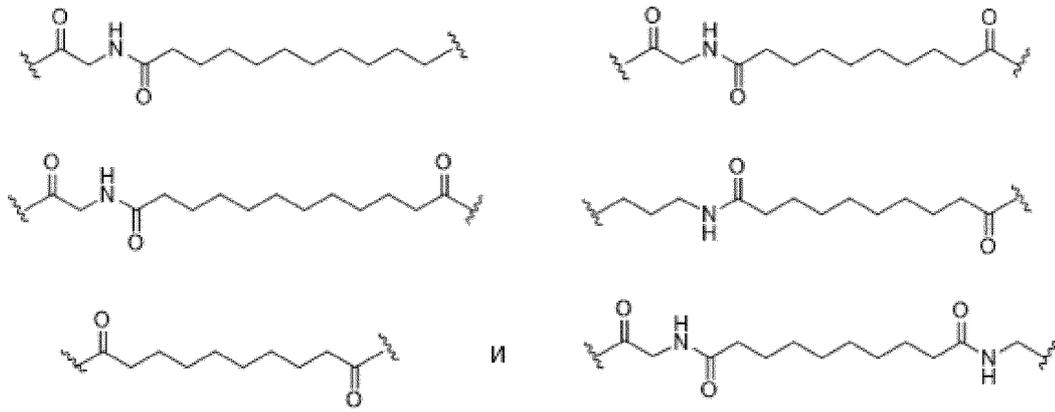
В одном варианте осуществления L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 14 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

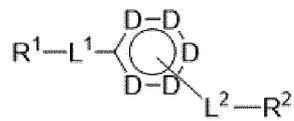
В одном варианте осуществления L^1 соединен с R^1 посредством $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-NH-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-NH-(C=O)-NH-$ или $-NH-(SO_2)-$.

В одном варианте осуществления L^2 соединен с R^2 посредством $-O-$.

В одном варианте осуществления L^1 выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-O}-$ или $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}-$.
 В одном варианте осуществления
 соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



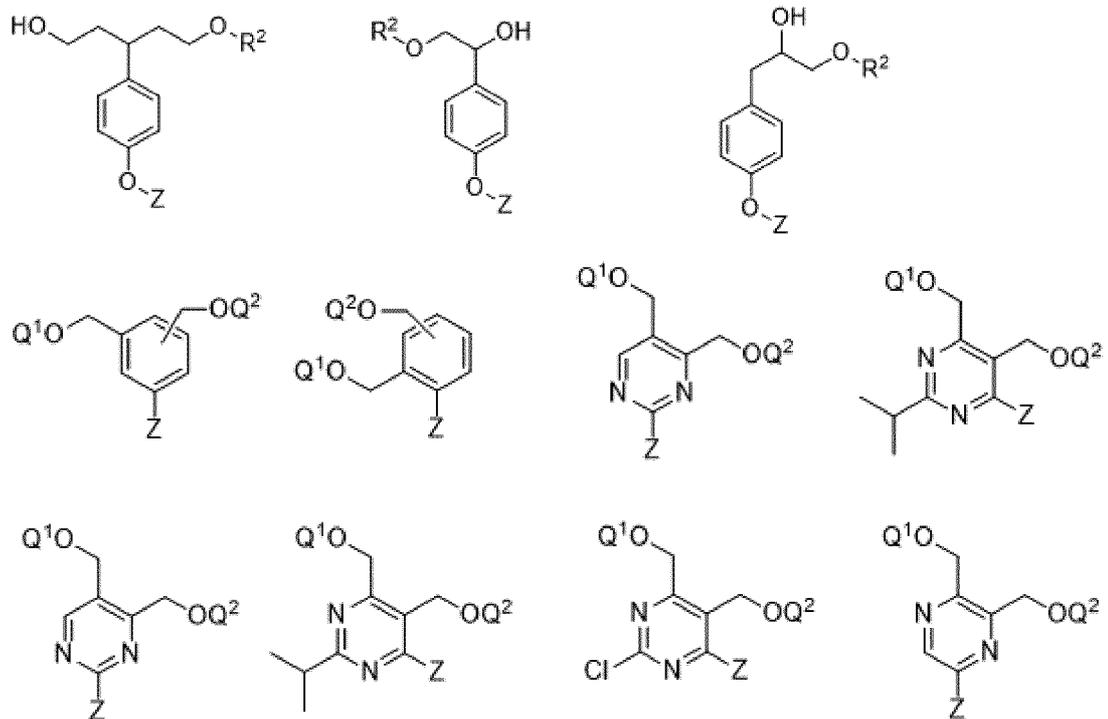
(Ia)

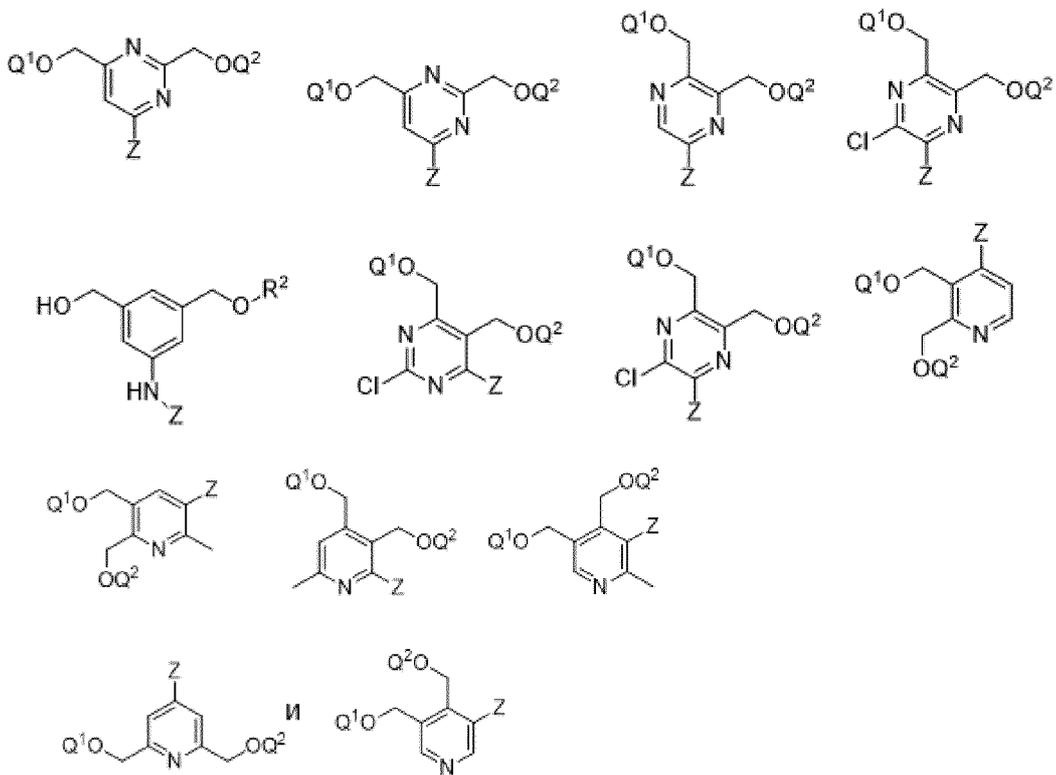
где:

каждый D независимо выбран из группы, состоящей из $-\overset{R^A}{\text{C}}=$ и $-\text{N}=\text{}$;

или его соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



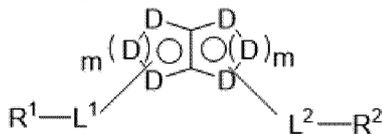


где:

Q^1 представляет собой водород и Q^2 представляет собой R^2 ; или Q^1 представляет собой R^2 и Q^2 представляет собой водород; и

Z представляет собой $-L^1-R^1$.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



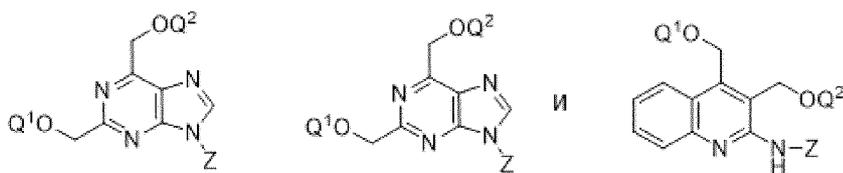
(Ib)

где:

каждый D независимо выбран из группы, состоящей из $-\overset{R^A}{C}=\overset{\cdot}{\cdot}$ и $-N=$; и

каждый m независимо равно 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

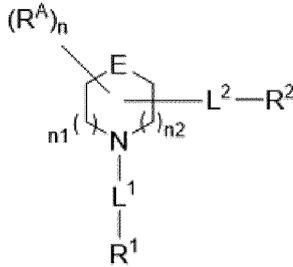


где:

Q^1 представляет собой водород и Q^2 представляет собой R^2 ; или Q^1 представляет собой R^2 и Q^2 представляет собой водород; и

Z представляет собой $-L^1-R^1$.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



(Ic)

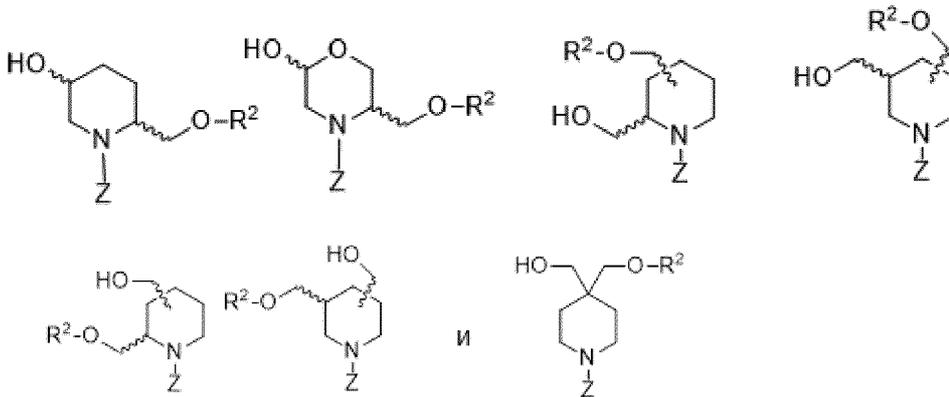
где:

E представляет собой $-O-$ или $-CH_2-$;

n выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

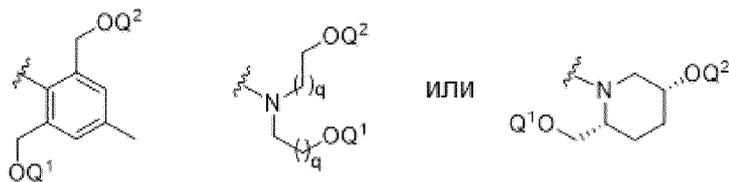
каждое из n_1 и n_2 независимо выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



где: Z представляет собой $-L^1-R^1$.

В одном варианте осуществления $-A-L^2-R^2$ представляет собой:

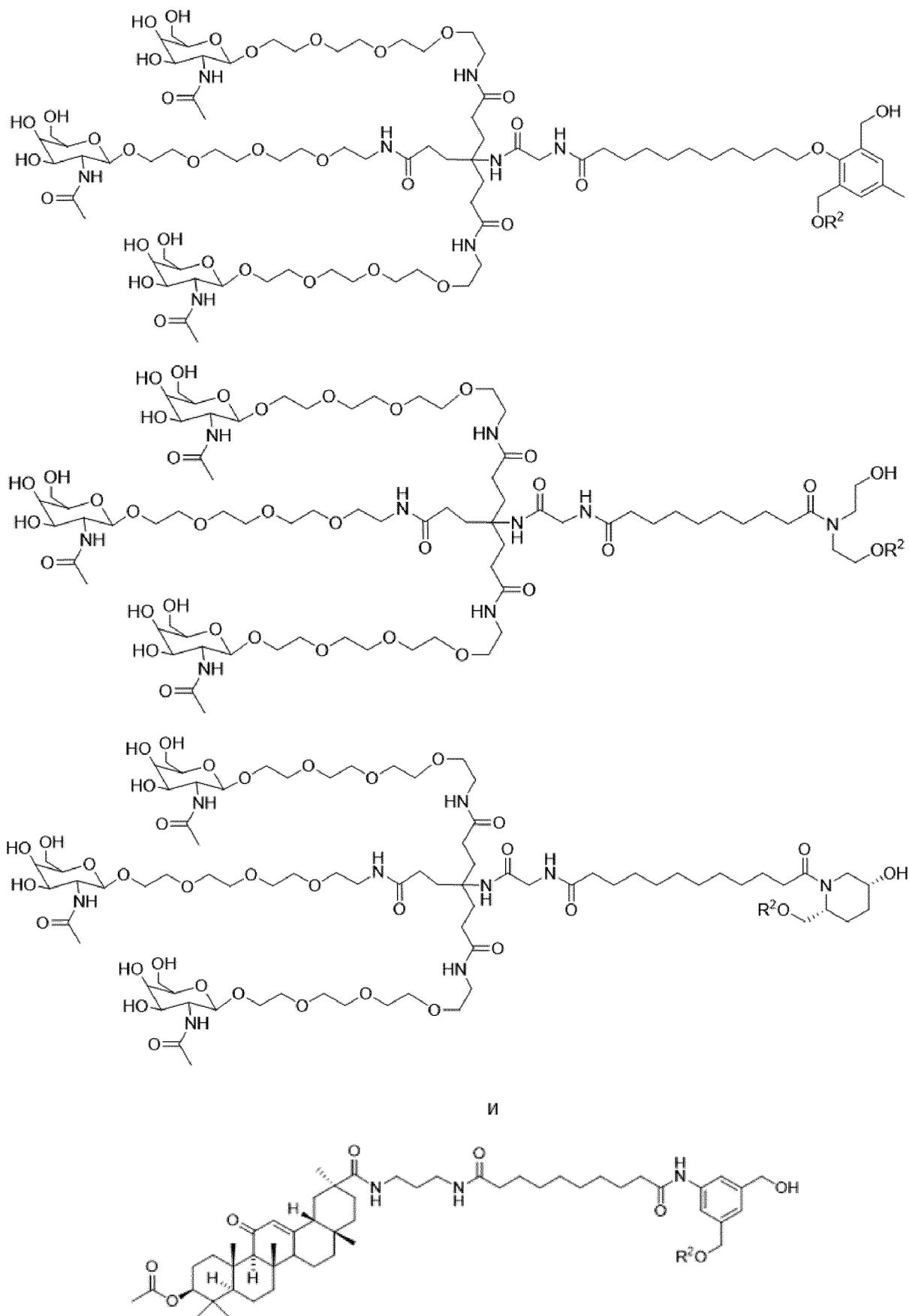


где:

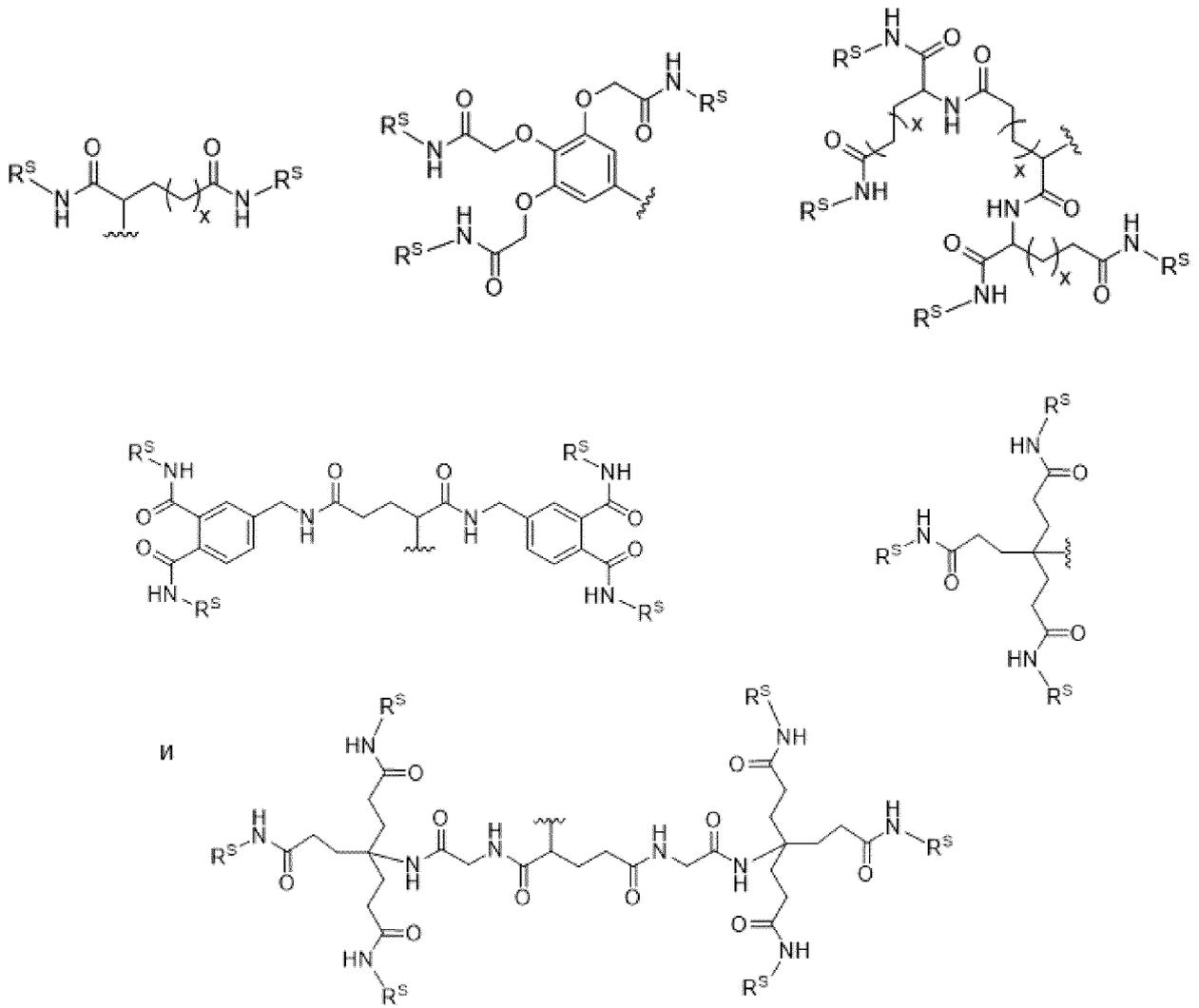
Q^1 представляет собой водород и Q^2 представляет собой R^2 ; или Q^1 представляет собой R^2 и Q^2 представляет собой водород; и

каждый q независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

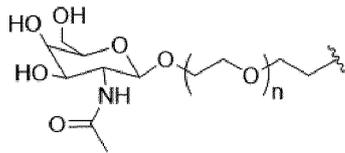
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:



где:



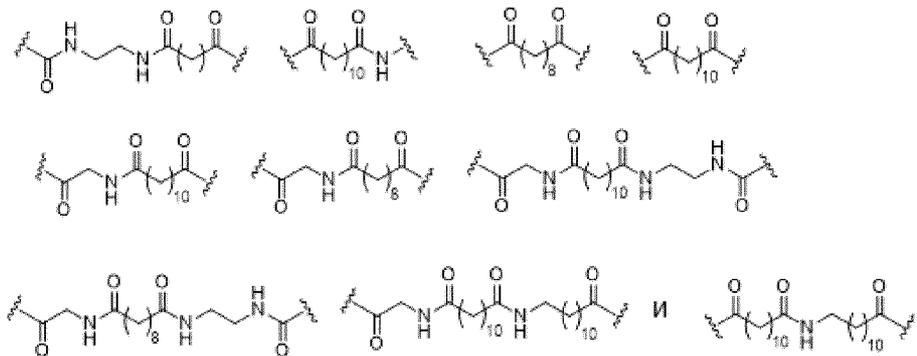
R^S представляет собой

;

n равно 2, 3 или 4; и

x равно 1 или 2.

В одном варианте осуществления L^1 выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления А отсутствует, представляет собой фенил, пирролидинил или циклопентил.

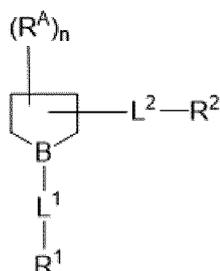
В одном варианте осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-О-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$ или $-CH(OH)CH_2O-$.

В одном варианте осуществления каждый R^A независимо представляет собой гидроксигруппу или C_{1-8} алкил, который необязательно замещен гидроксигруппой.

В одном варианте осуществления каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила и $-CH_2OH$.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



(Ig)

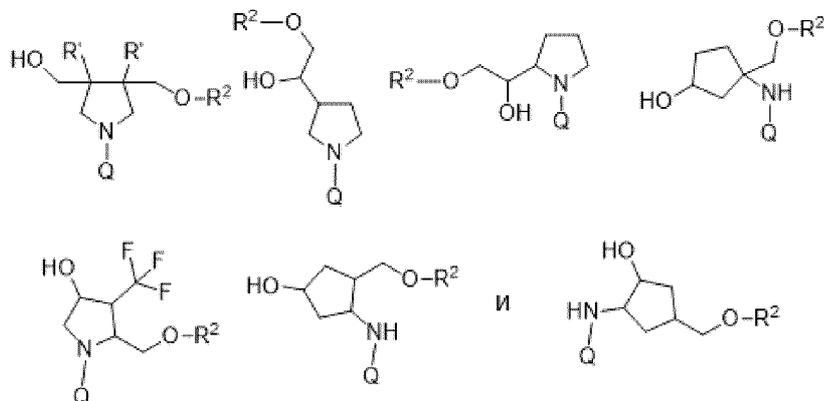
где:

B представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-О-, который необязательно замещен гидроксигруппой или галогеном; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

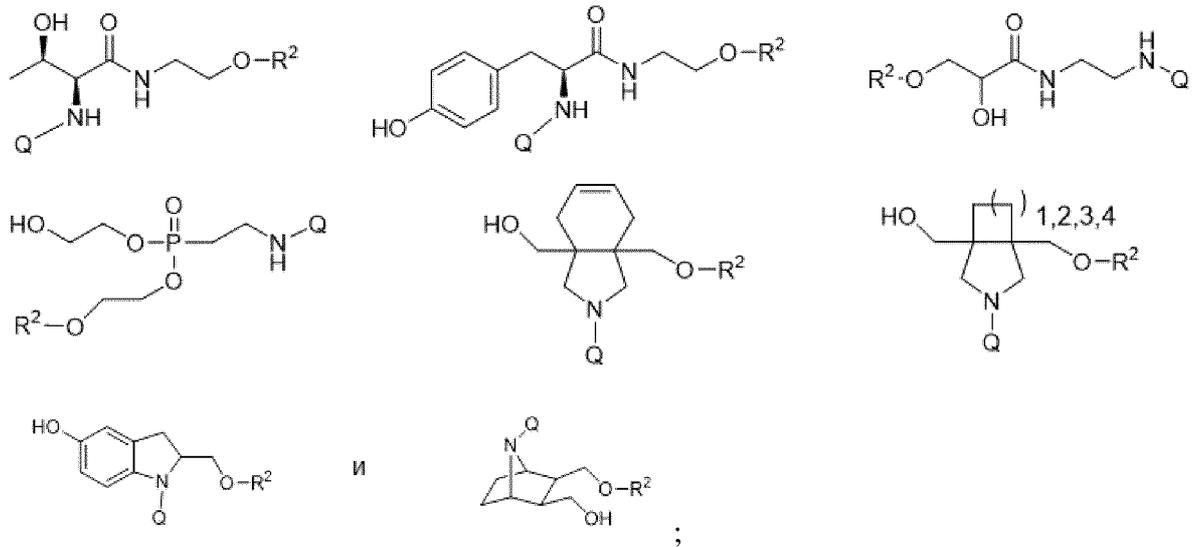


;

где Q представляет собой $-L^1-R^1$; и

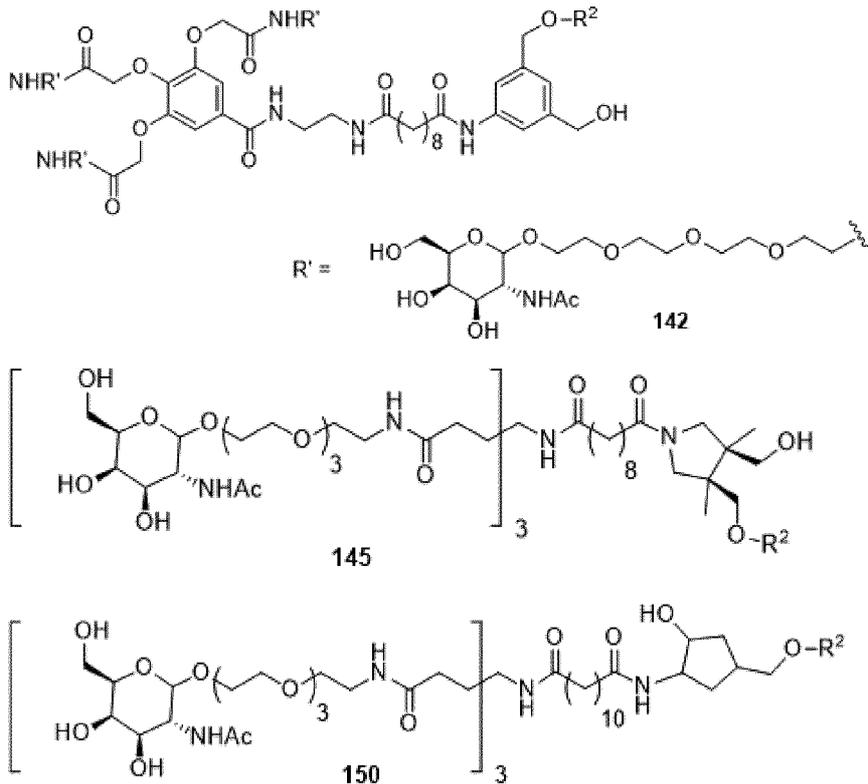
R' представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил; где C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксигруппой.

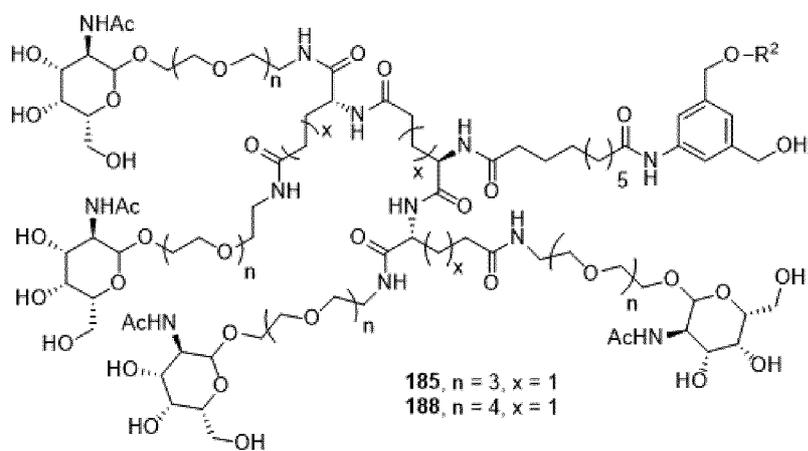
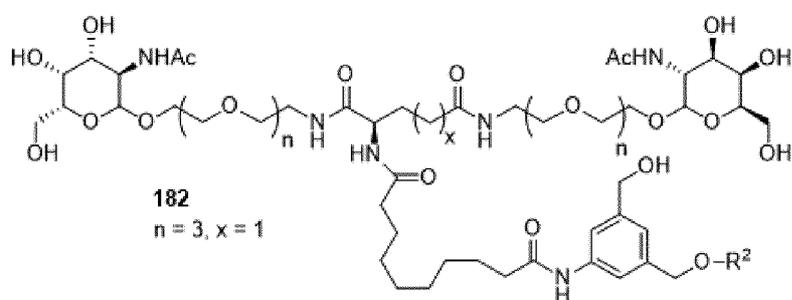
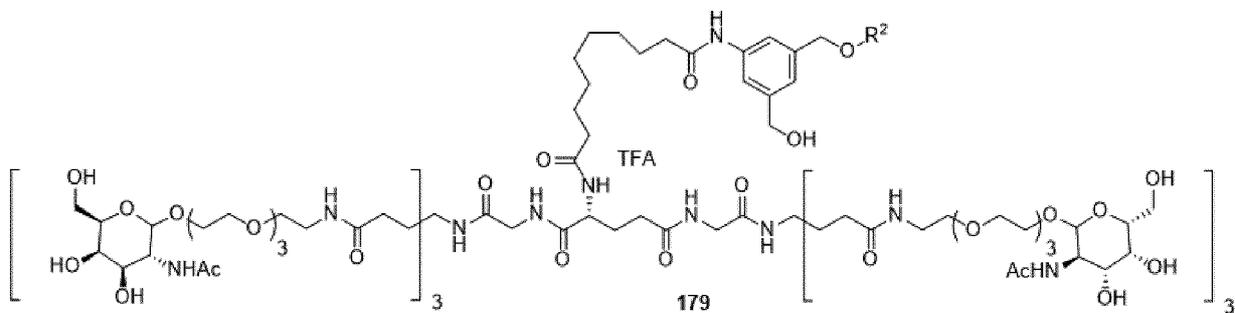
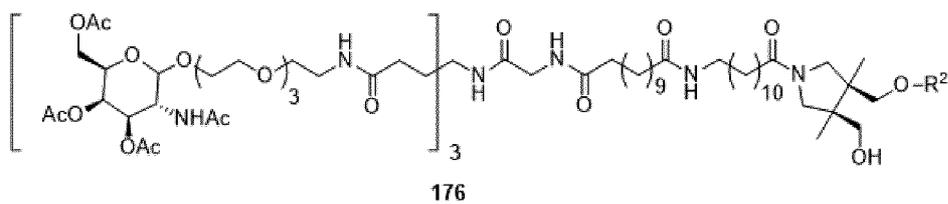
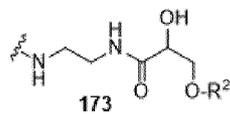
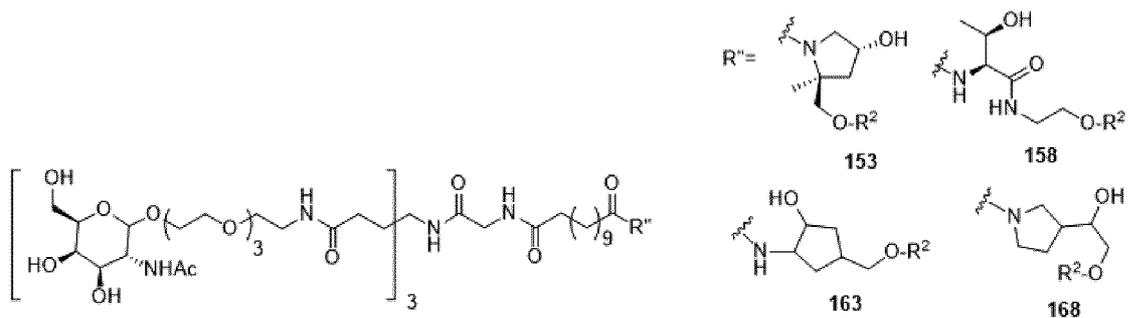
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

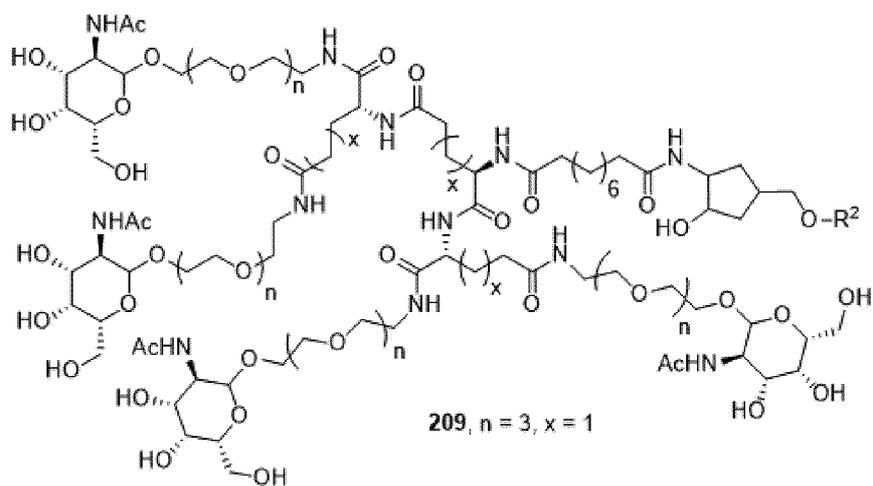
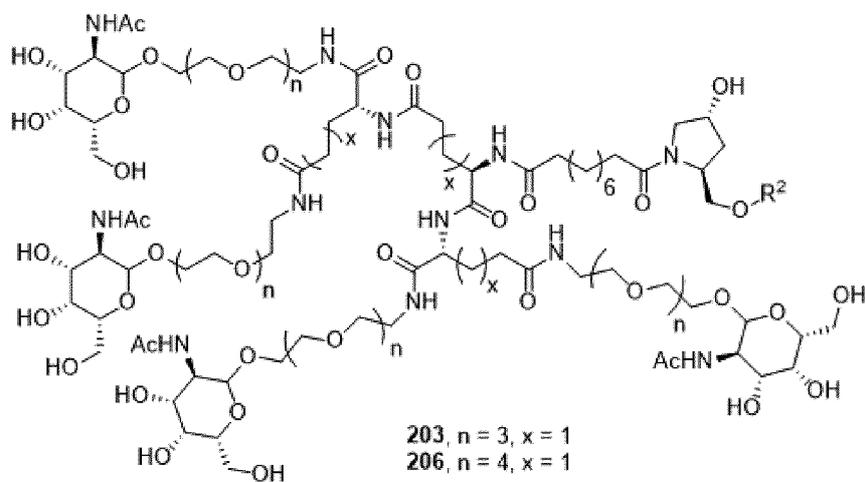
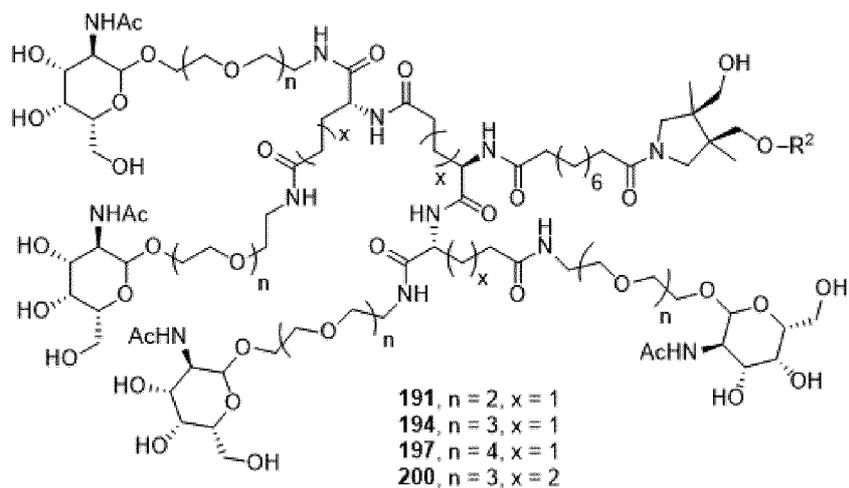


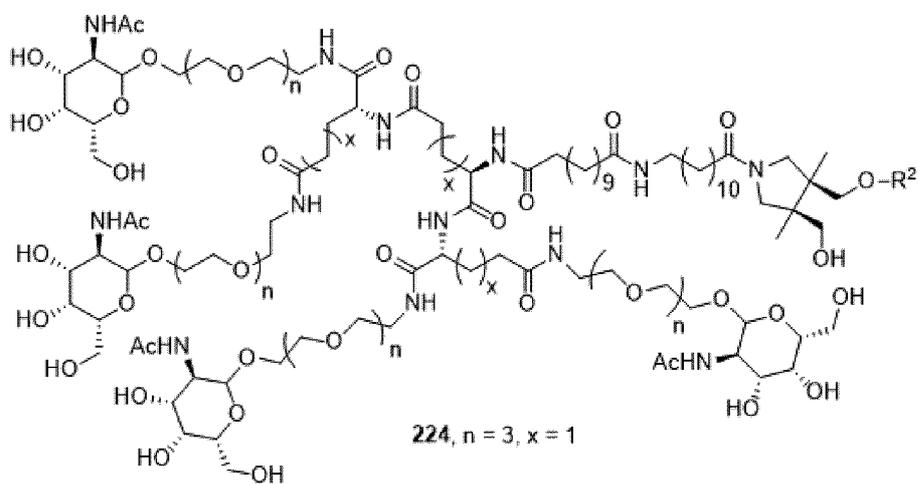
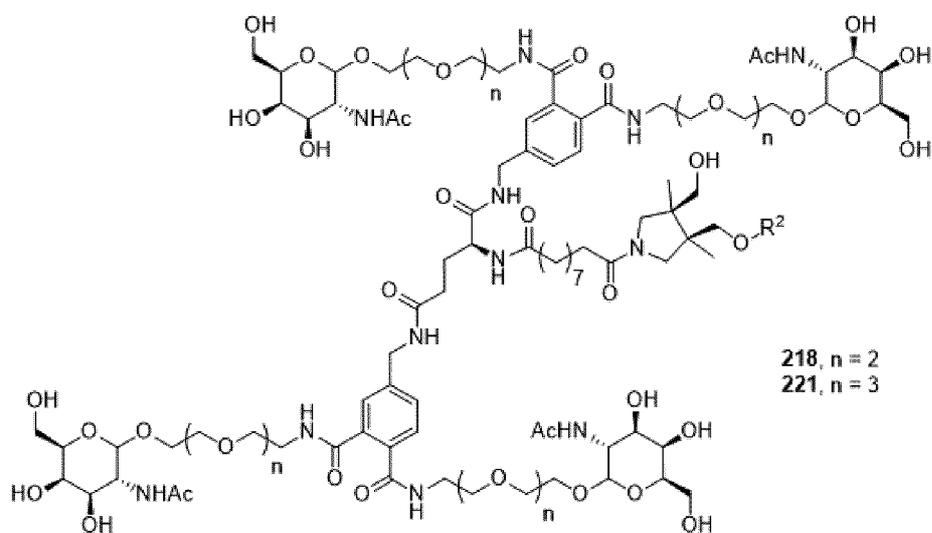
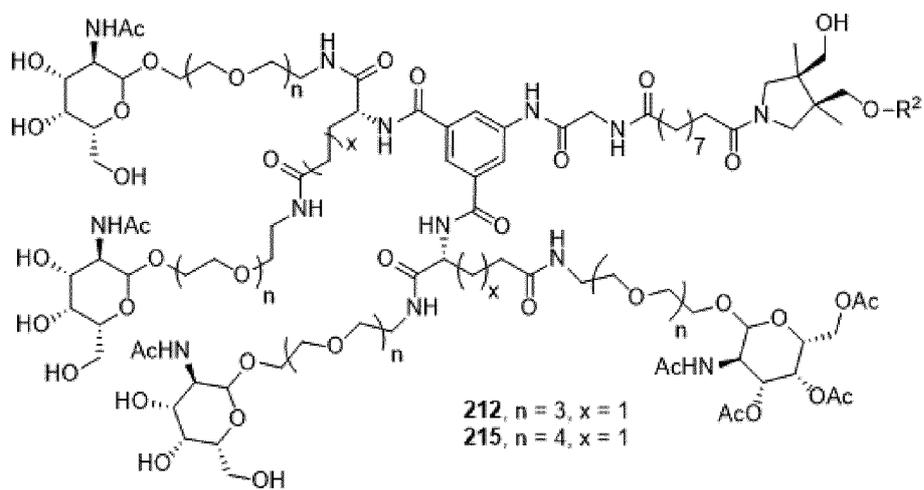
где Q представляет собой $-L^1-R^1$

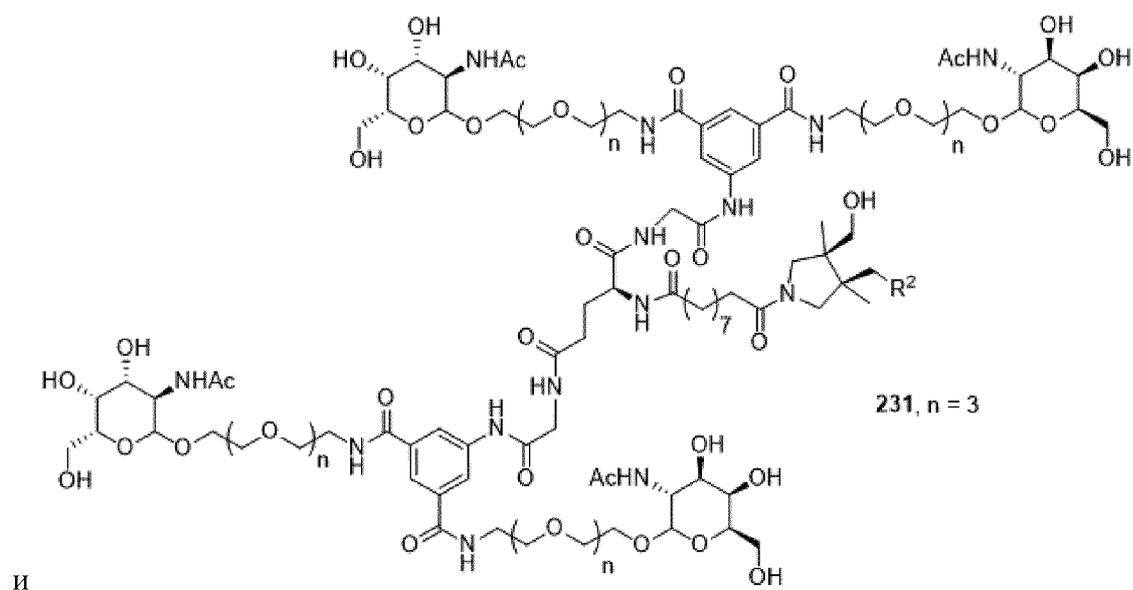
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



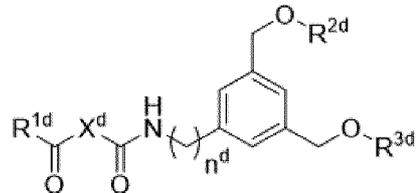






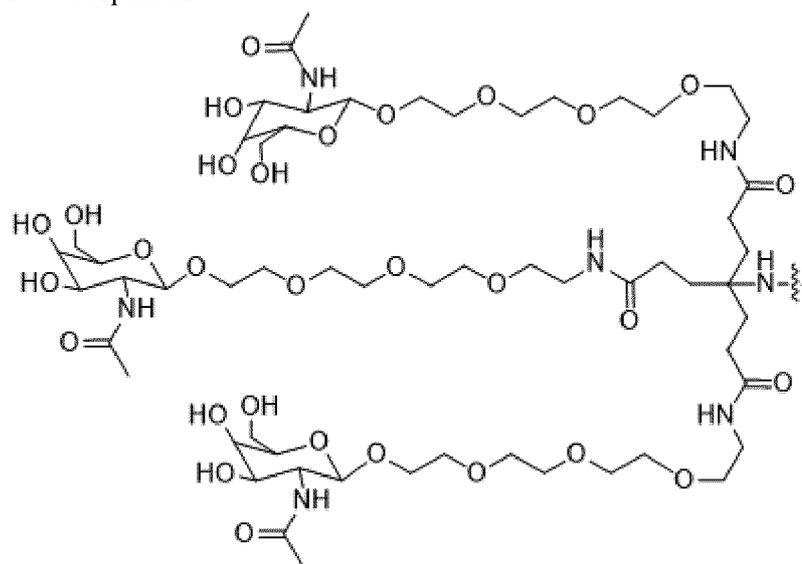


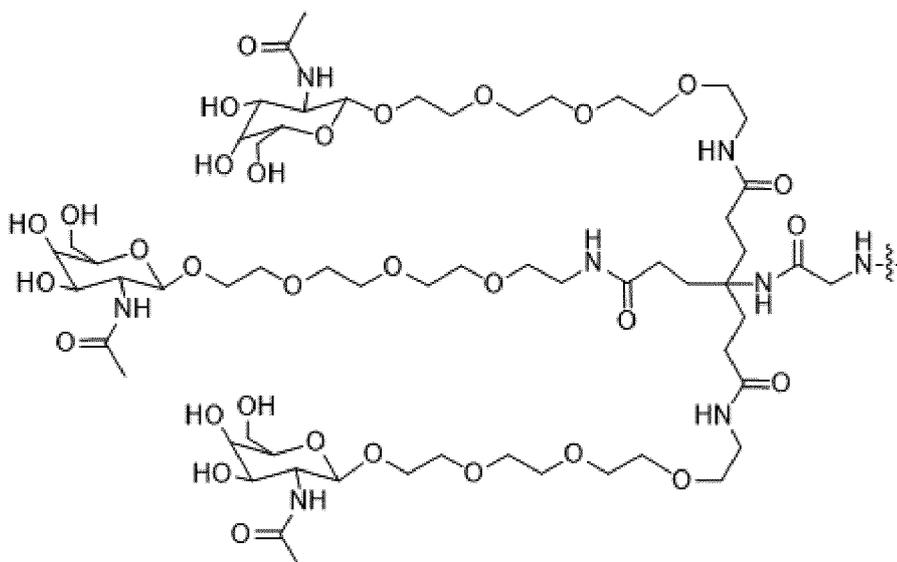
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



где:

R^{1d} выбран из:





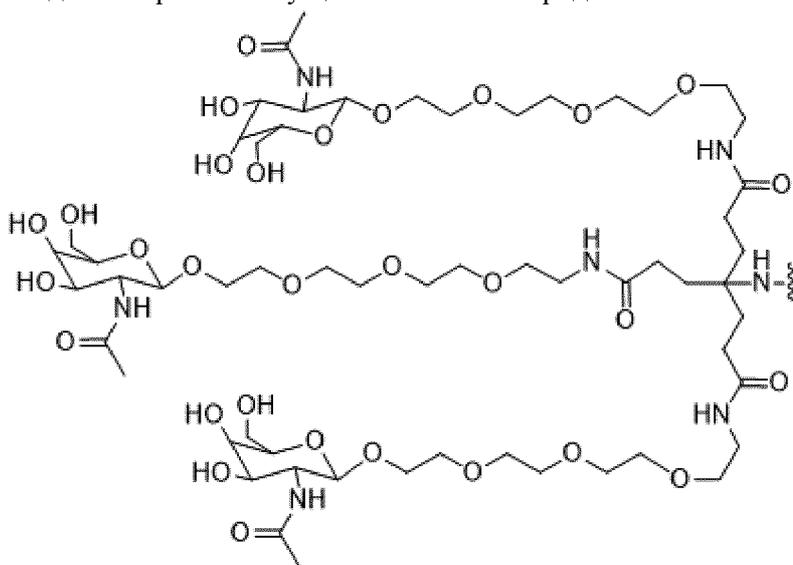
X^d представляет собой C_{2-10} алкилен;

n^d равно 0 или 1;

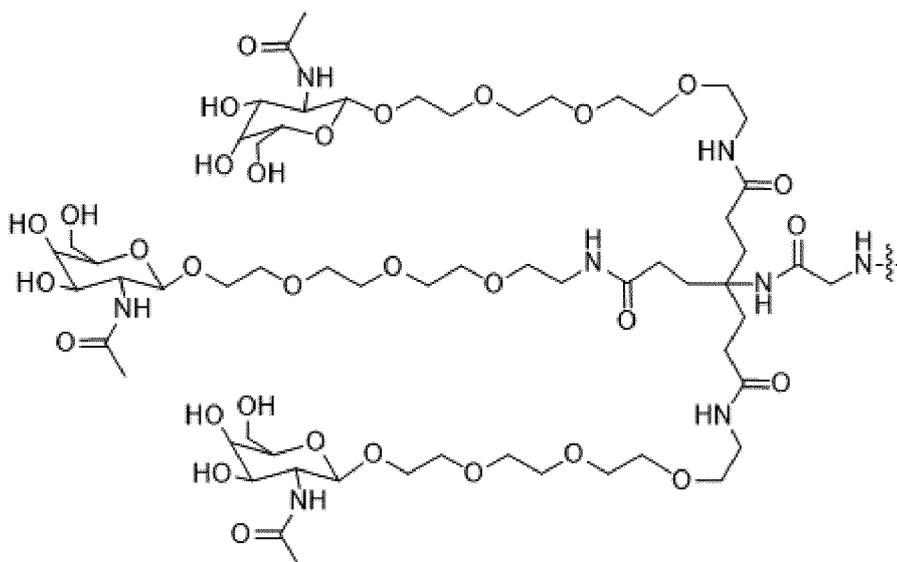
R^{2d} представляет собой нуклеиновую кислоту; и

R^{3d} представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^{1d} представляет собой:



В одном варианте осуществления R^{1d} представляет собой:

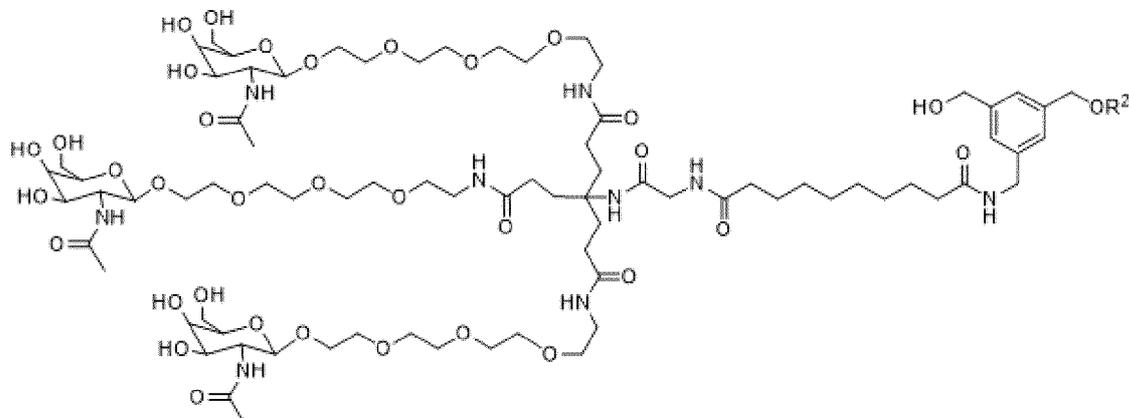
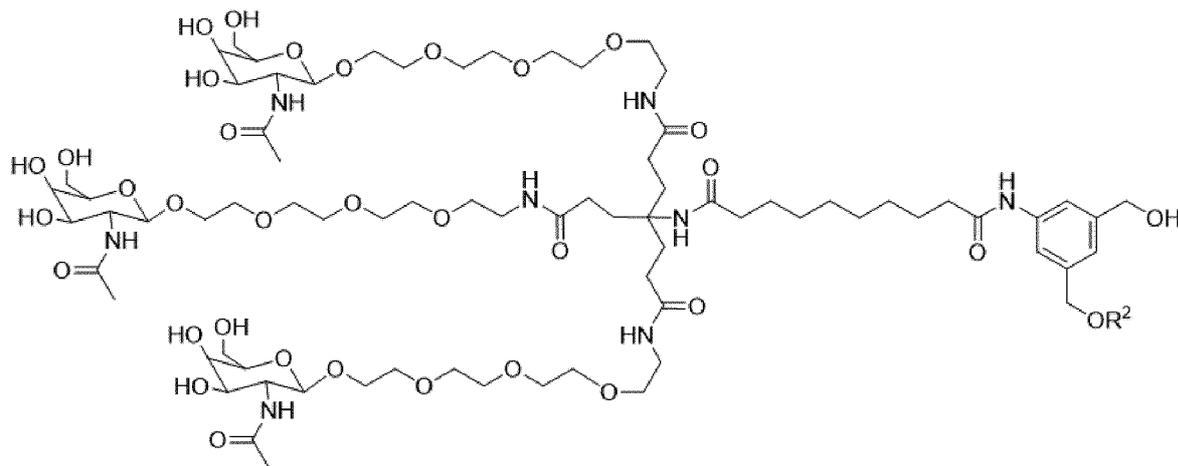


В одном варианте осуществления X^d представляет собой C_8 алкилен.

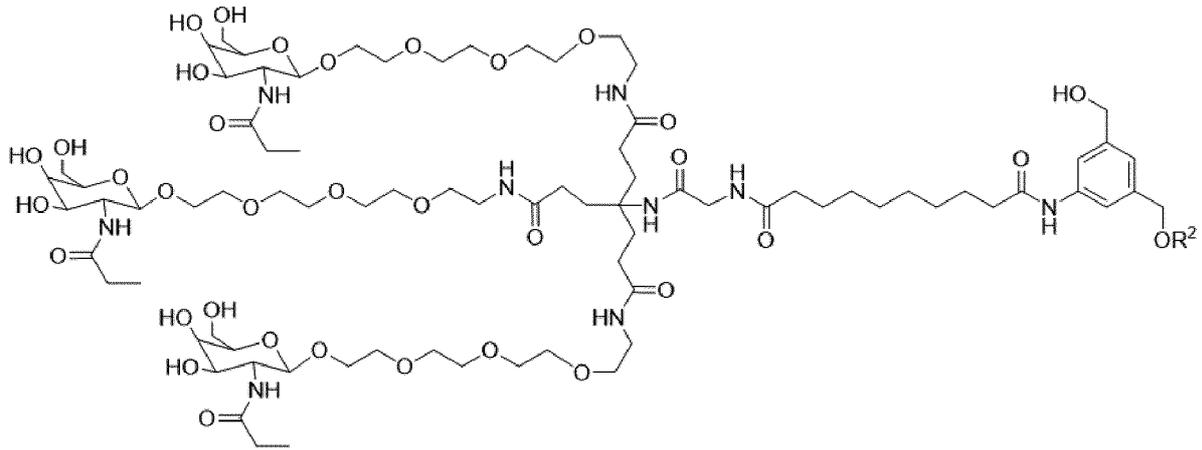
В одном варианте осуществления n^d равно 0.

В одном варианте осуществления R^{3d} представляет собой H.

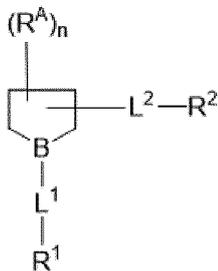
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



И



В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



(Ig)

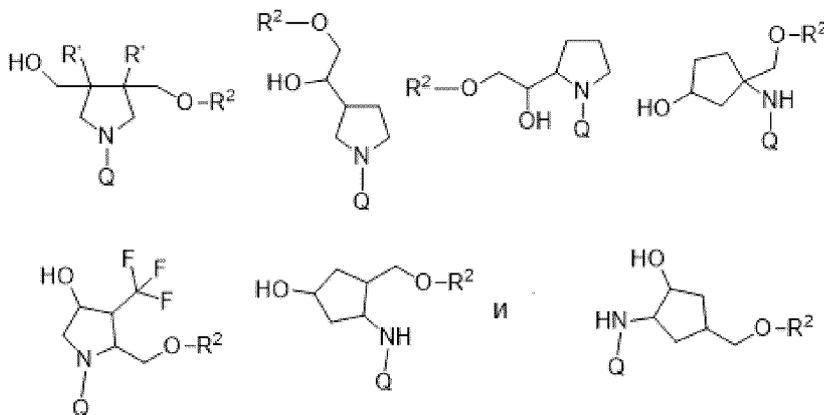
где:

R^A представляет собой -N- или -CH-;

L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксилом или галогеном; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

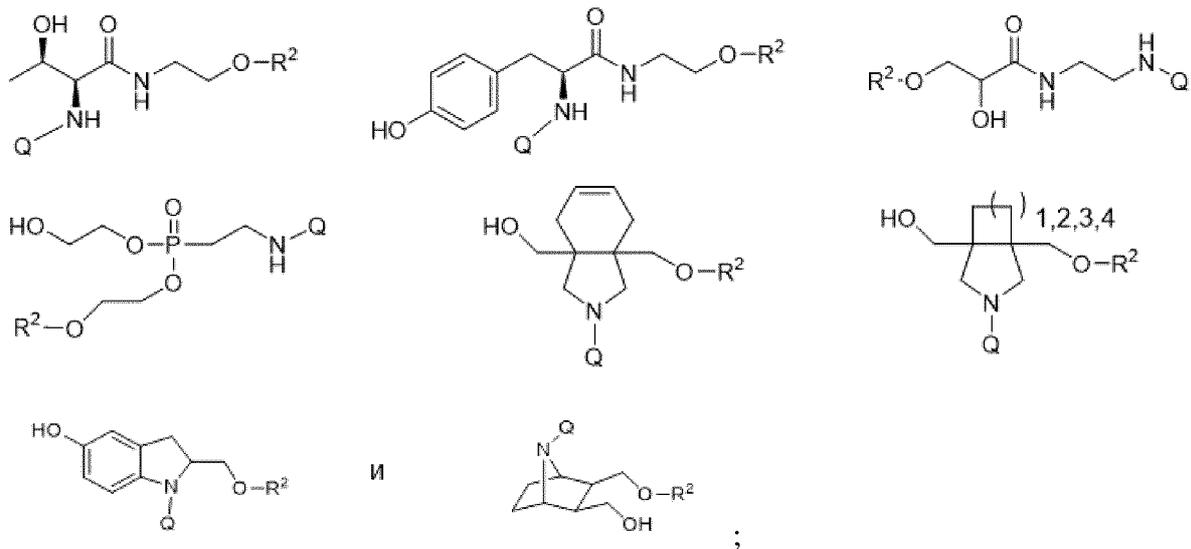


где:

Q представляет собой $-L^1-R^1$; и

R^2 представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил; где C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксигруппой.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



где: Q представляет собой $-L^1-R^1$.

В одном варианте осуществления соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (XX):



(XX),

где:

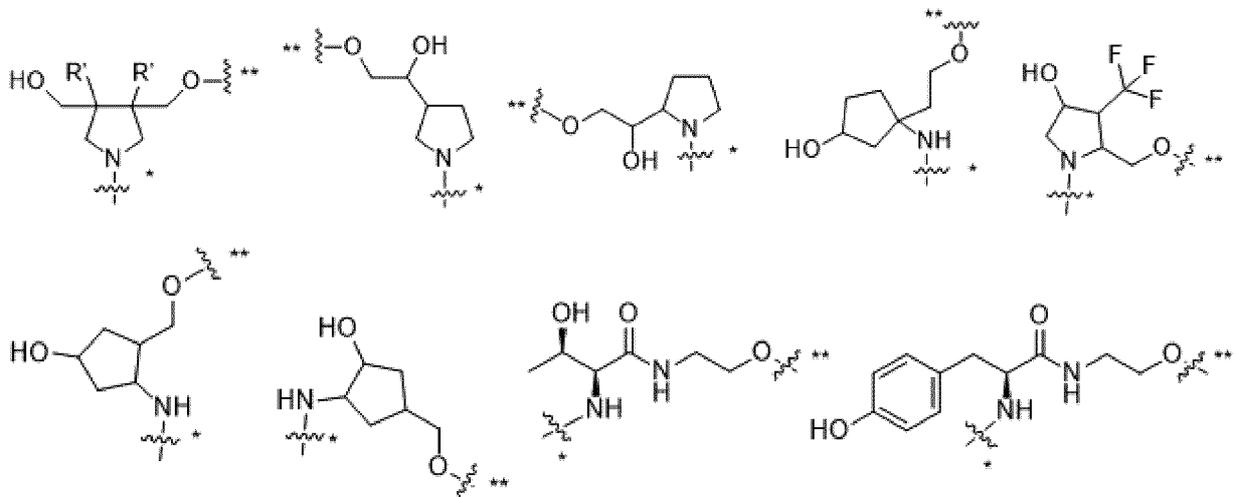
R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

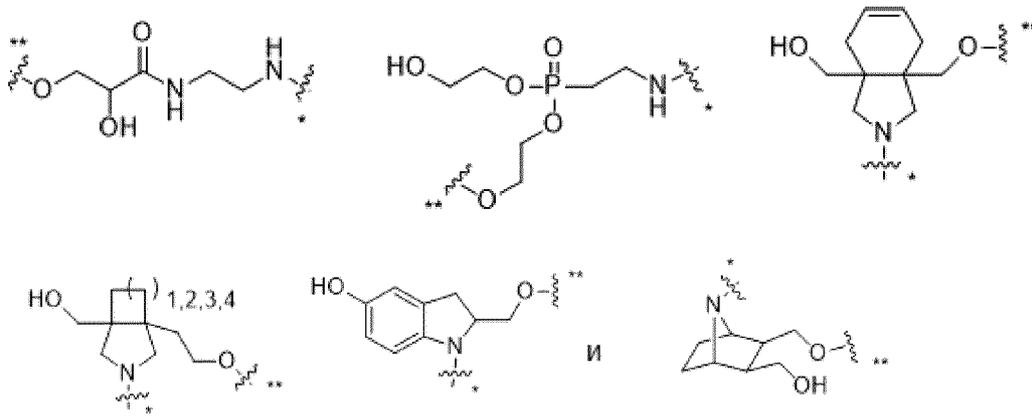
L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

В является двухвалентным и выбран из группы, состоящей из:





где:

каждый R^1 независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил; где C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилом;

валентность, обозначенная *, присоединена к L^1 или присоединена к R^1 , если L^1 отсутствует; и

валентность, обозначенная **, присоединена к L^2 или присоединена к R^2 , если L^2 отсутствует.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 2-8 сахаридов.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 2-4 сахара.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 3-8 сахаридов.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 3-6 сахаридов.

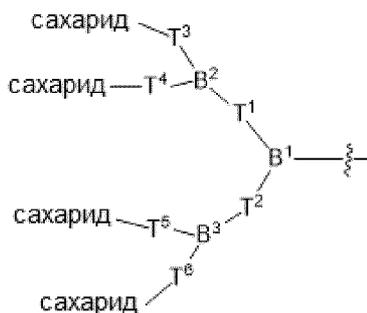
В одном варианте осуществления R^1 содержит 3-4 сахара.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 2 сахара.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 3 сахара.

В одном варианте осуществления R^1 содержит 4 сахара.

В одном варианте осуществления R^1 имеет следующую формулу:



где:

V^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

V^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с T^1 , T^3 и T^4 ;

V^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 ;

T^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

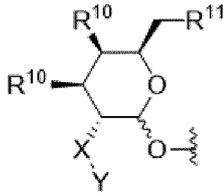
T^3 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^4 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^5 отсутствует или представляет собой связывающую группу; и

T^6 отсутствует или представляет собой связывающую группу.

В одном варианте осуществления каждый сахарид независимо выбран из:



где:

X представляет собой NR^3 , и Y выбран из $-(C=O)R^4$, $-SO_2R^5$ и $-(C=O)NR^6R^7$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой NR^8R^9 ;

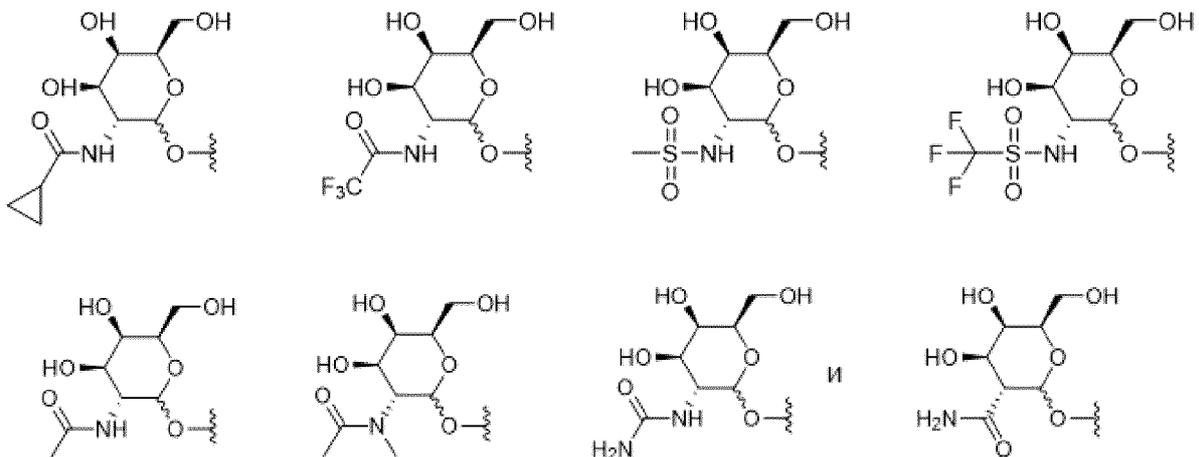
R^3 представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси;

R^{10} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$ или $-F$; и

R^{11} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$, $-F$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амино, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси.

В одном варианте осуществления каждый сахарид независимо выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления каждый сахарид независимо представляет собой:



В одном варианте осуществления один из T^1 и T^2 отсутствует.

В одном варианте осуществления оба T^1 и T^2 отсутствуют.

В одном варианте осуществления каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменен $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

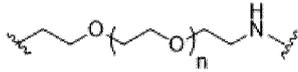
В одном варианте осуществления каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменен $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, или ее соль, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменен $-O-$ или $-NR^X-$, и где R^X представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидроксид и оксо ($=O$).

В одном варианте осуществления каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидроксид и оксо ($=O$).

В одном варианте осуществления каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=O).

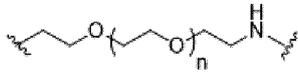
В одном варианте осуществления по меньшей мере один из T^3 , T^4 , T^5 и T^6 представляет собой:



где:

$n=1, 2, 3$.

В одном варианте осуществления каждый из T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо выбран из группы, состоящей из:



где:

$n=1, 2, 3$.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один из T^1 и T^2 представляет собой глицин.

В одном варианте осуществления каждый из T^1 и T^2 представляет собой глицин.

В одном варианте осуществления V^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

В одном варианте осуществления V^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

В одном варианте осуществления V^1 содержит (C_1-C_6) алкил.

В одном варианте осуществления V^1 содержит C_{3-8} циклоалкил.

В одном варианте осуществления V^1 включает силильную группу.

В одном варианте осуществления V^1 содержит D- или L-аминокислоту.

В одном варианте осуществления V^1 содержит сахарид.

В одном варианте осуществления V^1 содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления V^1 содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления V^1 содержит арил.

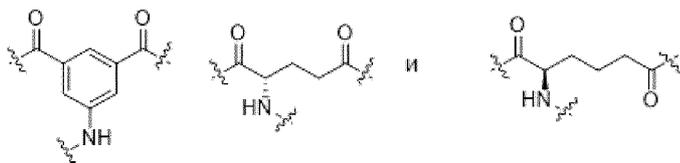
В одном варианте осуществления V^1 содержит фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления V^1 представляет собой фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления V^1 представляет собой СН.

В одном варианте осуществления V^1 содержит гетероарил.

В одном варианте осуществления V^1 выбран из:



В одном варианте осуществления B^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 .

В одном варианте осуществления B^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 .

В одном варианте осуществления B^2 содержит (C_1-C_6) алкил.

В одном варианте осуществления B^2 содержит C_{3-8} циклоалкил.

В одном варианте осуществления B^2 включает силильную группу.

В одном варианте осуществления B^2 содержит D- или L-аминокислоту.

В одном варианте осуществления B^2 содержит сахарид.

В одном варианте осуществления B^2 содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления B^2 содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления B^2 содержит арил.

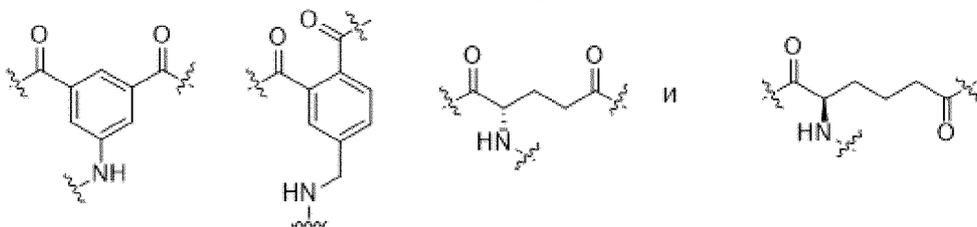
В одном варианте осуществления B^2 содержит фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления B^2 представляет собой фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления B^2 представляет собой СН.

В одном варианте осуществления B^2 содержит гетероарил.

В одном варианте осуществления B^2 выбран из группы, состоящей из:



В одном варианте осуществления B^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

В одном варианте осуществления B^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

В одном варианте осуществления B^3 содержит (C_1-C_6) алкил.

В одном варианте осуществления B^3 содержит C_{3-8} циклоалкил.

В одном варианте осуществления B^3 включает силильную группу.

В одном варианте осуществления B^3 содержит D- или L-аминокислоту.

В одном варианте осуществления B^3 содержит сахарид.

В одном варианте осуществления B^3 содержит фосфатную группу.

В одном варианте осуществления B^3 содержит фосфонатную группу.

В одном варианте осуществления B^3 содержит арил.

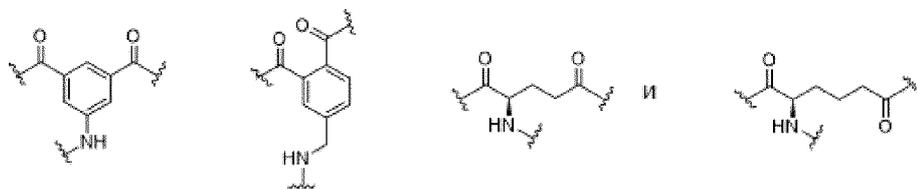
В одном варианте осуществления B^3 содержит фенильное кольцо.

В одном варианте осуществления B^3 представляет собой фенильное кольцо.

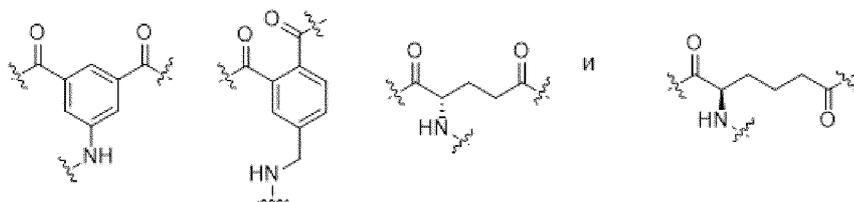
В одном варианте осуществления B^3 представляет собой СН.

В одном варианте осуществления B^3 содержит гетероарил.

В одном варианте осуществления B^3 выбран из группы, состоящей из:



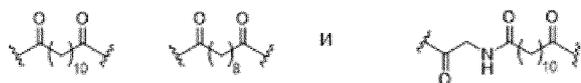
В одном варианте осуществления B^3 выбран из группы, состоящей из:



или его соль.

В одном варианте осуществления L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6)алканоила, (C1-C6)алканоилокси, (C1-C6)алкоксикарбонила, (C1-C6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

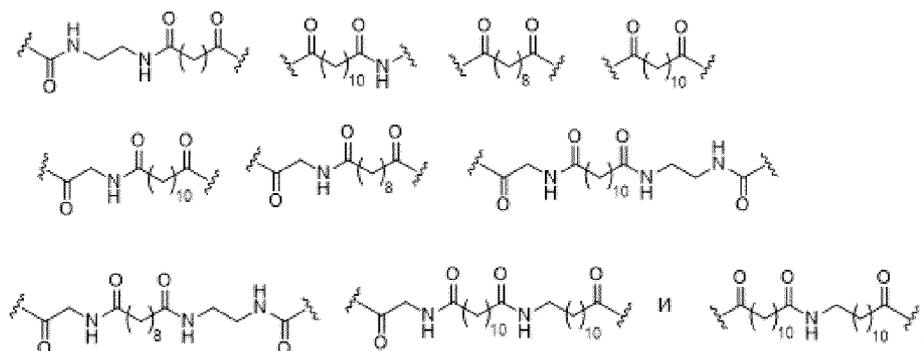
В одном варианте осуществления L^1 выбран из группы, состоящей из:



или его соль.

В одном варианте осуществления L^1 соединен с B^1 посредством связи, выбранной из группы, состоящей из: $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NH-C(=O)-NH-$ или $-NH-(SO_2)-$.

В одном варианте осуществления L^1 выбран из группы, состоящей из:



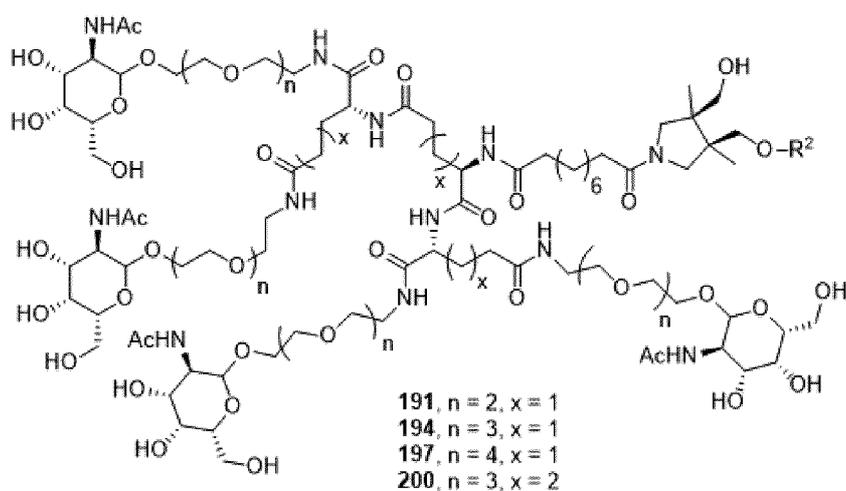
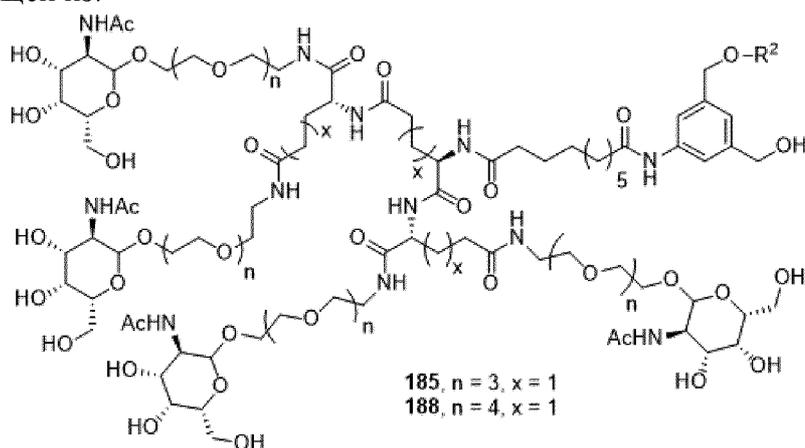
В одном варианте осуществления L^2 соединен с R^2 посредством -O-.

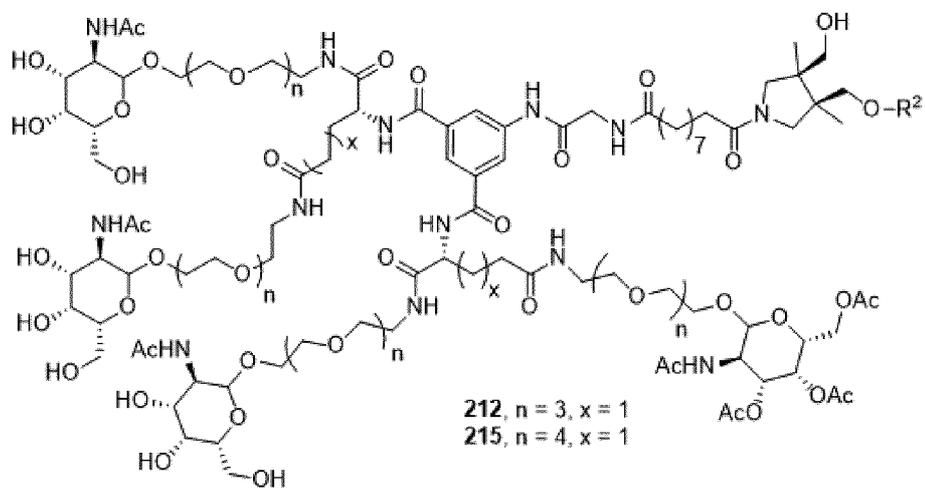
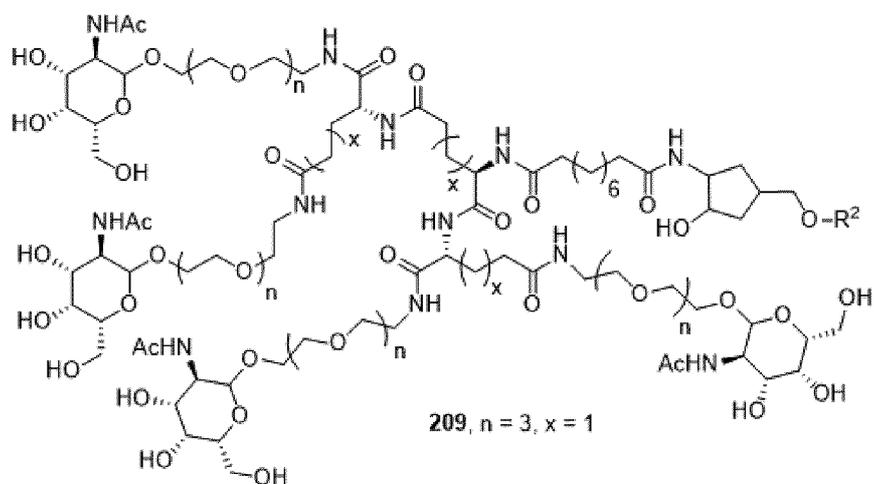
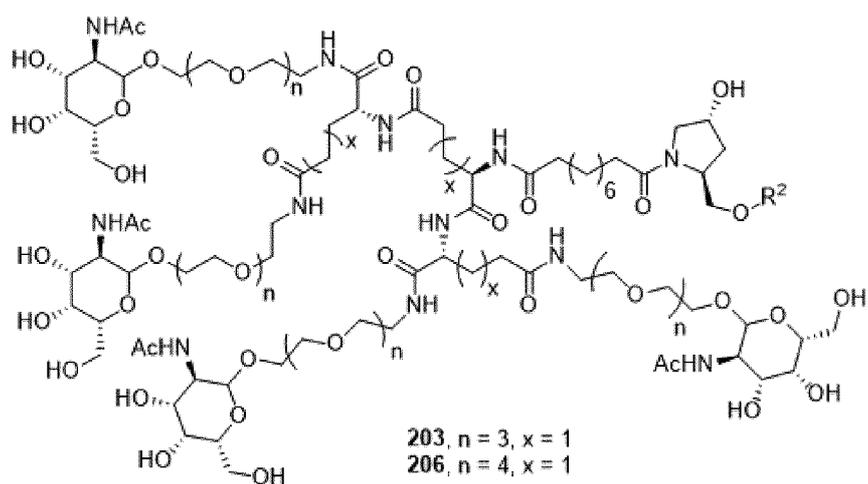
В одном варианте осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

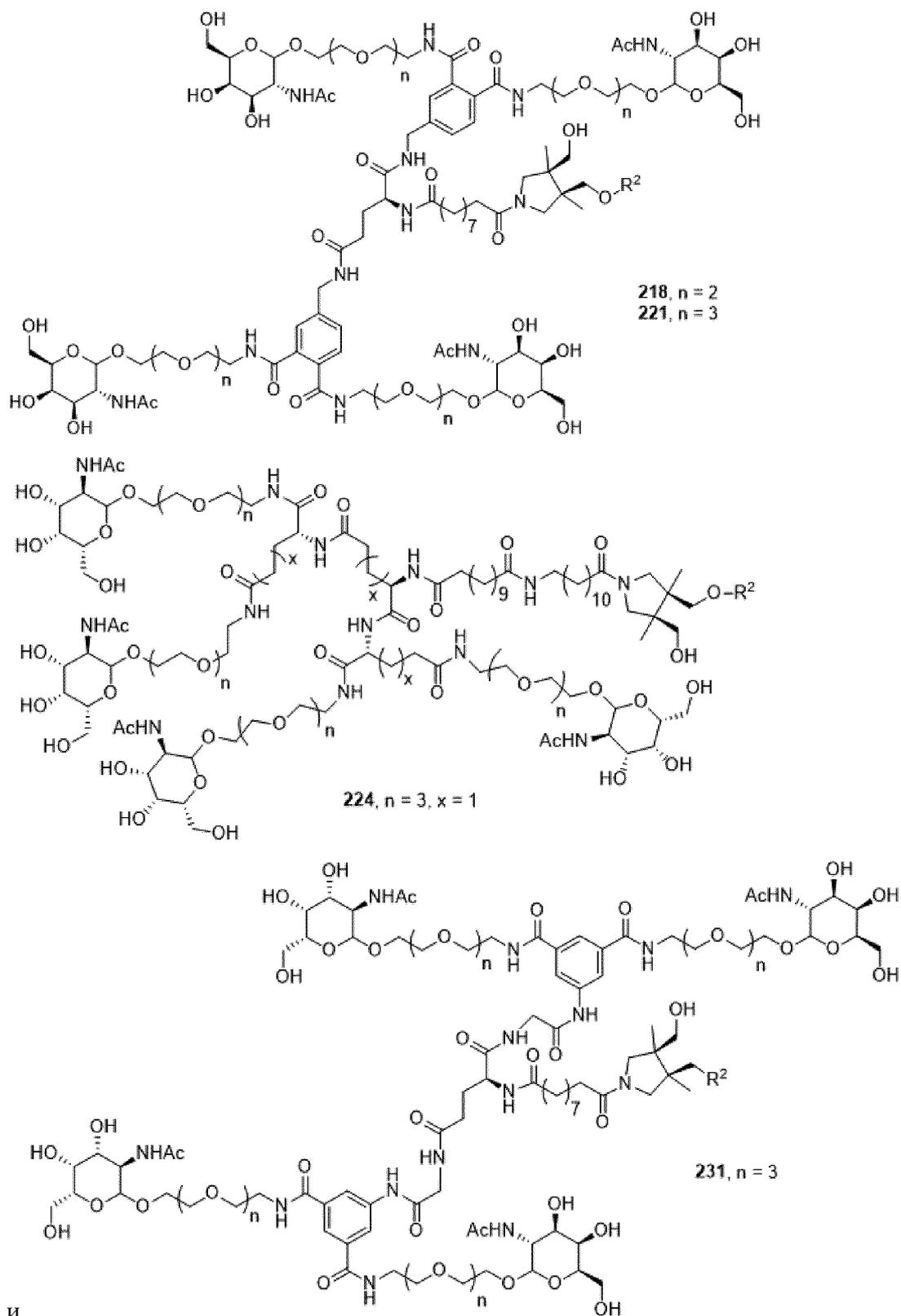
В одном варианте осуществления L^2 соединен с R^2 посредством -O-.

В одном варианте осуществления L^2 отсутствует.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

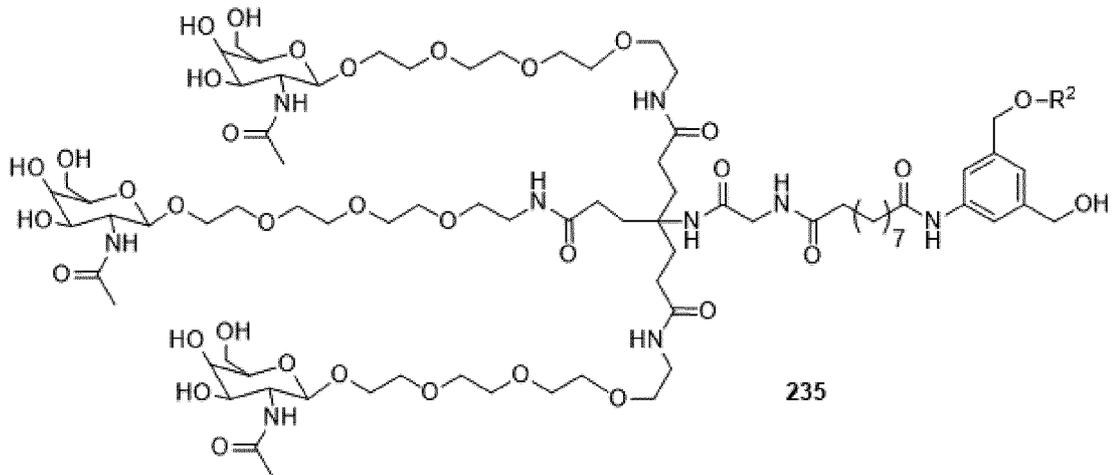
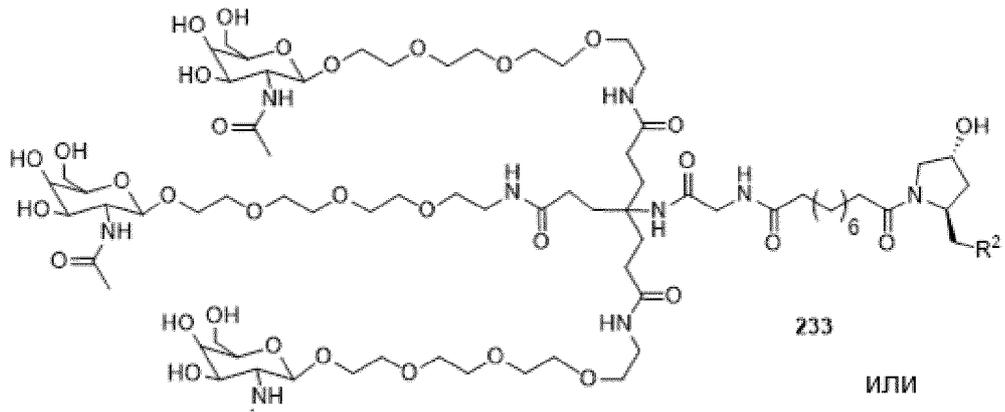




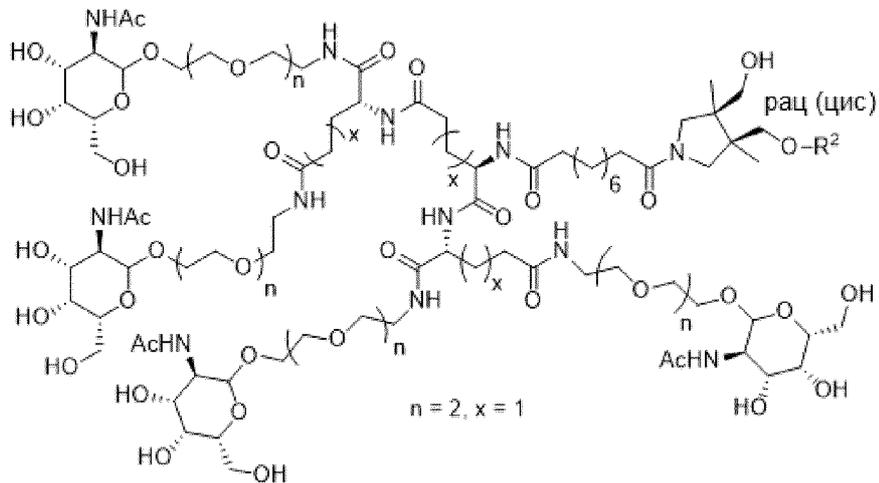


и

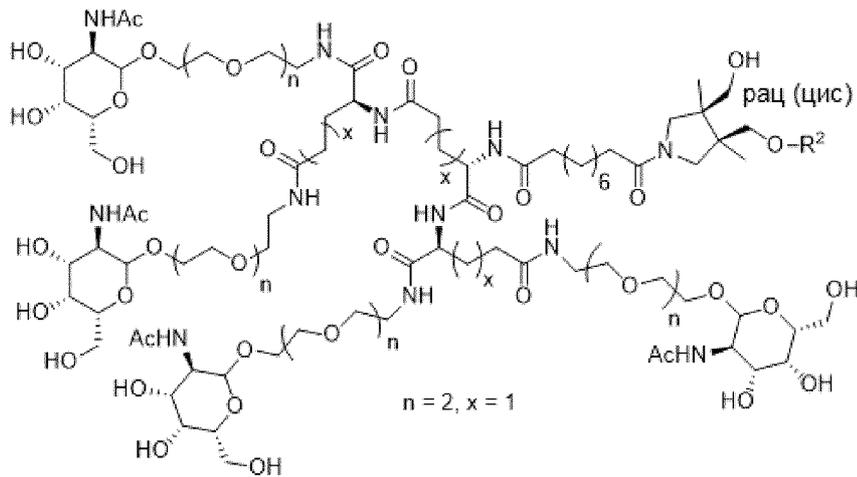
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



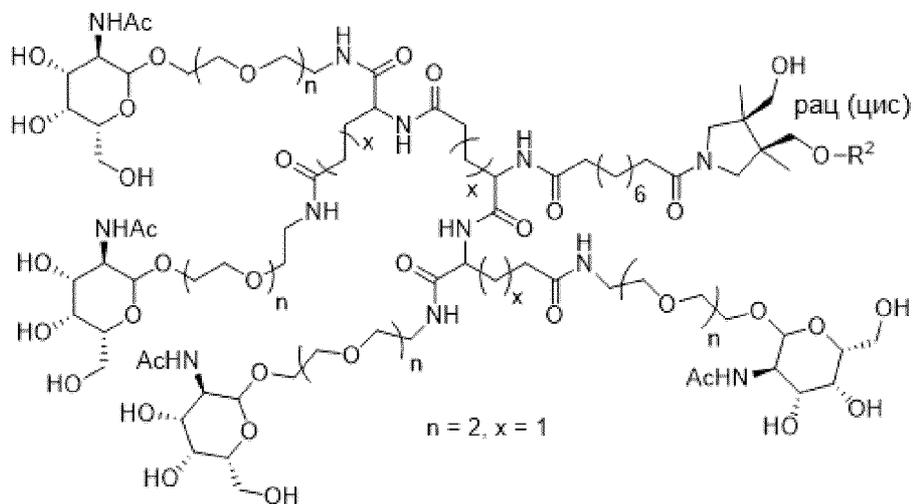
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



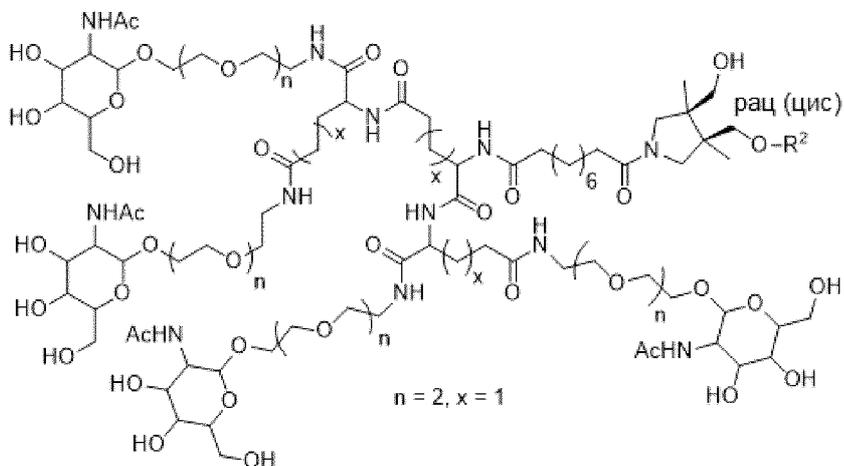
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



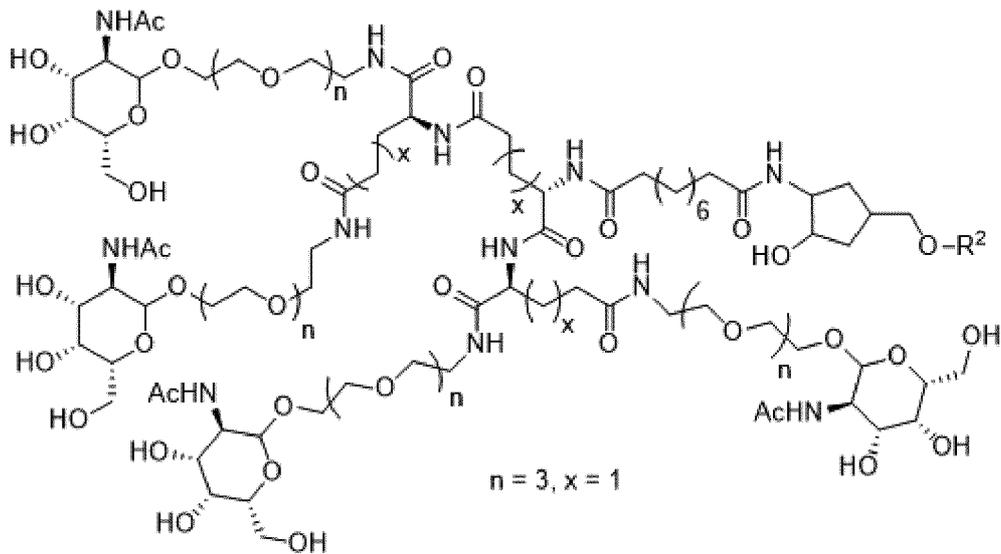
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



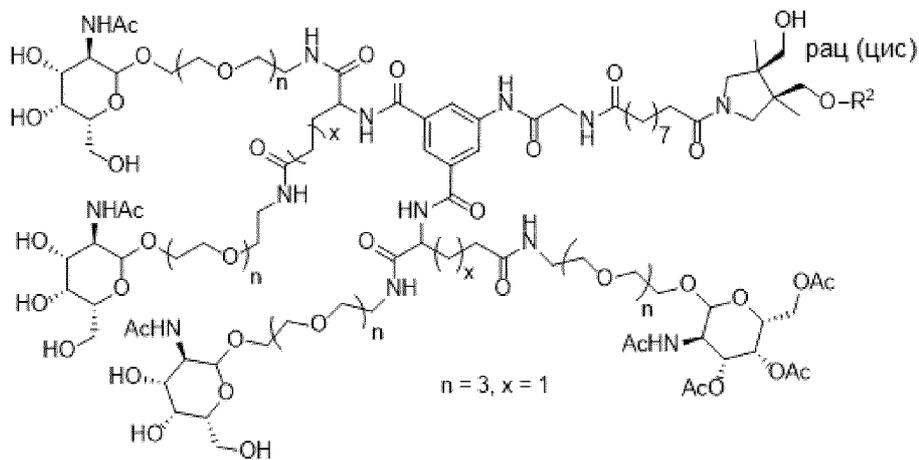
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



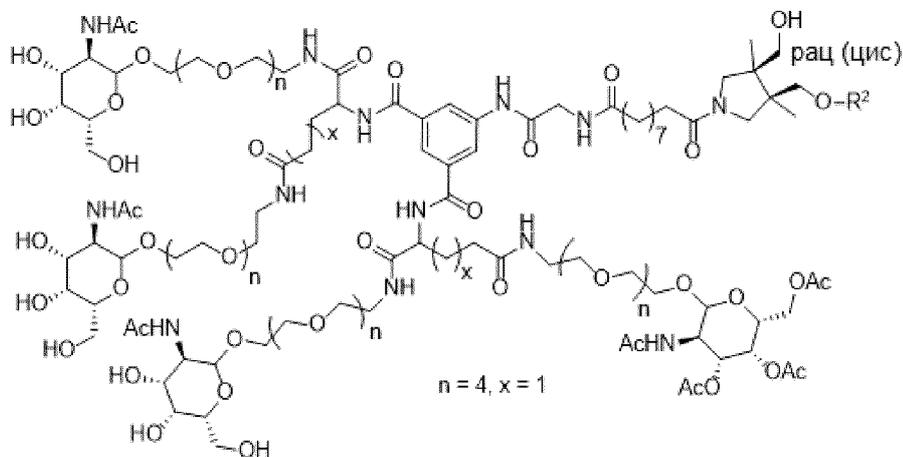
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



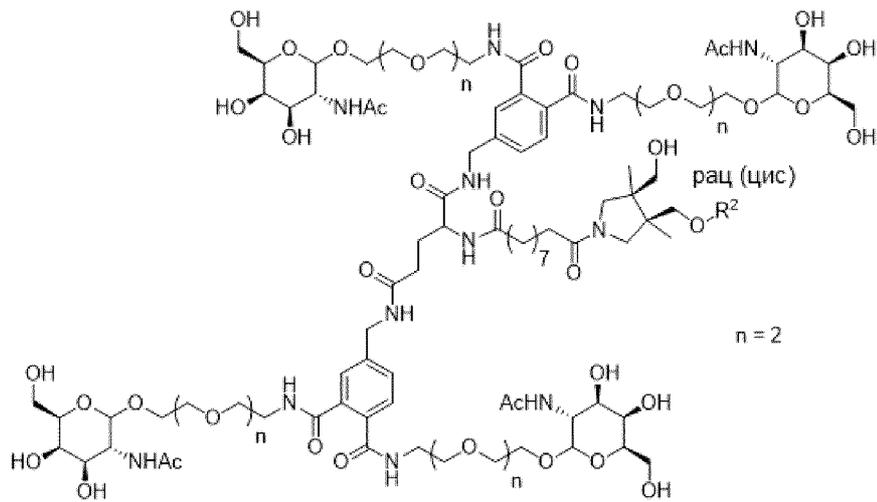
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



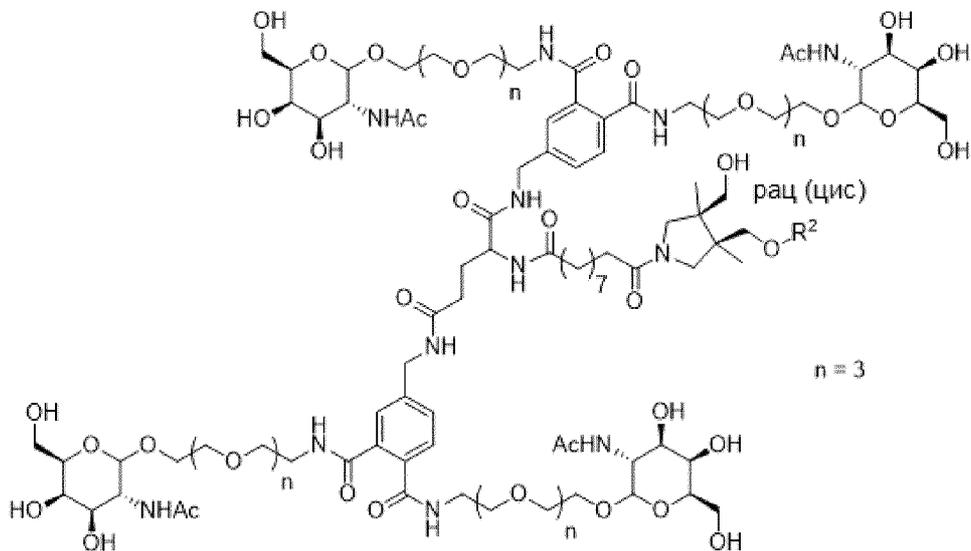
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



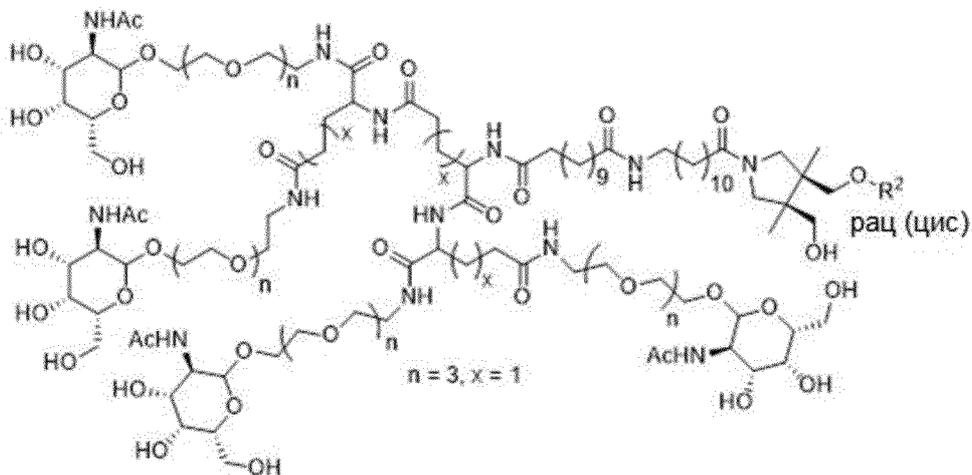
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



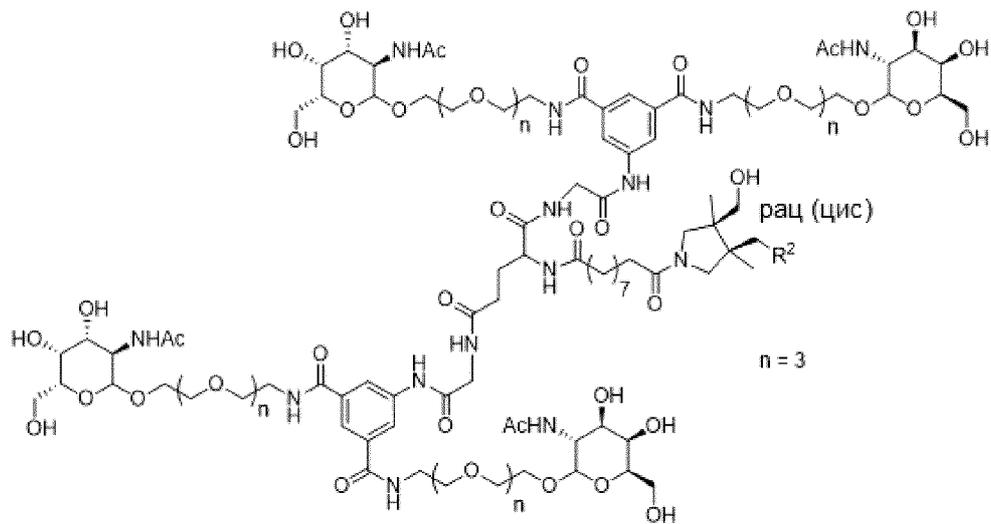
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



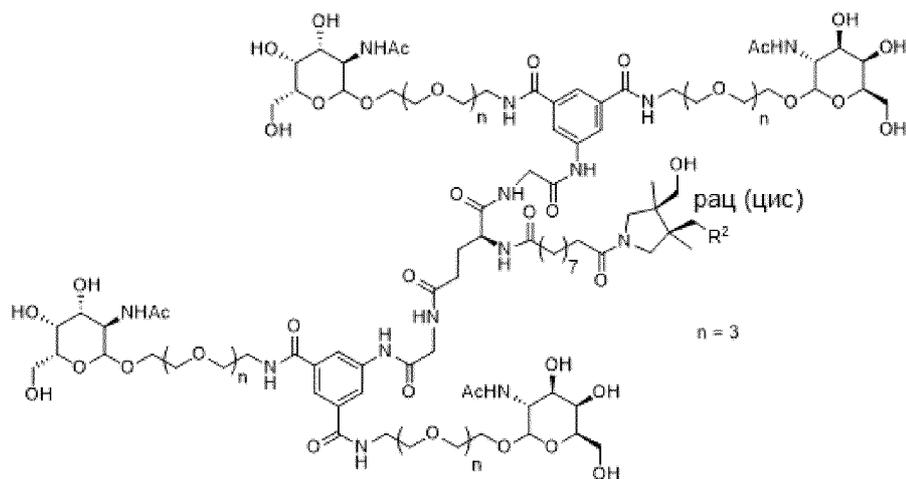
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



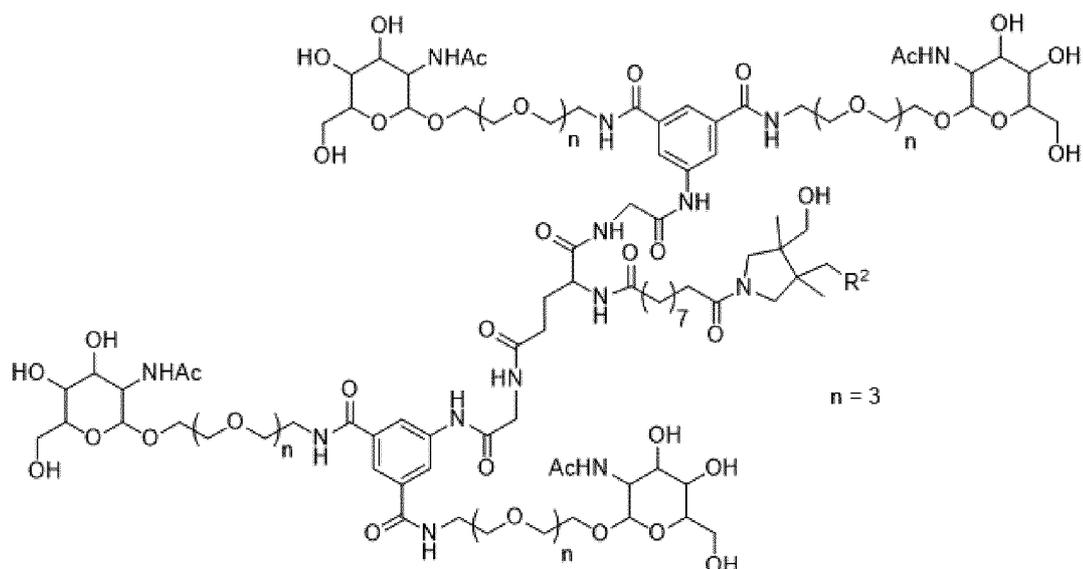
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



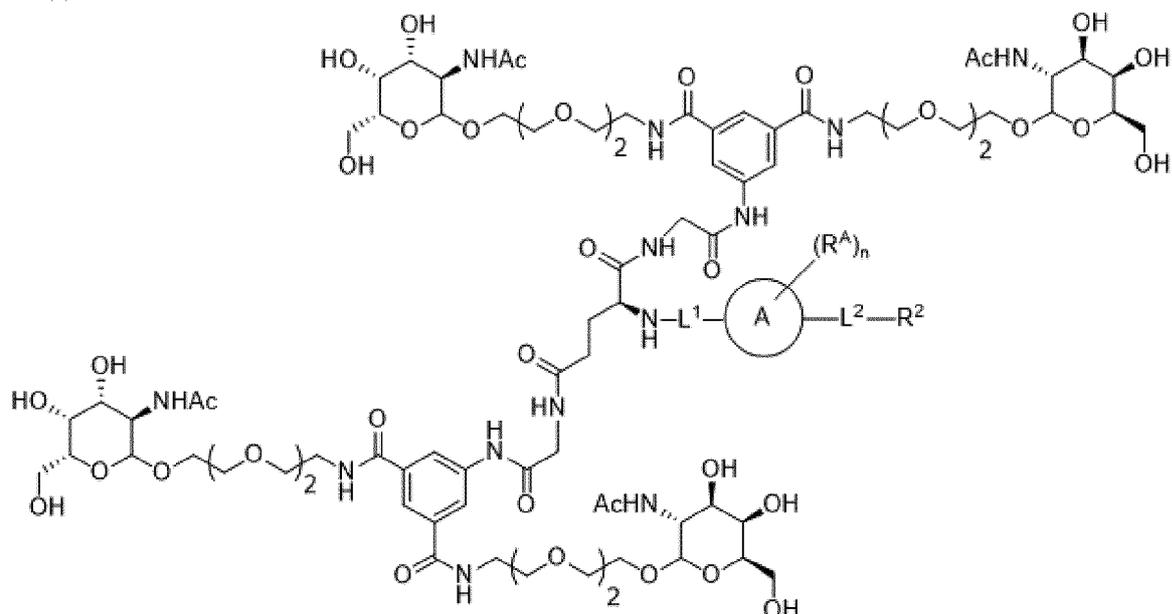
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



где:

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

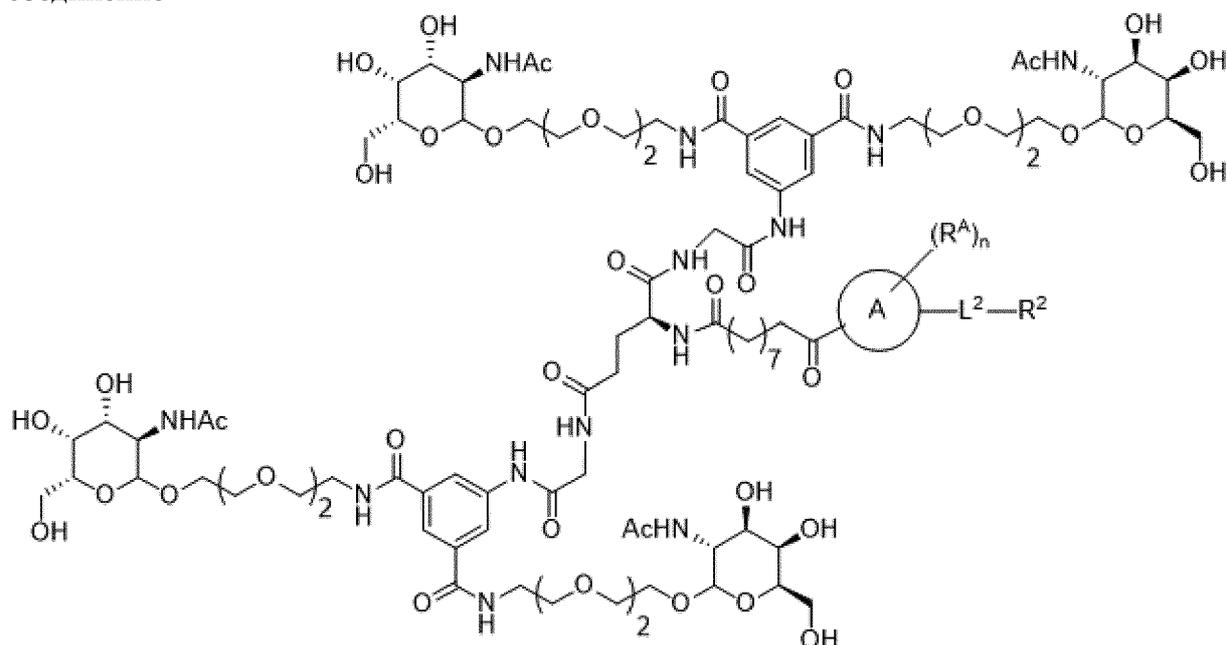
кольцо A отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^B, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидроксид и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



где:

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо A отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

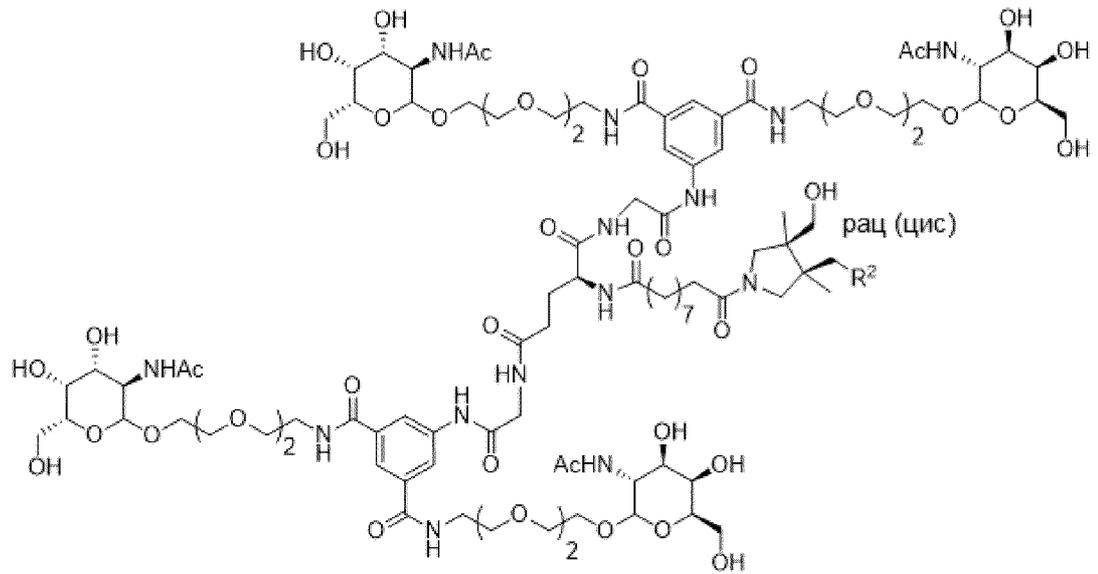
каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксидной, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^B, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидроксидной и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

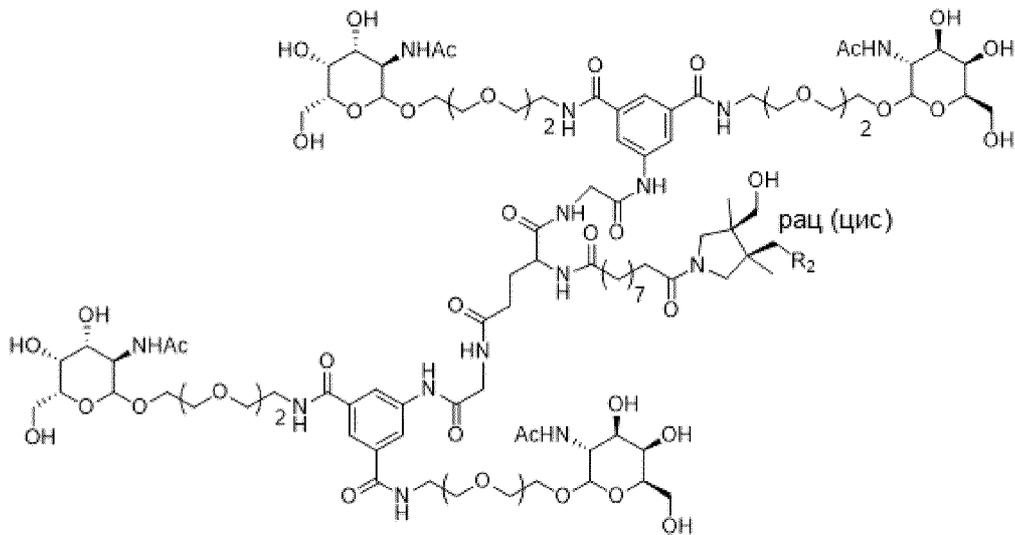
или его соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение

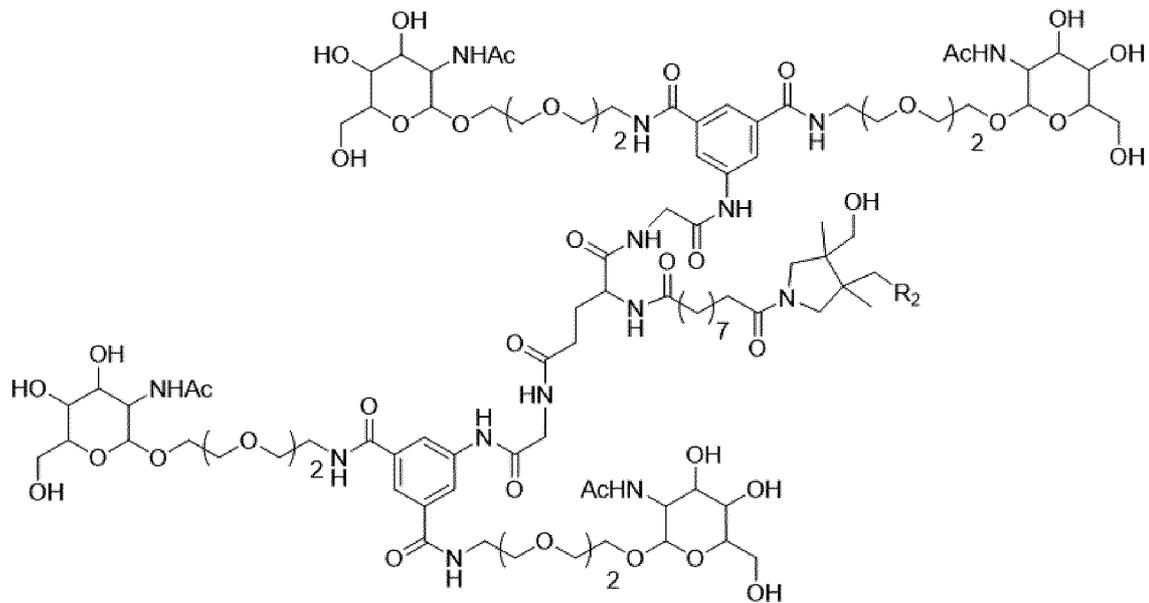


или его соль, где R² представляет собой нуклеиновую кислоту.

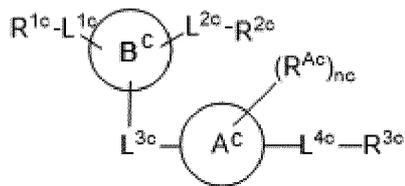
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение



где:

R^{1c} представляет собой сахарид;

L^{1c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена;

B^c представляет собой 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, причем 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, трифторметила, трифторметокси, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алканойлокси, (C_3-C_6) циклоалкила и (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкила;

L^{2c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена;

R^{2c} представляет собой сахарид;

L^{3c} отсутствует или представляет собой связывающую группу;

A^c представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{Ac} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^a, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

nc равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

L^{4c} отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^{3C} представляет собой нуклеиновую кислоту;

R^{ac} представляет собой водород; и

L^{5c} представляет собой связывающую группу;

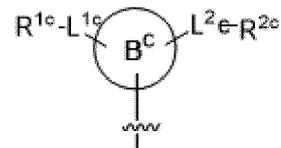
или его соль.

В одном варианте осуществления B^c представляет собой 5-10-членный арил.

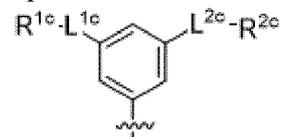
В одном варианте осуществления B^c представляет собой нафтил или фенил.

В одном варианте осуществления B^c представляет собой фенил.

В одном варианте осуществления группа:



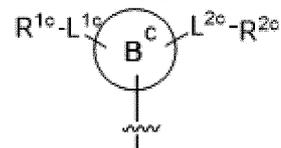
представляет собой:



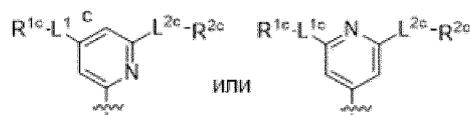
В одном варианте осуществления B^c представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В одном варианте осуществления B^c представляет собой пиридил, пиримидил, хинолил, изохинолил, имидазолил, тиазолил, оксадиазолил или оксазолил.

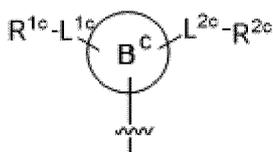
В одном варианте осуществления группа:



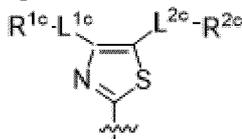
представляет собой:



В одном варианте осуществления группа:



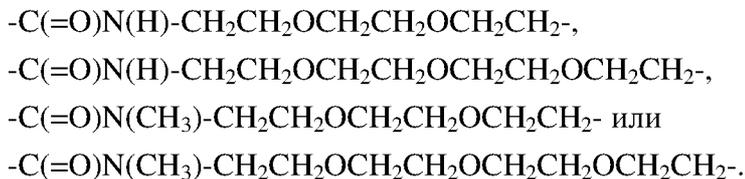
представляет собой:



В одном варианте осуществления L^{1c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена.

В одном варианте осуществления L^{1c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 12 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X-C(=O)-$ или $-C(=O)-NR^X$ -, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил.

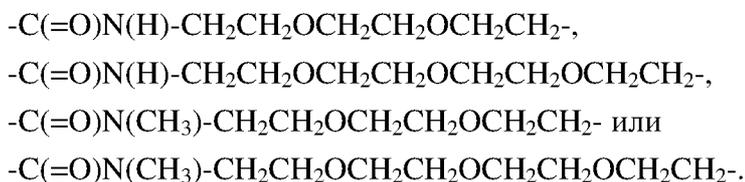
В одном варианте осуществления L^{1c} представляет собой:



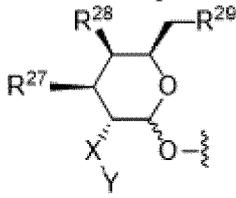
В одном варианте осуществления L^{2c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена.

В одном варианте осуществления L^{2c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 12 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X-C(=O)-$ или $-C(=O)-NR^X$ -, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил.

В одном варианте осуществления L^{2c} представляет собой:



В одном варианте осуществления R^{1c} представляет собой:



где:

X представляет собой NR^{20} и Y выбран из $-(C=O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$ и $-(C=O)NR^{23}R^{24}$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой $NR^{25}R^{26}$; или X представляет собой $-NR^{37}R^{38}$ и Y отсутствует.

R^{20} представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси;

R^{27} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{28} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{29} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$, $-F$, $-N_3$, $-NR^{35}R^{36}$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, (C_1-C_4) алкила, арила и (C_1-C_4) алкокси, где любой (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, и где любой арил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, амина, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоила, (C_1-C_8) алкоксикарбонила, (C_1-C_8) алканоилокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоил, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, (C_1-C_8) алканоилокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси;

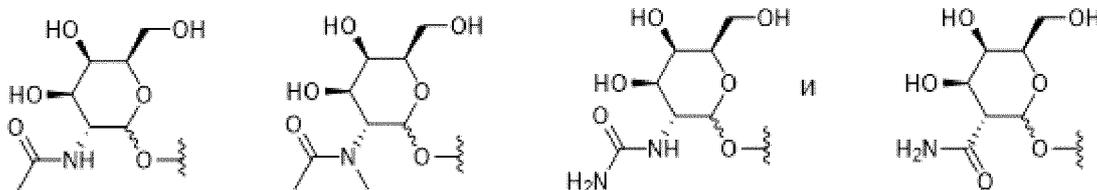
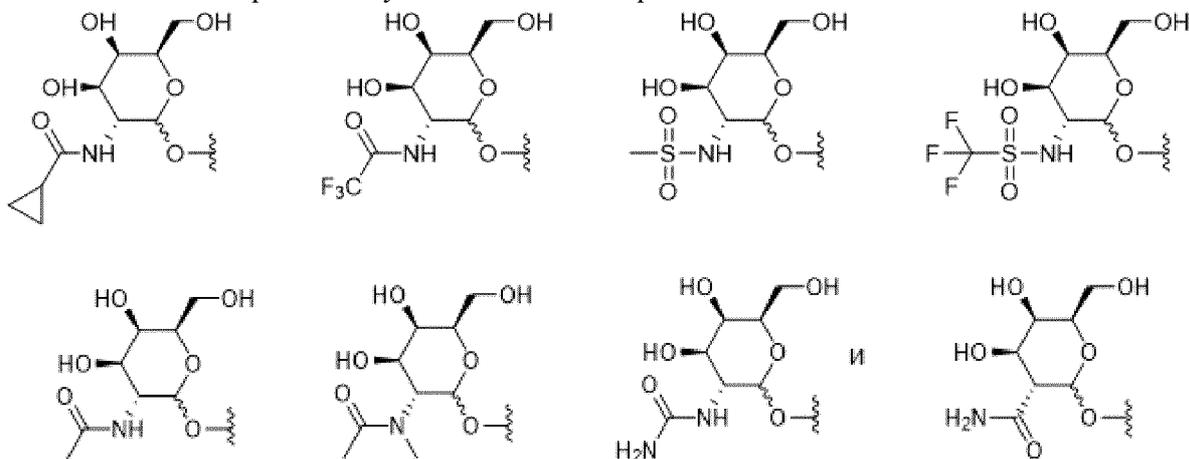
каждый из R^{35} и R^{36} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_4) алкокси; или R^{35} и R^{36} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероарильное кольцо необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, арила и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой арил и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами R^{39} ;

каждый из R^{37} и R^{38} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоила, (C_1-C_8) алкоксикарбонила, $(C_1-$

C_8) алканоилокси и (C_3 - C_6) циклоалкила, где любой (C_1 - C_8) алкил, (C_1 - C_8) алкокси, (C_1 - C_8) алканоил, (C_1 - C_8) алкоксикарбонил, (C_1 - C_8) алканоилокси и (C_3 - C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1 - C_4) алкила и (C_1 - C_4) алкокси; или R^{37} и R^{38} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, оксо ($=O$), (C_1 - C_4) алкила и (C_1 - C_4) алкокси, где любой (C_1 - C_4) алкил и (C_1 - C_4) алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{39} независимо выбран из группы, состоящей из (C_1 - C_8) алкила, (C_1 - C_8) алкокси и (C_3 - C_6) циклоалкила, где любой (C_1 - C_8) алкил, (C_1 - C_8) алкокси и (C_3 - C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена.

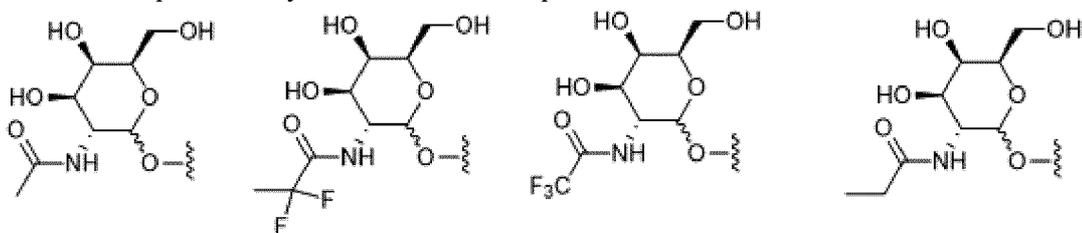
В одном варианте осуществления R^{1c} представляет собой:

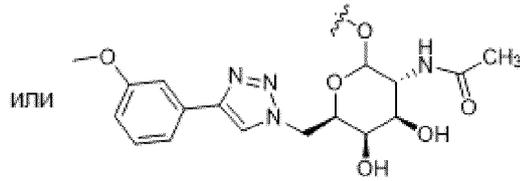


В одном варианте осуществления R^{1c} представляет собой:

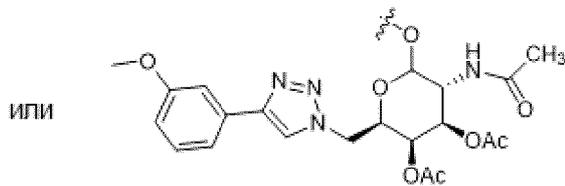
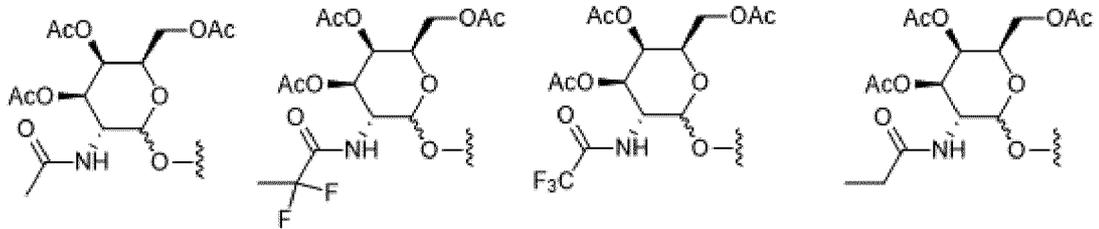


В одном варианте осуществления R^{1c} представляет собой:

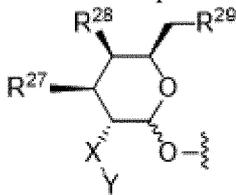




В одном варианте осуществления R^{1c} представляет собой



В одном варианте осуществления R^{2c} представляет собой:



где:

X представляет собой NR^{20} и Y выбран из $-(C=O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$ и $-(C=O)NR^{23}R^{24}$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой $NR^{25}R^{26}$; или X представляет собой $-NR^{37}R^{38}$ и Y отсутствует;

R^{20} представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси;

R^{27} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{28} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{29} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$, $-F$, $-N_3$, $-NR^{35}R^{36}$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, (C_1-C_4) алкила, арила и (C_1-C_4) алкокси, где любой (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, и где любой арил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными

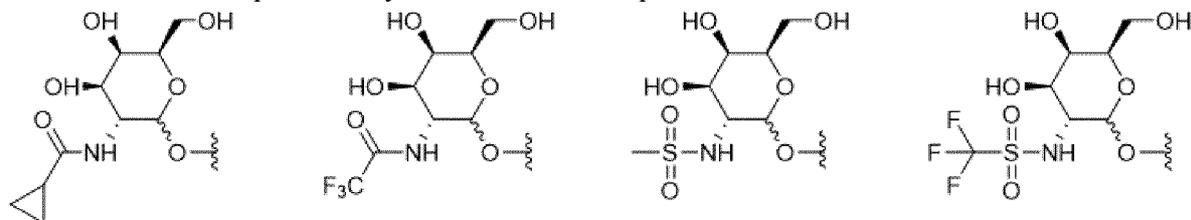
из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоила, (C₁-C₈)алкоксикарбонила, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси;

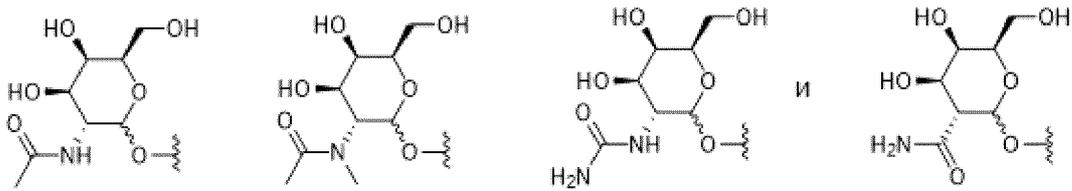
каждый из R³⁵ и R³⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₄)алкокси; или R³⁵ и R³⁶, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероарильное кольцо необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, арила и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой арил и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами R³⁹;

каждый из R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоила, (C₁-C₈)алкоксикарбонила, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси; или R³⁷ и R³⁸, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, amino, оксо (=O), (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси, где любой (C₁-C₄)алкил и (C₁-C₄)алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена; и

каждый R³⁹ независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена.

В одном варианте осуществления R^{2c} представляет собой:

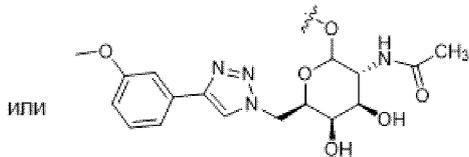
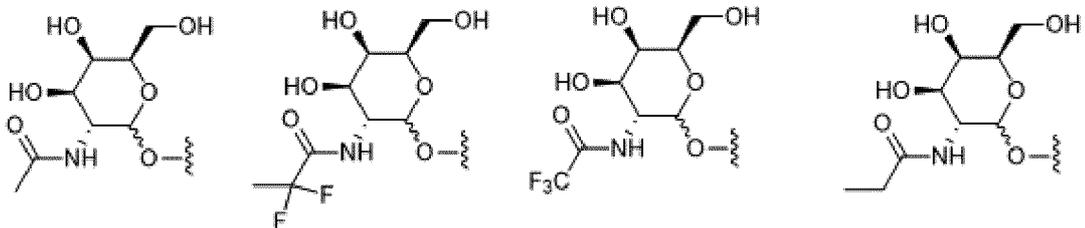




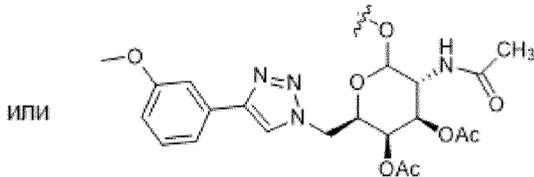
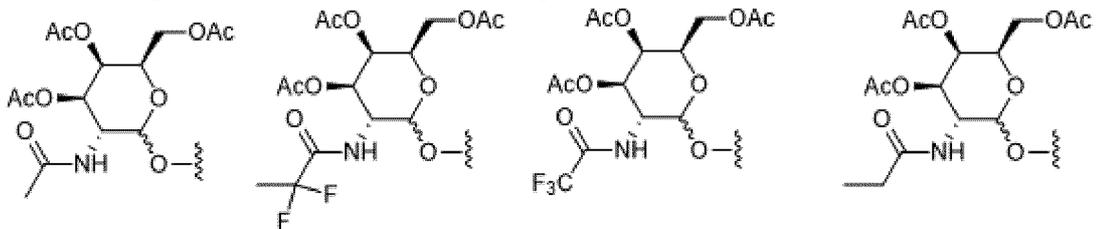
В одном варианте осуществления R^{2c} представляет собой:



В одном варианте осуществления R^{2c} представляет собой:



В одном варианте осуществления R^{2c} представляет собой



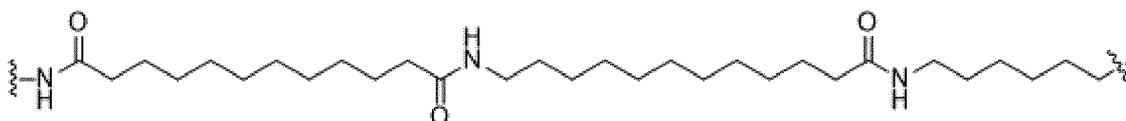
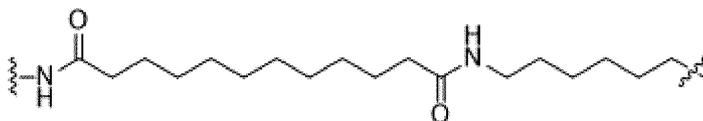
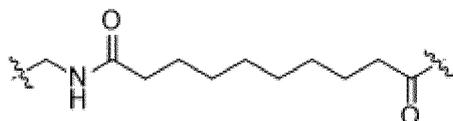
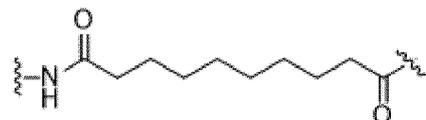
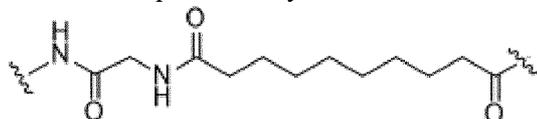
В одном варианте осуществления L^{3c} независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более

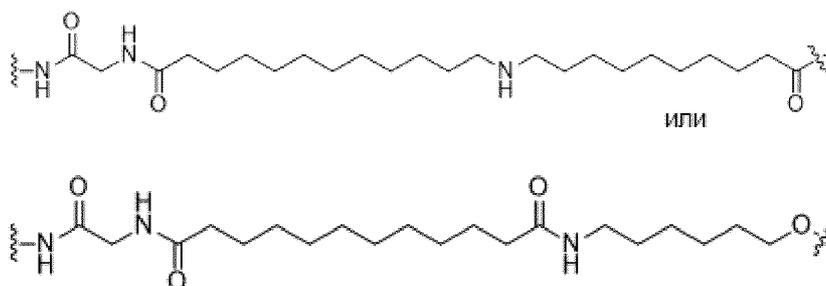
(например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления L^{3c} независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления L^{3c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 30 атомов углерода, где один или более атомов углерода необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более из галогена или оксо (=O).

В одном варианте осуществления L^{3c} представляет собой:





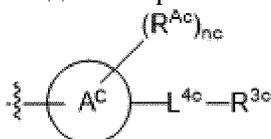
В одном варианте осуществления L^{3c} соединен с В посредством $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-NH-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-NH-(C=O)-NH-$ или $-NH-(SO_2)-$.

В одном варианте осуществления L^{4c} независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

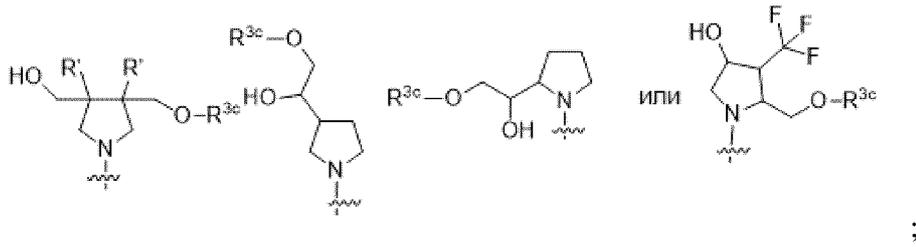
В одном варианте осуществления L^{4c} независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азида, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

В одном варианте осуществления L^{4c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 30 атомов углерода, где один или более атомов углерода необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более из галогена или оксо ($=O$).

В одном варианте осуществления группа:



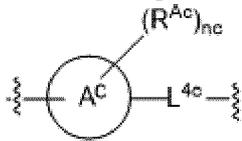
выбрана из группы, состоящей из:



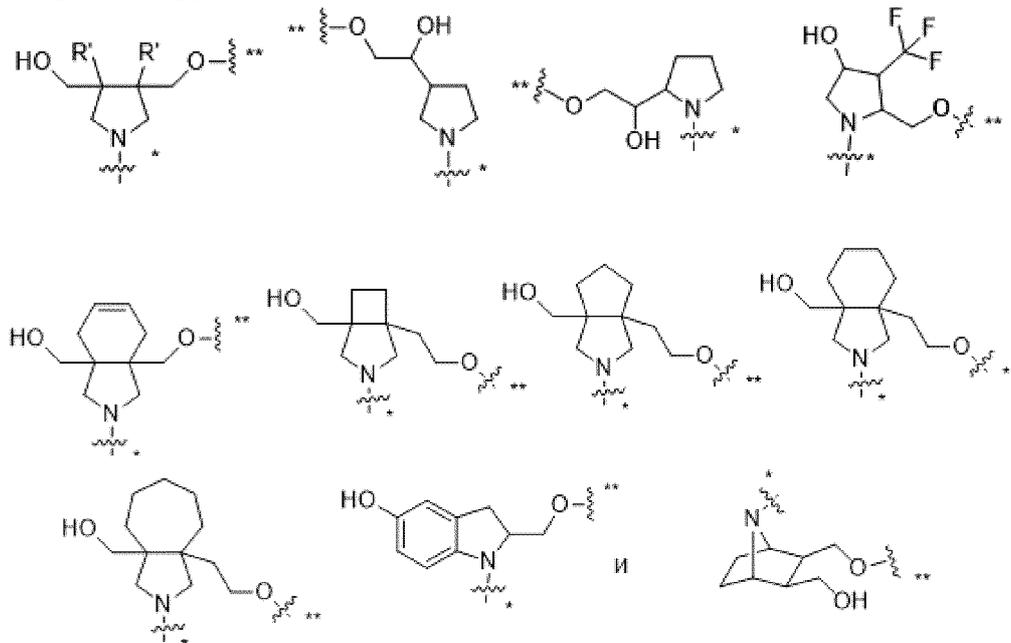
где

каждый R' независимо представляет собой C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил; где C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксиллом.

В одном варианте осуществления группа:



выбрана из группы, состоящей из:



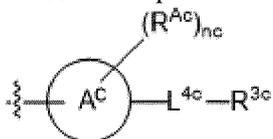
где:

каждый R' независимо представляет собой C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил; где C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксиллом;

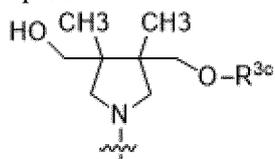
валентность, обозначенная *, присоединена к L^{3c}; и

валентность, обозначенная **, присоединена к R^{3c}.

В одном варианте осуществления группа:



представляет собой:



В одном варианте осуществления L^{4c} соединен с R^{3c} посредством -O-.

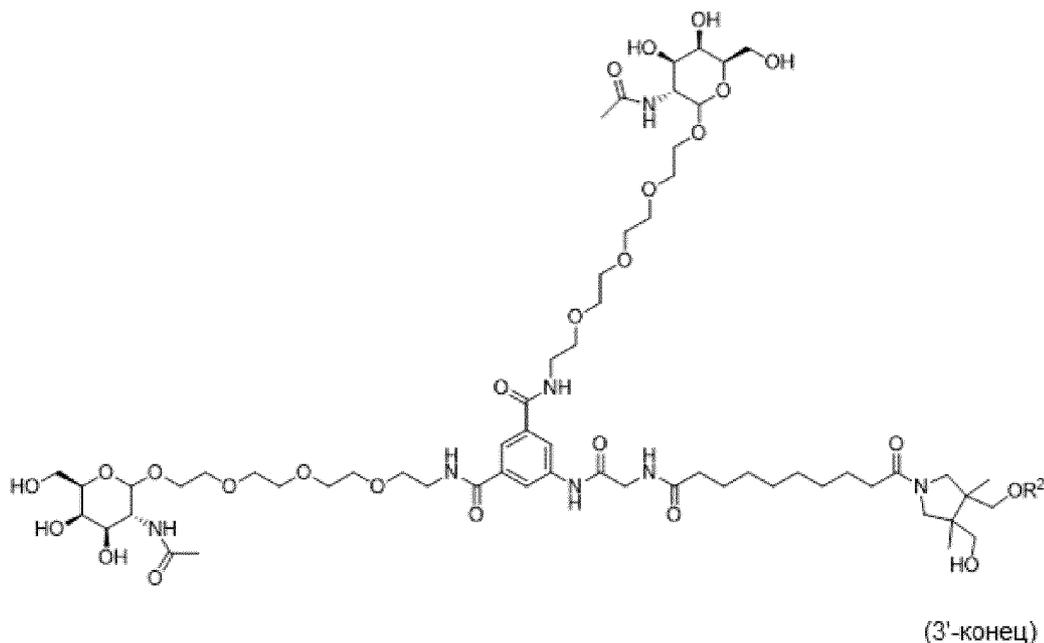
В одном варианте осуществления R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата молекулы нуклеиновой кислоты.

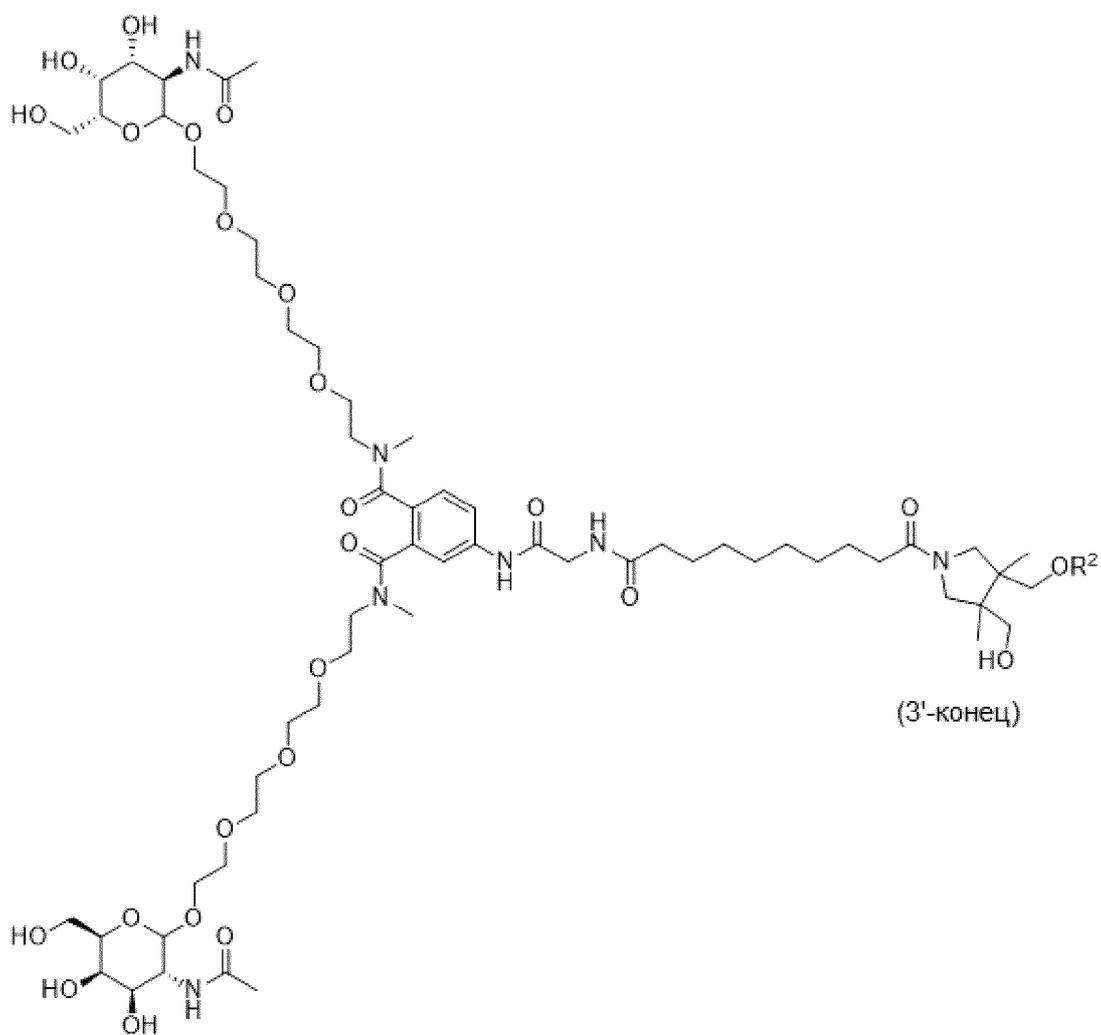
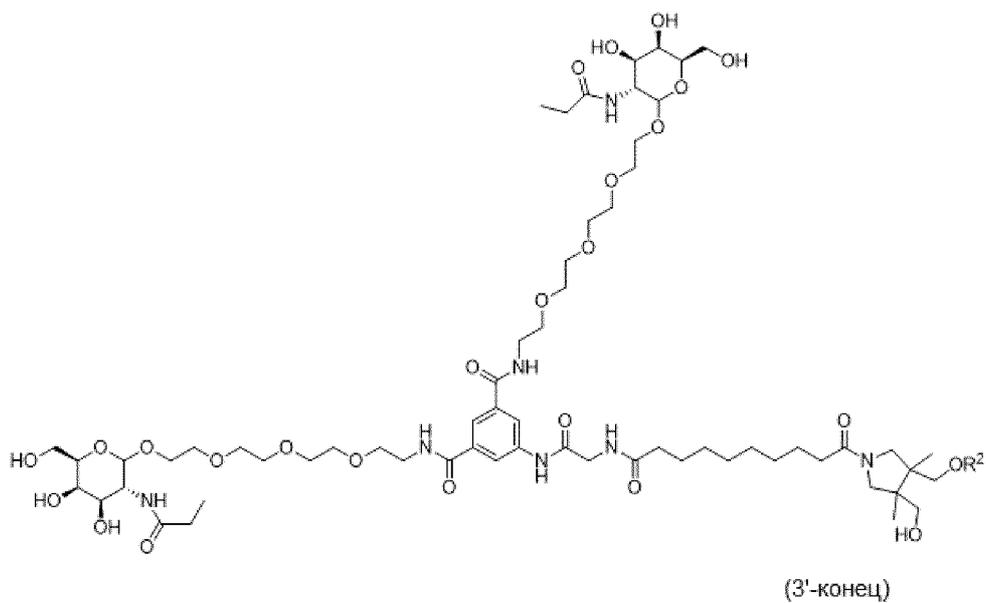
В одном варианте осуществления R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 5'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

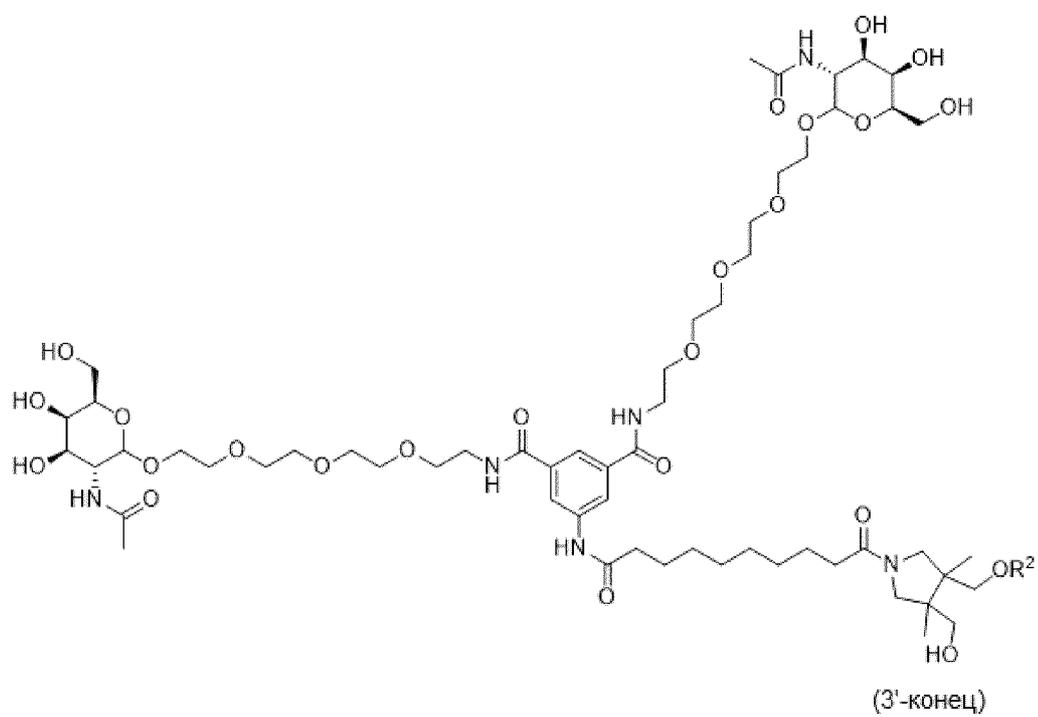
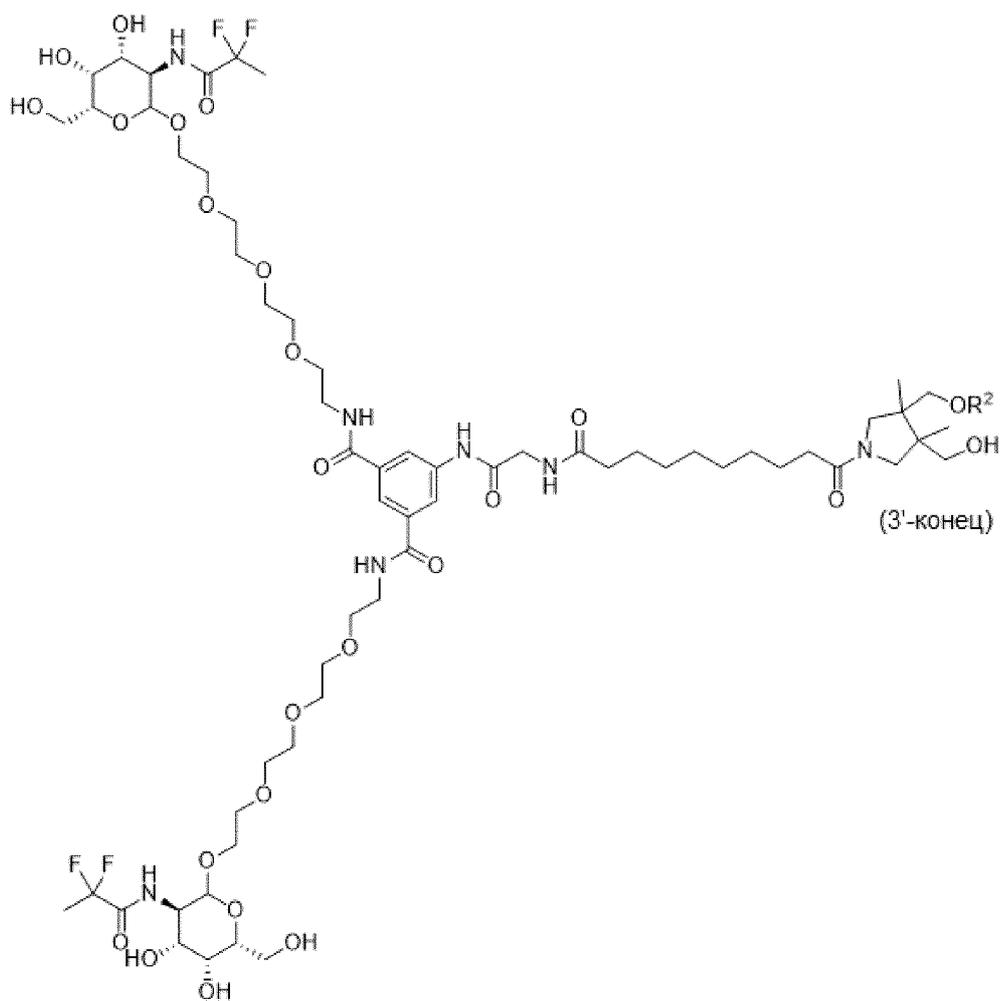
В одном варианте осуществления R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 3'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

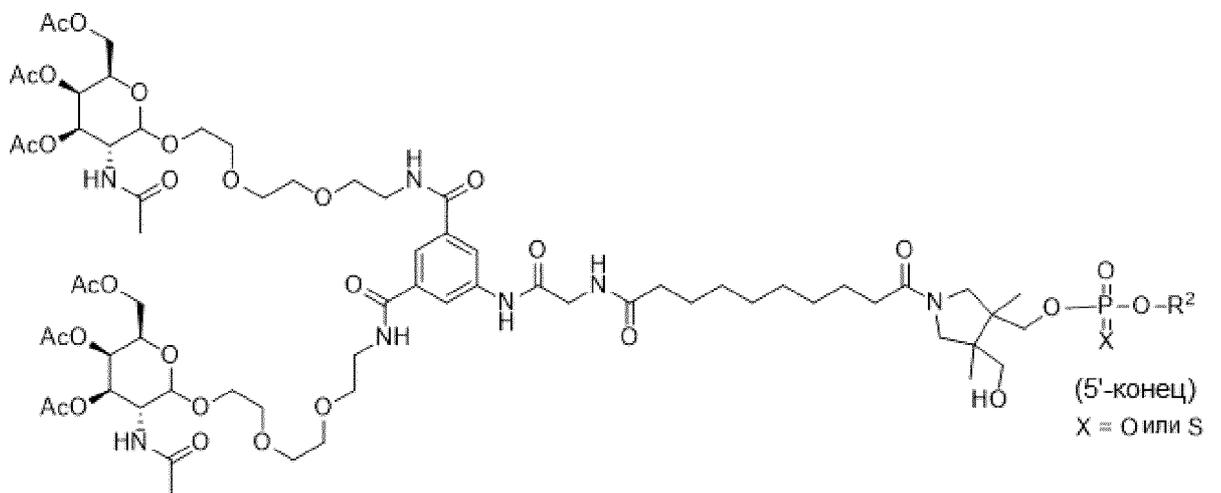
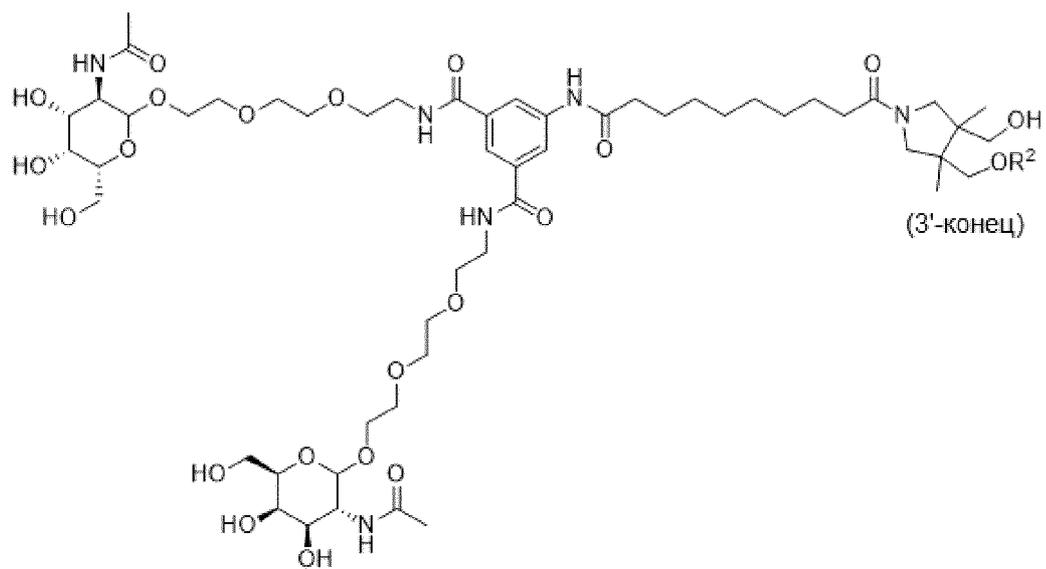
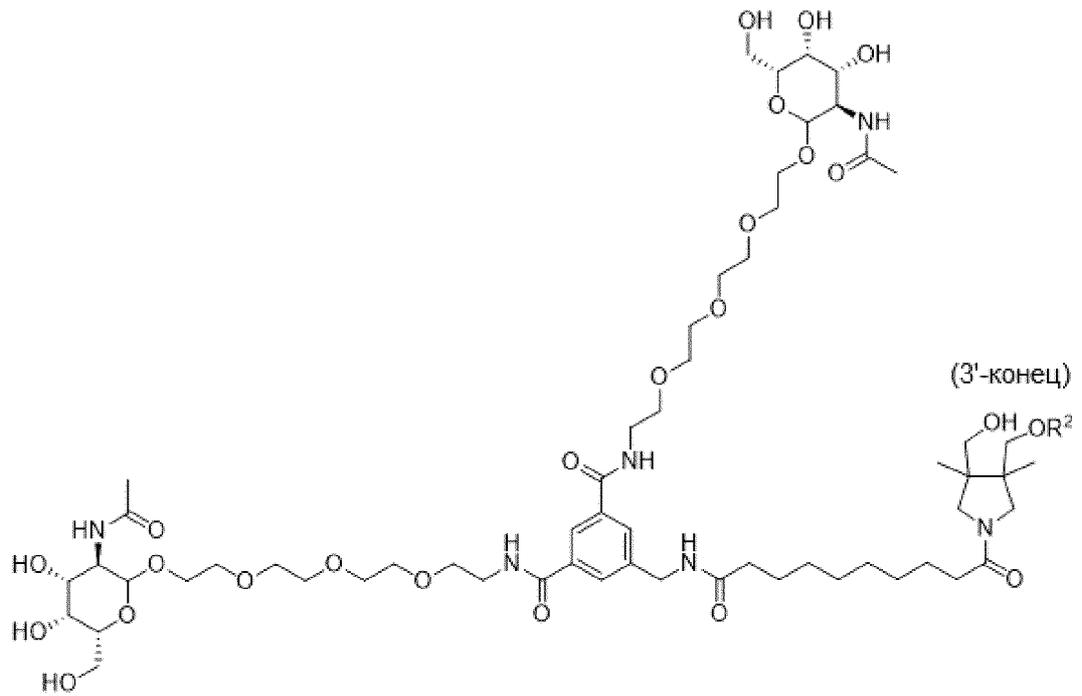
В одном варианте осуществления R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 3'-конце смысловой цепи.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

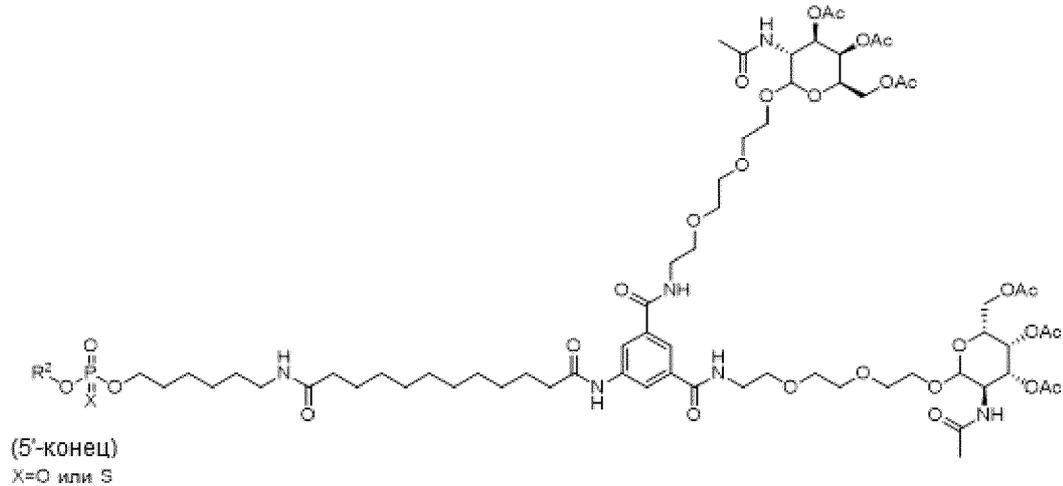








и



В одном варианте осуществления конъюгат нацеленной нуклеиновой кислоты представляет собой конъюгат нацеленной нуклеиновой кислоты, как описано в WO2015/006740, WO2016/028649, US8,106,022B2, US8,450,467B2, US8,828,956B2, WO2016/149020, WO2017/156012, WO2018/044350, WO2016/100401, WO2018/039364, WO2018/044350, WO2017/174657, WO2018/185210, WO2018/185252, WO2018/185253, US9,943,604B2 или US9,714,421B2.

Настоящее изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

ПРИМЕРЫ

Полимеры, дестабилизирующие мембрану, можно получить с использованием исходных материалов и способов синтеза, аналогичных тем, которые описаны в публикациях международных патентных заявок WO2015/017519 и WO2016/118697.

Конъюгаты нацеленной нуклеиновой кислоты могут быть получены, как описано в публикации международной патентной заявки WO2017/177326, и как описано ниже.

Пример 1. Синтез конъюгата 1

Схема 1.

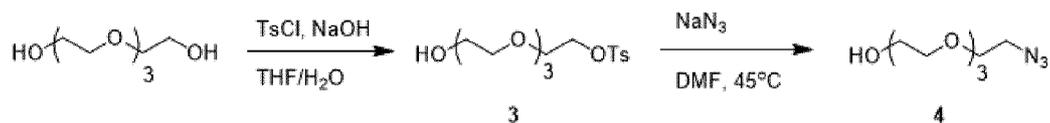


Схема 2.

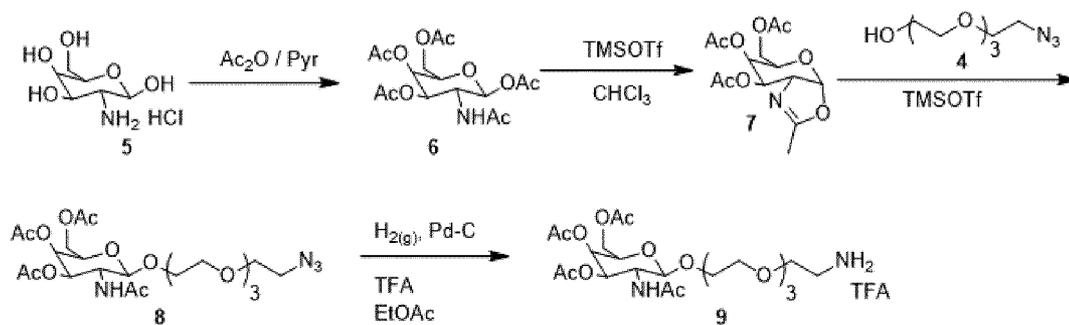


Схема 3.

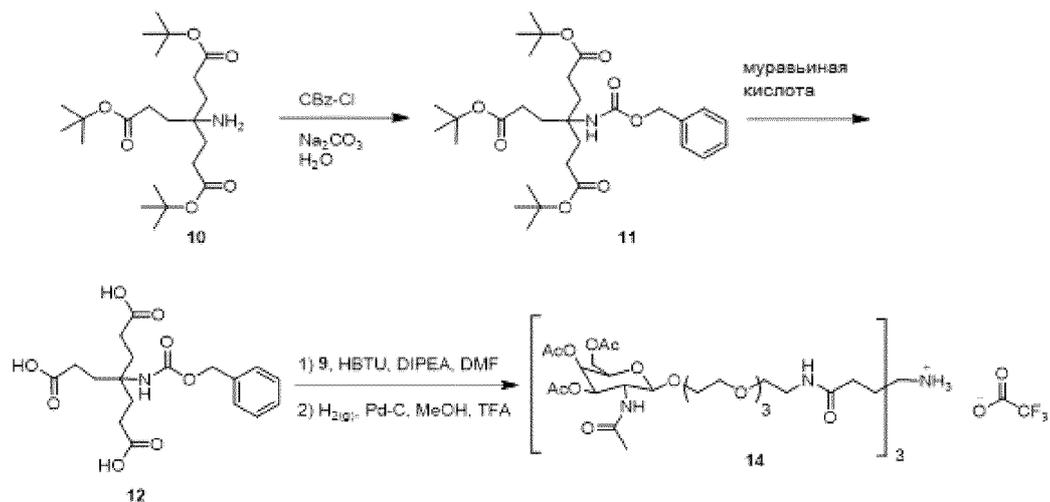


Схема 4.

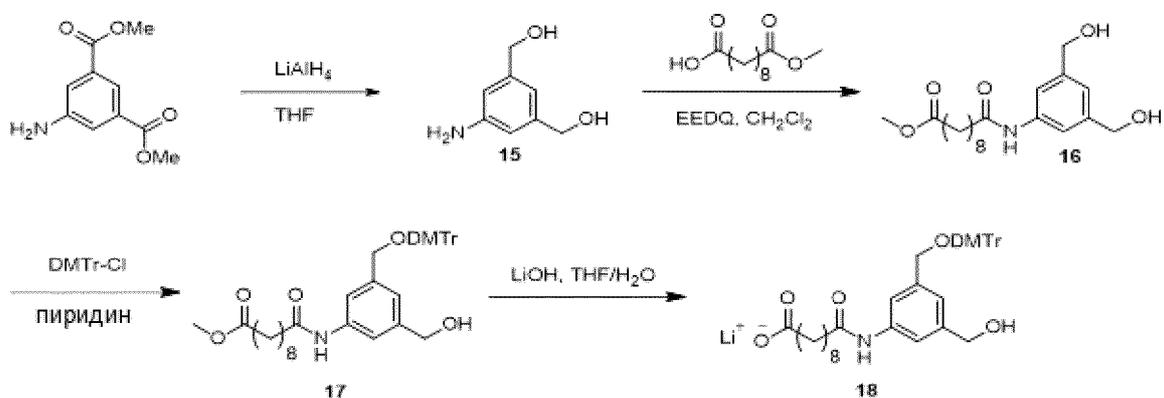
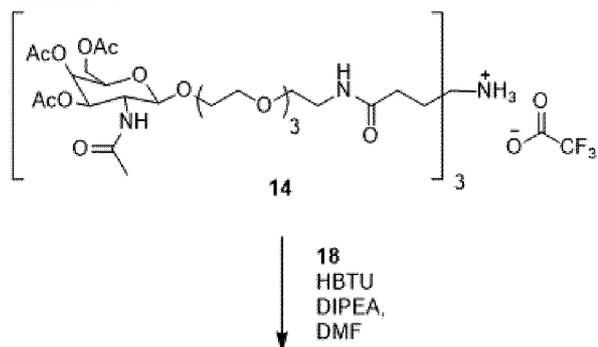
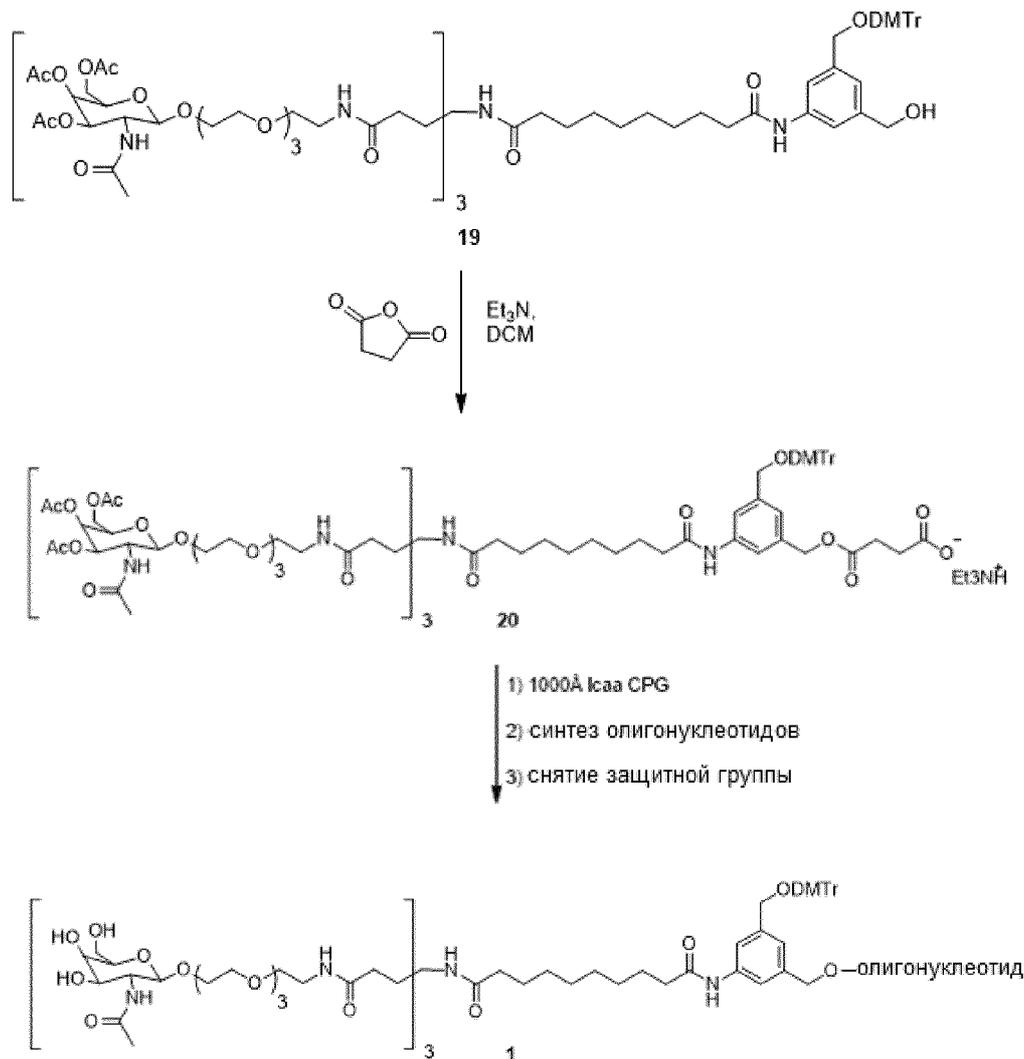
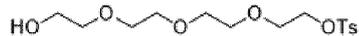


Схема 5.



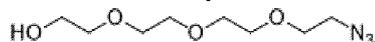


Стадия 1. Получение 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната 3



Раствор тетраэтиленгликоля (934 г, 4,8 моль) в ТГФ (175 мл) и водном растворе NaOH (5 М, 145 мл) охлаждали (0°C) и обрабатывали с помощью *n*-толуолсульфонилхлорида (91,4 г, 480 ммоль), растворяли в ТГФ (605 мл) и затем перемешивали в течение двух часов (0°C). Реакционную смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали (3x 500 мл) с помощью CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната 3 (140 г, 84%) в виде бледно-желтого масла. R_f (0,57, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

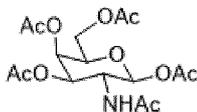
Стадия 2. Получение 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола 4



Раствор 3 (140 г, 403 ммоль) в DMF (880 мл) обрабатывали с помощью азид натрия (131 г, 2,02 моль) и нагревали (45°C) в течение ночи. Большую часть DMF удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в CH₂Cl₂ (500 мл) и промывали (3x 500 мл) солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток

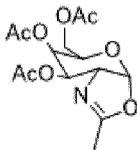
пропускали через короткий слой силикагеля (5% MeOH-CH₂Cl₂) и концентрировали с получением 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола **4** (65 г, 74%) в виде желтого масла. R_f (0,56, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 3. Получение перацетилированного галактозамина **6**



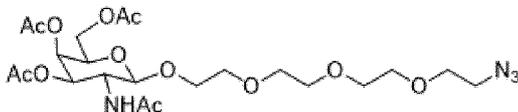
Гидрохлорид D-галактозамина **5** (250 г, 1,16 моль) в пиридине (1,5 л) обрабатывали с помощью ангидрида уксусной кислоты (1,25 л, 13,2 моль) в течение 45 минут. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделяли на три части объемом 1 л. Каждую часть объемом 1 л выливали в 3 л ледяной воды и перемешивали в течение одного часа. После перемешивания твердые вещества отфильтровали, объединяли, замораживали над жидким азотом и затем лиофилизировали в течение пяти дней с получением перацетилированного галактозамина **6** (369,4 г, 82%) в виде белого твердого вещества. R_f (0,58, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 4. Получение (3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(ацетоксиметил)-2-метил-3a,6,7,7a-тетрагидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6,7-диилдиацетата **7**



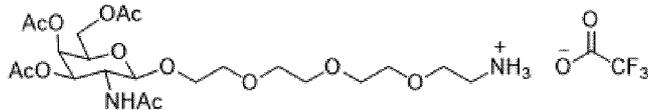
Раствор перацетилированного галактозамина **6** (8,45 г, 21,7 ммоль) в CHCl₃ (320 мл) по каплям обрабатывали с помощью TMSOTf (4,32 мл, 23,9 ммоль). После перемешивания (1,5 ч., 40°C) реакционную смесь гасили добавлением триэтиламина (5 мл) и концентрировали досуха с получением соединения **7** в виде бледно-желтого стекла (7,2 г, колич.). Продукт использовали без дополнительной очистки. R_f (0,59, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 5. Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата **8**



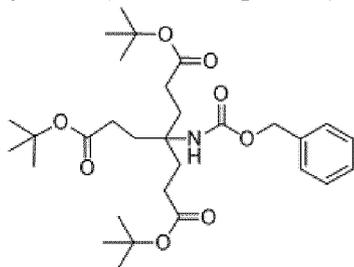
Соединение **7** (7,2 г, 21,7 ммоль) и 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ол **4** (2,65 г, 15,2 ммоль) подвергали азеотропной перегонке (3x) из толуола (150 мл) для удаления следов воды. Высушенный материал растворяли в 1,2-дихлорэтане (150 мл), охлаждали (~5°C) и обрабатывали с помощью TMSOTf (784 мкл, 4,34 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили добавлением триэтиламина (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии (1% → 5% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **8** (7,12 г, 85%) в виде коричневого масла. R_f (0,3, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 6. Получение 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этан-1-аминий-2,2,2-трифторацетата 9



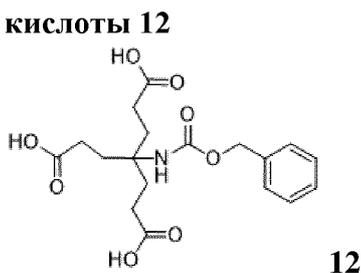
Раствор азида **8** (7,12 г, 13 ммоль) в EtOAc (150 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) обрабатывали с помощью палладиевой черни (1,5 г, 10 вес.% мокрого основания). Затем реакционную смесь продували водородом и перемешивали энергично в течение ночи. После продувки азотом смесь фильтровали через целит, ополаскивая с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии (5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **9** (5,8 г, 72%) в виде коричневого масла. R_f (0,34, 15% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 7. Получение ди-трет-бутил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил)гептандиоата 11



В раствор ди-трет-бутил-4-амино-4-(3-(трет-бутоксид)-3-оксопропил)гептандиоата **10** (13,5 г, 33 ммоль), 25% Na₂CO₃ (водн.) (150 мл) и дихлорметана (300 мл) медленно добавляли бензилхлорформиат (14 мл, 98 ммоль). Раствор энергично перемешивали в течение ночи (16 ч.) при комнатной температуре. После завершения добавляли дополнительное количество дихлорметана (100 мл) и отделяли слой дихлорметана. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные экстракты дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Продукт **11** выделяли в виде бесцветного масла, которое не требовало дополнительной очистки (15,8 г, 88%). R_f (0,7, 1:1 EtOAc-гексан).

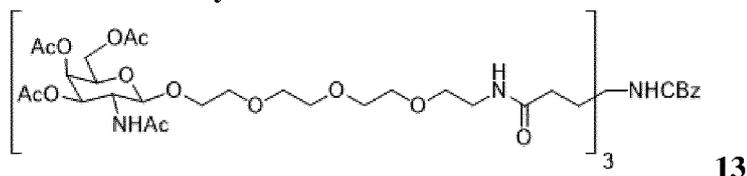
Стадия 8. Получение 4-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(2-карбоксиэтил)пимелиновой кислоты 12



Раствор **11** (15,6 г, 28,8 ммоль) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали досуха и растворяли

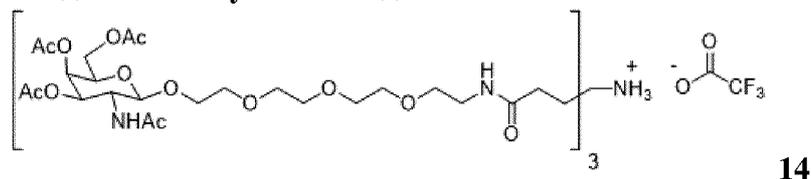
в этилацетате (~25 мл). При отстаивании продукт кристаллизовался в виде бесцветного масла. Твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили на воздухе с получением **12** в виде бесцветного масла (10,2 г, 93%). Rf (0,1, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 9. Получение соединения **13**



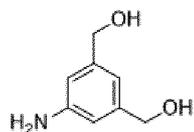
Раствор **12** (793 мг, 2,08 ммоль) и **9** (5,8 г, 9,36 ммоль) в DMF (50 мл) обрабатывали с помощью ВОР (3,67 г, 8,32 ммоль), затем N, N-диизопропилэтиламина (4,31 мл, 25 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали досуха и подвергали хроматографии (1% → 2% → 5% → 10% → 15% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **13** (5,71 г [неочищенное вещество], >100% - содержащее побочные продукты сочетания, которые не влияют на следующую стадию). Rf (0,45, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 10. Получение соединения **14**



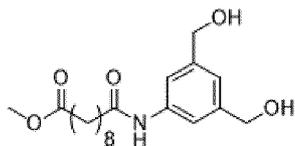
Соединение **13** (5,7 г) растворяли в MeOH (150 мл) и TFA (1,5 мл) и обрабатывали с помощью палладиевой черни (1 г, 10 мас.% мокрого основания). Затем реакционную смесь продували водородом и перемешивали энергично в течение ночи. После продувки азотом смесь фильтровали через целит, ополаскивая с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии (5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **14** в виде коричневого масла (2,15 г, 56% с двух стадий). Rf (0,32, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 11. Получение (5-амино-1,3-фенилен)диметанола **15**



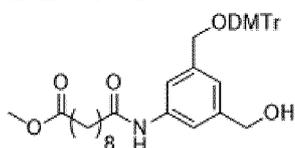
Раствор диметил-5-аминоизофталата (20,0 г, 96 ммоль) в ТГФ (350 мл) добавляли по каплям в нагреваемую с обратным холодильником смесь 3,75 экв. LiAlH₄ (13,6 г, 358 ммоль) в ТГФ (440 мл) в течение 1 часа. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение дополнительных двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили осторожным добавлением MeOH (27 мл), затем воды (40 мл). После перемешивания погашенной смеси в течение двух часов ее фильтровали и концентрировали досуха. Остаток повторно кристаллизовали (2X) из EtOAc с получением **15** в виде коричневатых кристаллов (10,2 г, 70%).

Стадия 12. Получение метил-10-((3,5-бис(гидроксиметил)фенил)амино)-10-

оксодеcanoата 16

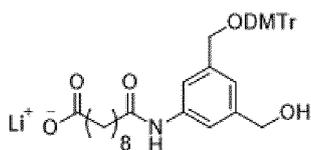
Раствор метилсебацата (3,8 г, 17 ммоль), **15** (2,5 г, 17 ммоль) и EEDQ (8,1 г, 33 ммоль) в смеси дихлорметана/метанола 2:1 (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения раствор концентрировали досуха. Полученное твердое вещество растирали с дихлорметаном (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество ополаскивали холодным дихлорметаном и сушили на воздухе с получением **16** в виде бесцветного масла (4,3 г, 72%). Rf (0,33, EtOAc).

Стадия 13. Получение метил-10-((3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)фенил)амино)-10-оксодеcanoата 17



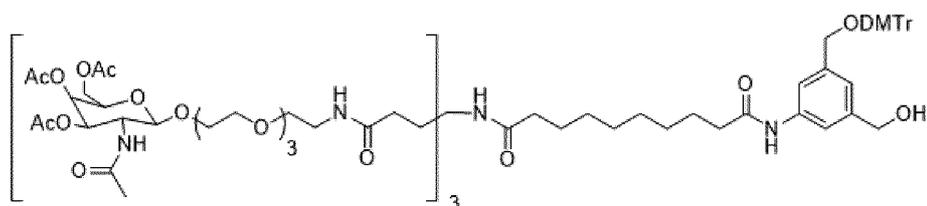
В раствор **16** (4,3 г, 12 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли 4,4'-(хлор(фенил)метил)бис(метоксибензол) (4,1 г, 12 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали досуха и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0,5% → 0,75% → 1% → 1,5% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **17** в виде желтого твердого вещества (2,9 г, 35%). Rf (0,6, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 14. Получение литий-10-((3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)фенил)амино)-10-оксодеcanoата 18



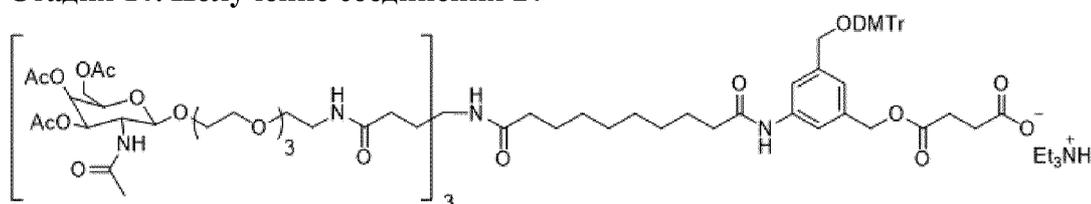
В раствор **17** (2,9 г, 4,3 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли воду (15 мл) и гидроксид лития (112 мг, 4,7 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали для удаления ТГФ. Оставшийся водный раствор быстро замораживали на жидком азоте и лиофилизировали в течение ночи с получением бесцветного твердого вещества (2,9 г, колич.). Rf (0,3, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 15. Получение соединения 19



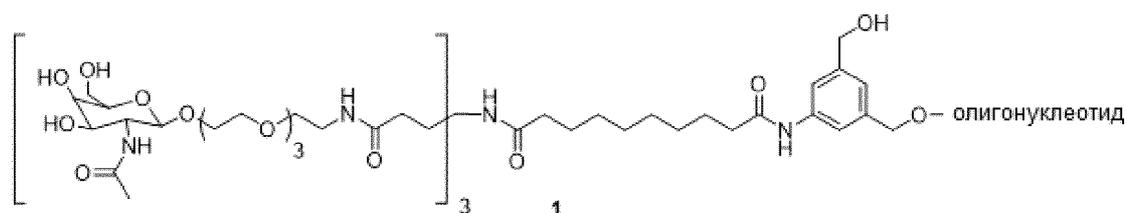
В раствор **14** (454 мг, 0,67 ммоль), **18** (1,25 г, 0,67 ммоль) и НВТУ (381 мг, 1,0 ммоль) в безводном DMF (25 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор выливали в этилацетат (250 мл) и промывали солевым раствором (3×200 мл). Слой этилацетата сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией (5% → 7,5% → 10% → 15% MeOH в CH₂Cl₂) получали **19** в виде бледно-оранжевой пены (1,5 г, 94%). Rf (0,25, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 16. Получение соединения **20**



Раствор соединения **19** (1,5 г, 0,6 ммоль), ангидрида янтарной кислоты (120 мг, 1,2 ммоль), DMAP (220 мг, 1,8 ммоль) и триметиламина (250 мкл, 1,8 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали досуха и фильтровали через короткую пробку из силикагеля (100% CH₂Cl₂ → 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта **20** в виде светло-бежевой пены (1,1 г, 70%). Масса m/z (ES-TOF MS) 727,7 [M+3H - DMTTr]⁺, 1091,1 [M+2H - DMTTr]. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,41 (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,24-7,08 (br s, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,90-6,80 (m, 7H), 5,31 (d, 3H, J=2,7 Гц), 5,12 (s, 2H), 5,06 (dd, 3H, J=11,2, 3,2 Гц), 4,78 (d, 3H, J=8,5 Гц), 4,24-4,08 (m, 12H), 3,95-3,88 (m, 7H), 3,85-3,76 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,68-3,56 (m, 34H), 3,54-3,44 (m, 8H), 3,41-3,33 (m, 6H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,52-2,30 (m, 30H), 2,24-2,16 (m, 8H), 2,14 (s, 9H), 2,04 (s, 9H), 2,02-1,96 (m, 6H), 1,98 (s, 9H), 1,96 (s, 9H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 12H).

Стадия 17. Получение конъюгата **1**



Сукцинат **20** загружали на CPG (контрольное пористое стекло) с LCAA (длинноцепочечным аминоалкилом) длиной 1000 Å с использованием стандартных

химических методов сочетания амидов. Раствор диизопропилкарбодиимида (52,6 мкмоль), N-гидроксисукцинимида (0,3 мг, 2,6 мкмоль) и пиридина (10 мкл) в безводном ацетонитриле (0,3 мл) добавляли в **20** (20,6 мг, 8 мкмоль) в безводном дихлорметане (0,2 мл). Эту смесь добавляли в CPG с LCAA (183 мг). Суспензию аккуратно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После исчезновения **20** (ВЭЖХ) реакционную смесь фильтровали и CPG промывали 1 мл каждого из дихлорметана, ацетонитрила, раствора 5% ангидрида уксусной кислоты/5% N-метилимидазола/5% пиридина в ТГФ, затем ТГФ, ацетонитриле и дихлорметане. Затем CPG сушили в течение ночи в глубоком вакууме. Нагрузка была определена стандартным анализом DMTг в УФ/видимом диапазоне (504 нм) и составила 25 мкмоль/г. Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **1** GalNAc-олигонуклеотид в качестве иллюстративного примера.

Пример 2. Синтез конъюгата **34**

Схема 6.

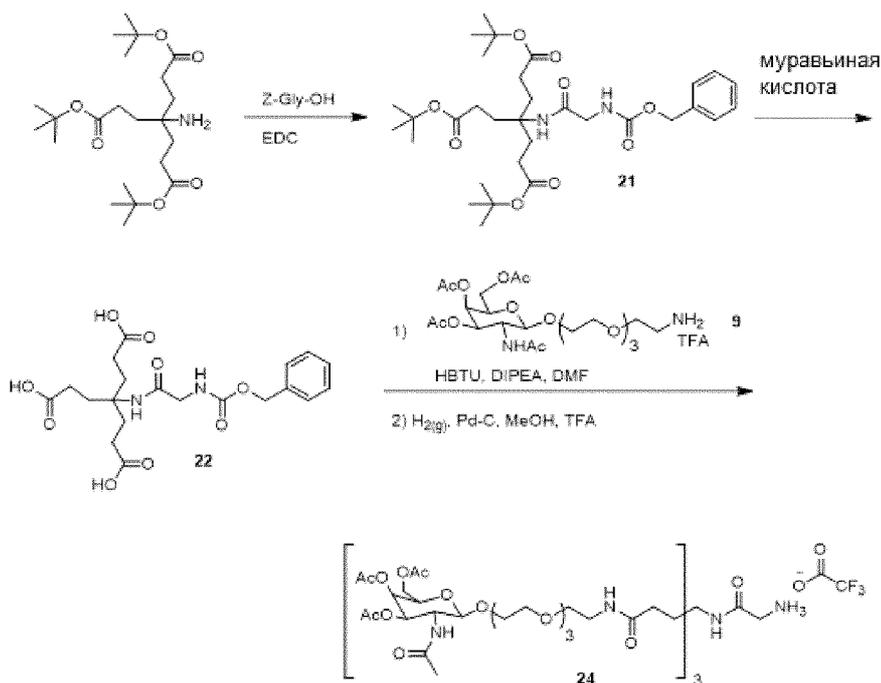


Схема 7.

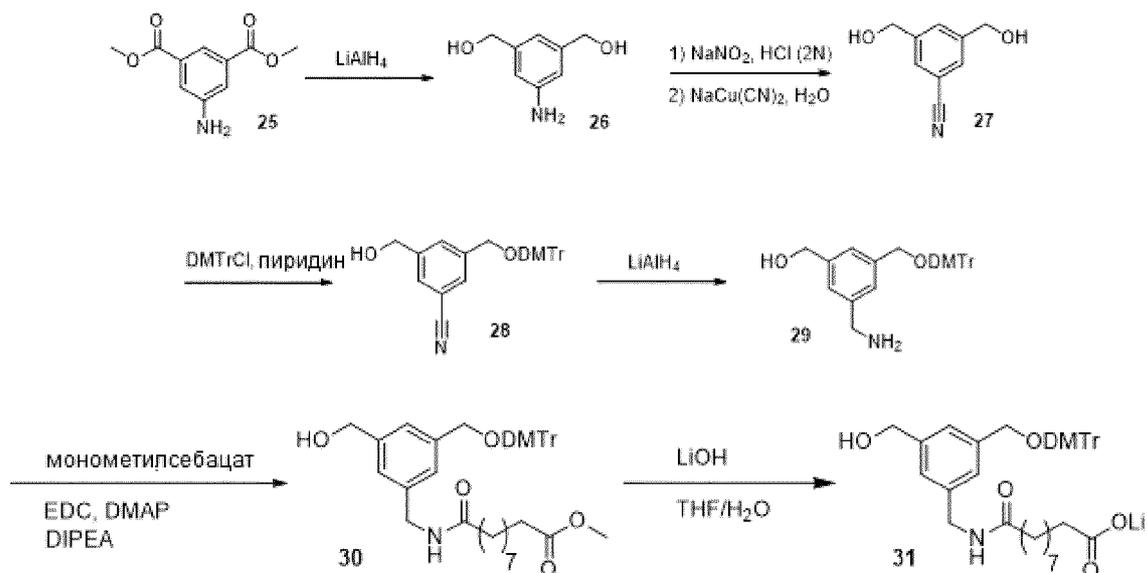
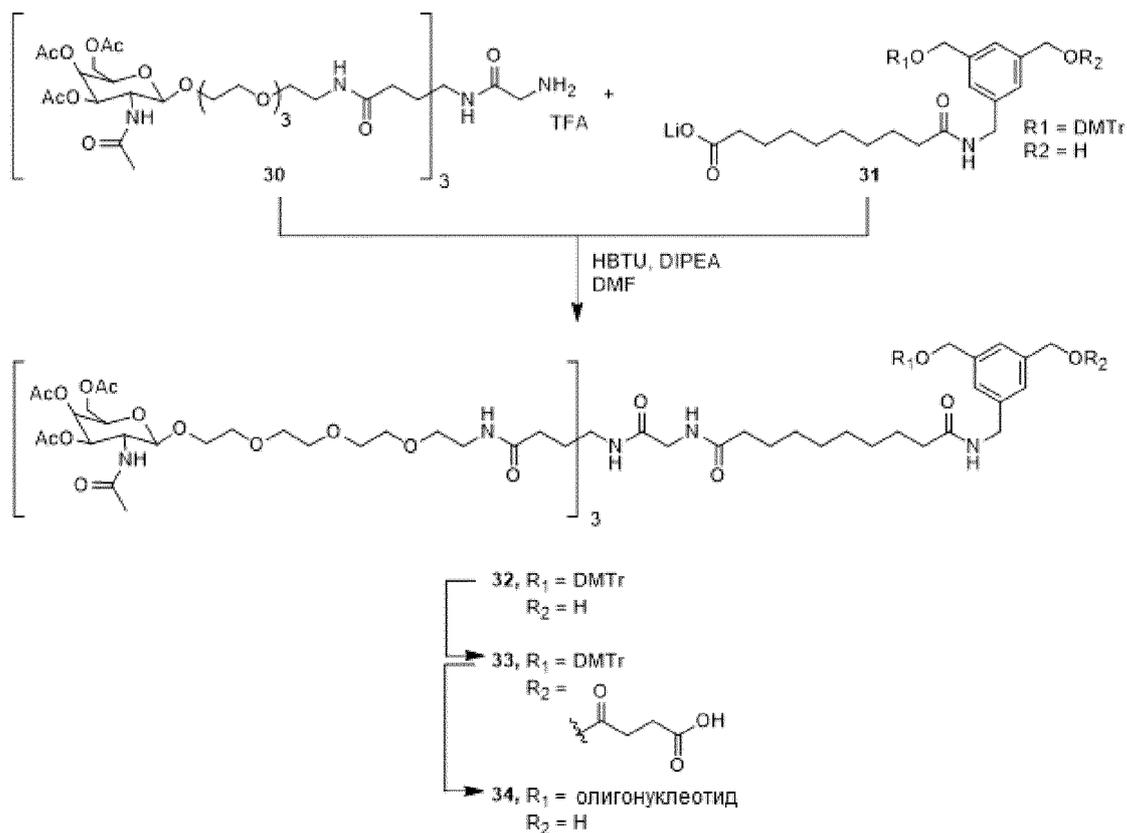
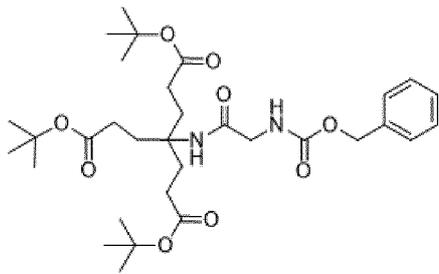


Схема 8.

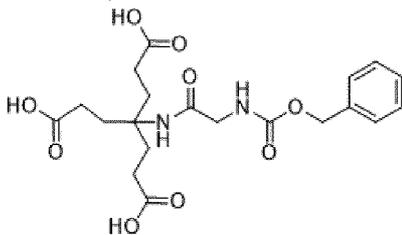


Стадия 1. Получение ди-трет-бутил-4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетида)-4-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)гептандиоата 21



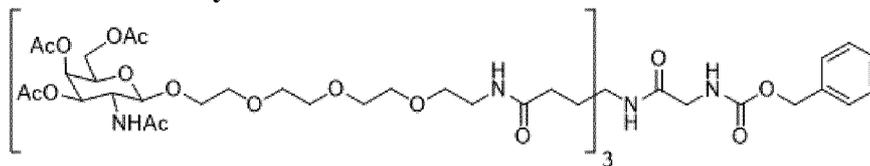
Раствор ди-трет-бутил-4-амино-4-(3-(трет-бутоксипропил)гептандиоата (25 г, 60 ммоль) и Z-глицина (18,9 г, 90,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) последовательно обрабатывали с помощью EDC (23 г, 120 ммоль), диизопропилэтиламина (32 мл, 180 ммоль) и DMAP (кат. 17 мг). После перемешивания (16 ч.) реакционную смесь выливали в NaHCO_3 (насыщ. водн.), экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением ди-трет-бутил-4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетидами)-4-(3-(трет-бутоксипропил)гептандиоата **21** в виде аморфного твердого вещества и использовали без дополнительной обработки (36 г, колич.). Rf (0,85, 10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 2. Получение 4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетидами)-4-(2-карбоксиэтил)пимелиновой кислоты **22**



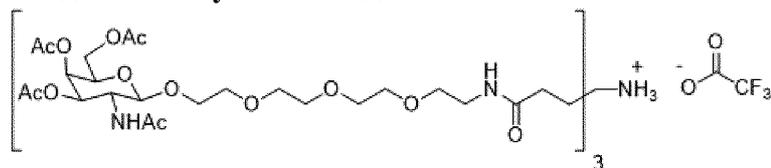
Раствор ди-трет-бутил-4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетидами)-4-(3-(трет-бутоксипропил)гептандиоата **21** (59,3 ммоль, 36 г) перемешивали в чистой муравьиной кислоте (150 мл) в течение 72 часов. После завершения муравьиную кислоту удаляли при пониженном давлении и неочищенное твердое вещество сушили в течение ночи в высоком вакууме с получением **22** в виде бесцветного масла (15,9 г, 61%). Rf (0,15, 10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 3. Получение соединения **23**



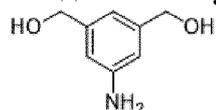
Раствор **22** (6,2 г, 14,1 ммоль) и 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетидами)-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-аминий-2,2,2-трифторацетата (35 г, 56,5 ммоль) в DMF (250 мл) обрабатывали с помощью ВОР (25 г, 56,5 ммоль), затем N, N-диизопропилэтиламина (29 мл, 170 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали досуха и подвергали хроматографии (от 100% CH_2Cl_2 до 15% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) с получением соединения **23** (24,6 г, 89%). Rf (0,55, 15% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 4. Получение соединения 24



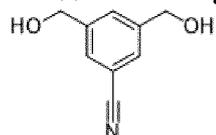
Соединение **23** (24,6 г) растворяли в MeOH (200 мл) и TFA (1,5 мл) и продували азотом. Палладиевую чернь (1 г, 10 мас.% мокрого основания) добавляли и затем реакционную смесь продували с помощью водорода и перемешивали энергично в течение ночи. После завершения реакционную смесь продували азотом, фильтровали через целит и ополаскивали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: 5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂) с получением **24** в виде бледно-коричневого густого масла (23 г). Rf (0,32, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 5. Получение (5-амино-1,3-фенилен)диметанола **26**



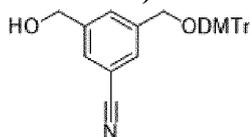
Суспензию алюмогидрида лития (13,6 г, 358 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (450 мл) доводили до температуры флегмы в атмосфере азота и по каплям обрабатывали раствором диметил-5-аминоизофталата **25** (20 г, 96 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (350 мл). После завершения добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 2 часов. После завершения раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили медленным MeOH (27 мл), затем водой (40 мл). После перемешивания в течение 2 часов смесь фильтровали, концентрировали и повторно кристаллизовали из EtOAc с получением (5-амино-1,3-фенилен)диметанола **26** в виде грязно-белых кристаллов (10,2 г, 70%). Rf 0,5 (15% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 6. Получение 3,5-бис(гидроксиметил)бензонитрила **27**



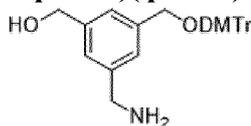
Раствор **26** (5 г, 33 ммоль) в 2 н. хлористоводородной кислоте (100 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью холодного раствора нитрита натрия (3,53 г, 36 ммоль) в воде (50 мл). Температуру реакционной смеси поддерживали при ≤ 5°C в течение 30 мин., затем обрабатывали с помощью раствор цианида меди(I) (3,19 г, 35,6 ммоль) и цианида натрия (3,53 г, 72 ммоль) в воде (50 мл) одной порцией. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь фильтровали, экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), концентрировали и использовали без дополнительной очистки. Диол, 3,5-бис(гидроксиметил)бензонитрил **27** получали в виде желтого твердого вещества (2,19 г, 41%). Rf 0,75 (15% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 7. Получение 3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)бензонитрила 28



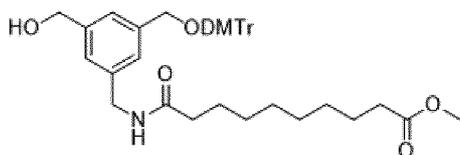
Раствор 3,5-бис(гидроксиметил)бензонитрила **27** (538 мг, 3,3 ммоль) в пиридине (14 мл) обрабатывали с помощью 4,4'-диметокситритилхлорида (1,17 г, 3,46 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения смесь концентрировали и диспергировали в диэтиловом эфире (25 мл), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 10% до 50% EtOAc-гексан) с получением **28** в виде желтого твердого вещества (725 мг, 47%). Rf 0,5 (1:1 EtOAc-гексан).

Стадия 8. Получение (3-(аминометил)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)фенил)метанола 29



Раствор **28** (100 мг, 0,22 ммоль) в метилтетрагидрофуране (5 мл) охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали алюмогидридом лития (0,64 ммоль=0,28 мл 2,3 М раствора в MeTHF). После перемешивания в течение одного часа реакционную смесь гасили добавлением метанола (1 мл), затем воды (0,3 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3-(аминометил)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)фенил)метанола **29** (78 мг, 77%). Rf 0,15 (10% MeOH-CH₂Cl₂).

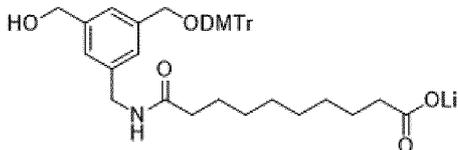
Стадия 9. Получение метил-10-((3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)бензил)амино)-10-оксодеканоата 30



Раствор (3-(аминометил)-5-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)фенил)метанола **29** (78 мг, 0,17 ммоль) и монометилсебацата (38 мг, 0,17 ммоль,) в дихлорметане (5 мл) последовательно обрабатывали с помощью EDC (48 мг, 0,25 ммоль), DMAP (кат., 5 мг) и диизопропилэтиламина (57 мкл, 0,33 ммоль). После перемешивания (3,5 ч.) реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Раствор бикарбоната натрия экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 2% до 5% MeOH-CH₂Cl₂) с получением метил-10-((3-((бис(4-

метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)бензил)амино)-10-оксодеcanoата **30** в виде желтого масла (57 мг, 53%). Rf 0,45 (10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 10. Получение литий-10-((3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)бензил)амино)-10-оксодеcanoата **31**

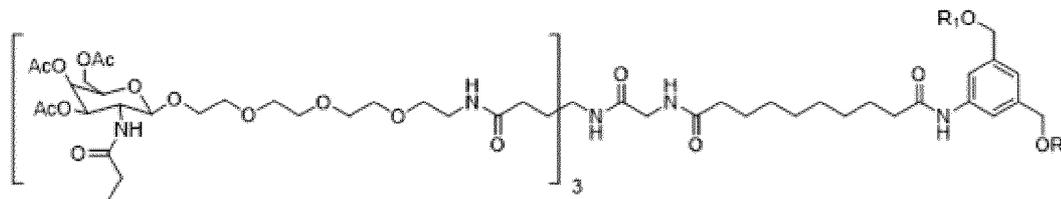


Соединение **30** (188 мг, 0,28 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и обрабатывали раствором LiOH (7 мг, 0,30 ммоль) в воде (1 мл). После завершения тетрагидрофуран удаляли *в вакууме* и оставшуюся водную смесь замораживали и лиофилизировали с получением литий-10-((3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-(гидроксиметил)бензил)амино)-10-оксодеcanoата **31** в виде бесцветного масла (180 мг, 99%). Rf 0,45 (10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 11. Получение соединений **32**, **33** и **34**

Соединения **32**, **33** и **34** получали согласно процедуре, аналогичной процедур, используемой для синтеза соединений **19**, **20** и **1** соответственно.

Пример 3. Синтез конъюгата **36**



36, R₁ = олигонуклеотид
R₂ = H

Стадия 1. Получение конъюгата **36**

Конъюгат **36** получали с использованием процедур, идентичных процедурам, используемым для синтеза соединения **34** и всех соответствующих промежуточных соединений. Единственным исключением является синтез соединения **6**, где ангидрид пропановой кислоты использовали вместо ангидрида уксусной кислоты.

Пример 4. Синтез конъюгата **42**

Схема 9.

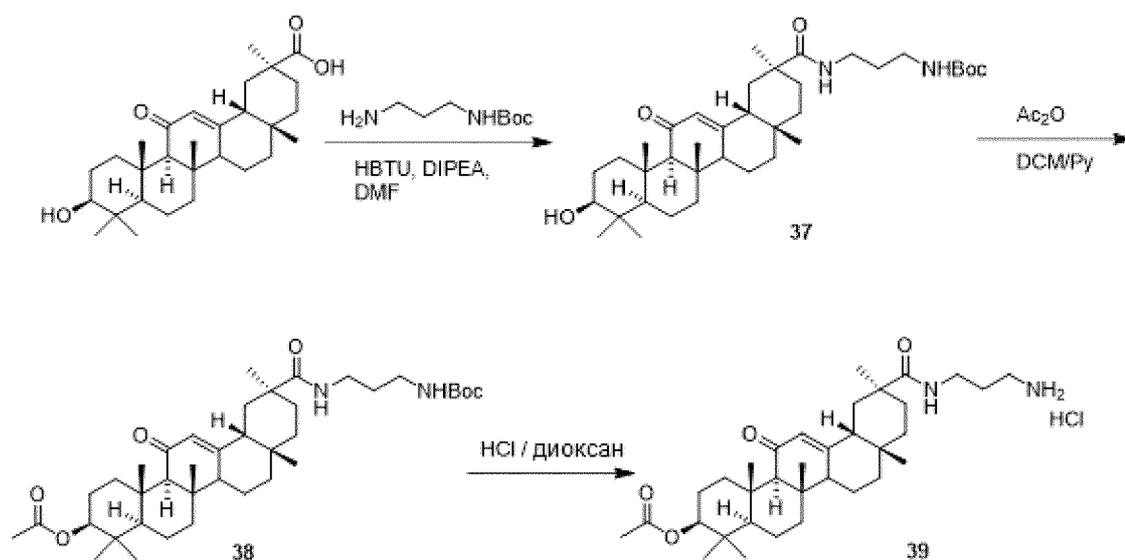
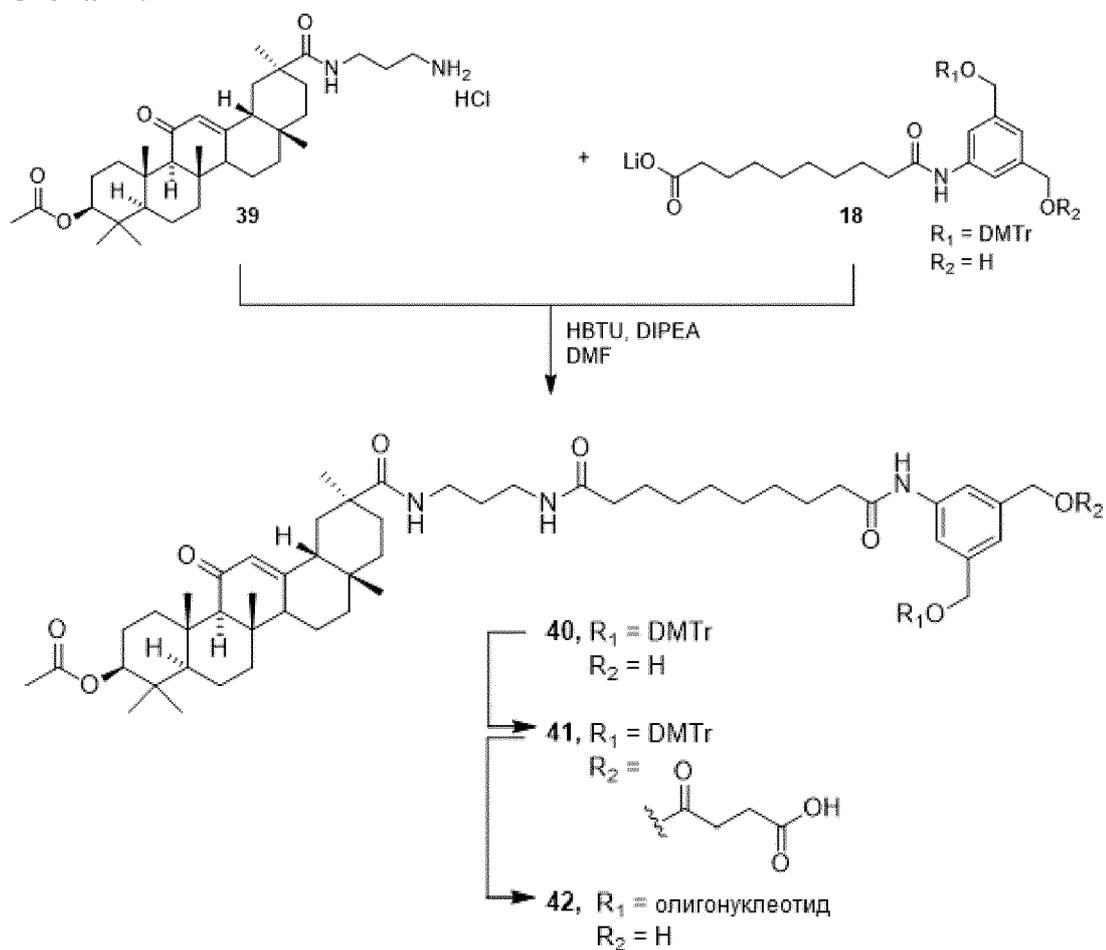
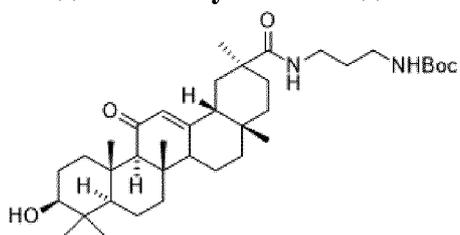


Схема 10.

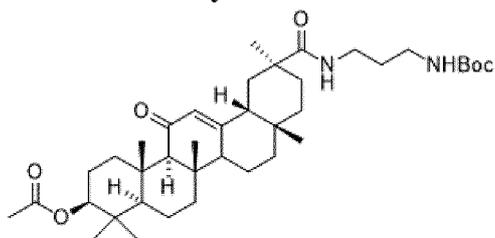


Стадия 1. Получение соединения 37



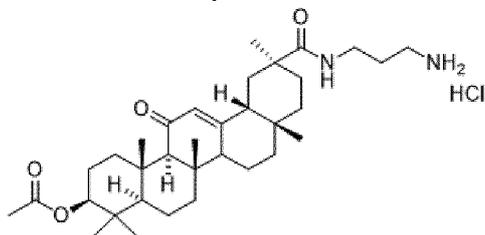
В раствор 18 β -глицирретиновой кислоты (2,5 г, 5,3 ммоль), трет-бутил-(3-аминопропил)карбамата (1,1 г, 6,4 ммоль) и НВТУ (3,0 г, 8,0 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,75 мл, 15,9 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 2% до 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением продукта в виде бесцветного масла (2,1 г, 63%).

Стадия 2. Получение соединения 38



В раствор 37 (2,1 г, 3,3 ммоль) и триэтиламина (3,5 мл, 10 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли ангидрид уксусной кислоты (850 мкл, 5,3 ммоль) и DMAP (5 мг). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали досуха и растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (100 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением бледно-коричневой пены (1,9 г, 85%).

Стадия 3. Получение соединения 39



В раствор 38 (1,5 г, 2,3 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) добавляли 2 M хлороводород в диоксане (25 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме досуха с получением светло-коричневого твердого вещества (1,3 г, 96%).

Стадия 4. Получение соединений 40, 41 и 42

Соединения 40, 41 и 42 получали согласно процедуре, аналогичной процедуре, используемой для синтеза соединений 19, 20 и 1 соответственно.

Пример 5. Синтез конъюгата 43

Схема 11.

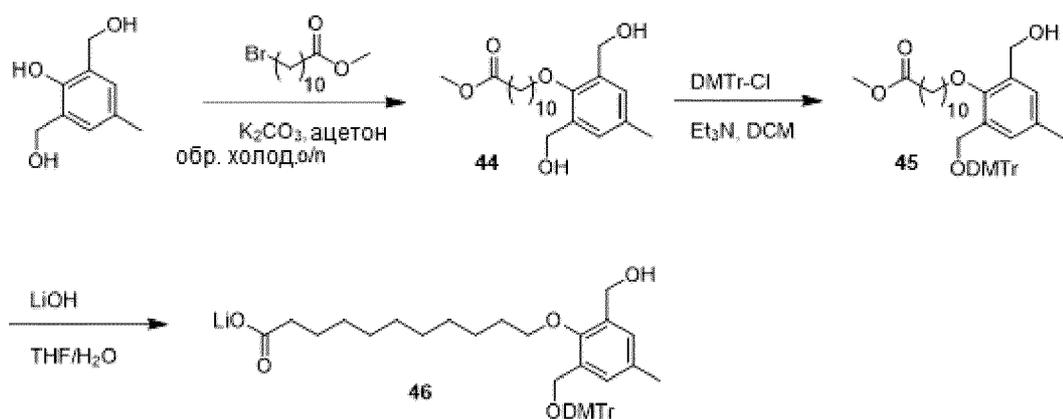
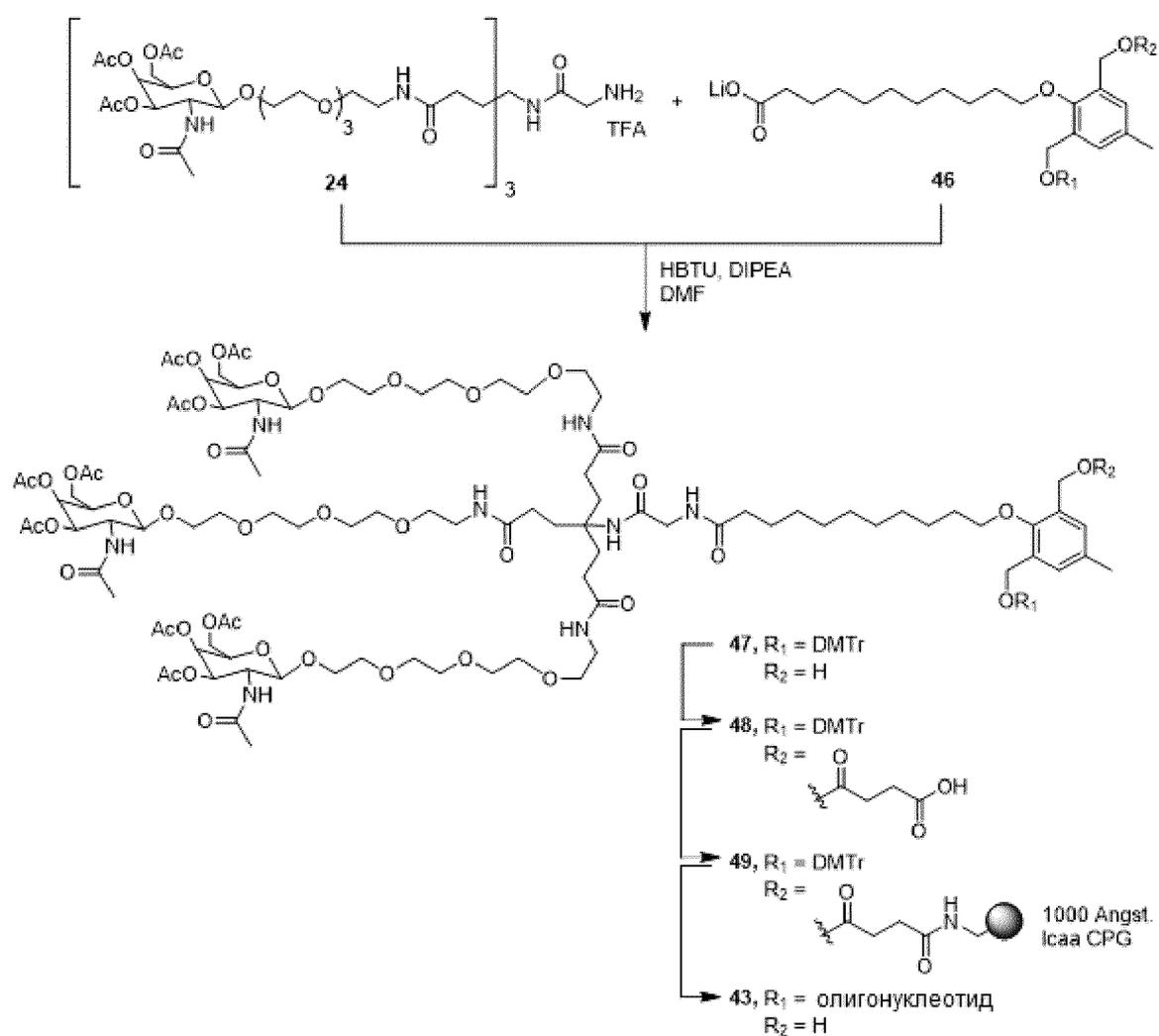
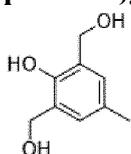


Схема 12.

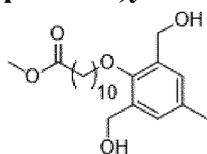


Стадия 1. Получение метил-11-(2,6-бис(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеканоата 44



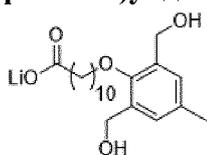
В раствор 2,6-бис(гидроксиметил)-*p*-крезола (2,7 г, 16,3 ммоль), метил-11-бромундеcanoата (5,0 г, 17,9 ммоль) и карбоната калия (4,5 г, 32,6 ммоль) в ацетоне (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. После завершения раствор концентрировали *в вакууме* досуха, суспендировали в этилацетате (150 мл) и промывали водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл). Слой этилацетата сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент 100% гексан □ 50% EtOAc/гексан) с получением метил-11-(2,6-бис(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата **44** в виде бесцветного масла (1,6 г, 27%).

Стадия 2. Получение метил-11-(2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата 45



В раствор метил-11-(2,6-бис(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата **44** (1,5 г, 4,1 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (1,4 г, 4,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали *в вакууме* досуха и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (от 0,5 до 1% MeOH в CH₂Cl₂) с получением метил-11-(2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата **45** в виде бледно-желтого твердого вещества (1,1 г, 40%).

Стадия 3. Получение литий-11-(2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата 46



В раствор метил-11-(2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата **45** (1,1 г, 1,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид лития (44 мг, 1,8 ммоль). Раствор концентрировали *в вакууме* для полного удаления тетрагидрофурана. Оставшийся водный раствор быстро замораживали на жидком азоте, затем лиофилизировали в течение ночи с получением литий-11-(2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метилфенокси)ундеcanoата **46** в виде бледно-розового твердого вещества (1,1 г, 94%).

Стадия 4. Получение соединения 47

В раствор **10** (1,33 г, 0,66 ммоль), **46** (0,5 г, 0,73 ммоль), НВТУ (400 мг, 1 ммоль) в N, N-диметилформамиде (25 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2 ммоль).

Раствор перемешивали в течение ночи (18 часов) при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: 100% CH_2Cl_2 -5% - 10% - 15% MeOH в CH_2Cl_2) с получением **47** в виде бесцветного масла (710 мг, 41%).

Стадия 5. Получение соединения **48**

В раствор **47** (0,71 г, 0,3 ммоль), триэтиламина (0,4 мл, 3,0 ммоль) и полистирол-DMAP (загрузка 3 ммоль/г, 200 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ангидрид янтарной кислоты (60 мг, 0,6 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и после завершения фильтровали и концентрировали *в вакууме* досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент от 5% до 20% MeOH в CH_2Cl_2) с получением **48** в виде бледно-желтого твердого вещества (570 мг, 70%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,91 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 6H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,9 Гц, 4H), 5,21 (d, J=3,3 Гц, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,97 (dd, J=11,2, 3,4 Гц, 3H), 4,56 (d, J=8,5 Гц, 3H), 4,06-3,98 (m, 11H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,65-3,46 (m, 38H), 3,40-3,35 (m, 6H), 3,20-3,16 (m, 6H), 2,56-2,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,10 (s, 9H), 2,04-1,96 (m, 6H), 1,89 (s, 9H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,77 (s, 9H), 1,54-1,34 (m, 4H), 1,28-1,10 (m, 12H).

Стадия 6. Получение соединения **49**

В раствор **48** (100 мг, 40 мкмоль), N-гидроксисукцинимид (30 мг/мл раствор в ацетонитриле, 50 мкл, 13 мкмоль), N, N'-диизопропилкарбодиимида (40 мкл, 264 мкмоль) и пиридина (50 мкл) в дихлорметане (2 мл) и ацетонитриле (3 мл) добавляли 1000 Å Isaa CPG (первичный синтез, 920 мг). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре на орбитальном встряхивателе. Анализ реакционного раствора посредством ТСХ показал только частичное потребление активированного сложного эфира N-оксиянтарной кислоты, поэтому был добавлено дополнительное CPG (500 мг). Раствор перемешивали снова в течение ночи. После завершения CPG фильтровали и промывали с помощью дихлорметана (25 мл), ацетонитрила (25 мл) и тетрагидрофурана (25 мл). Остатки не вступившего в реакцию амина на CPG ацетилировали (блокировали) добавлением раствора ангидрида уксусной кислоты в ацетонитриле (3 мл) и 10% N-метилимидазоле/10% пиридине в тетрагидрофуране (3 мл) в соотношении 1:1. Суспензию оставляли в течение 2 часов, затем фильтровали и промывали равными частями тетрагидрофурана (25 мл), ацетонитрила (25 мл) и дихлорметана (25 мл). Загруженное CPG **49** сушили в глубоком вакууме в течение ночи. Эффективность загрузки лиганда была определена как 22 мкмоль/г с использованием стандартного анализа загрузки DMT (3% трихлоруксусная кислота в CH_2Cl_2 , оптическая спектроскопия, A_{504}).

Стадия 7. Получение конъюгата **43**

Полученную твердую подложку **49** из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с

одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **43** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 6. Синтез конъюгата **50**

Схема 13.

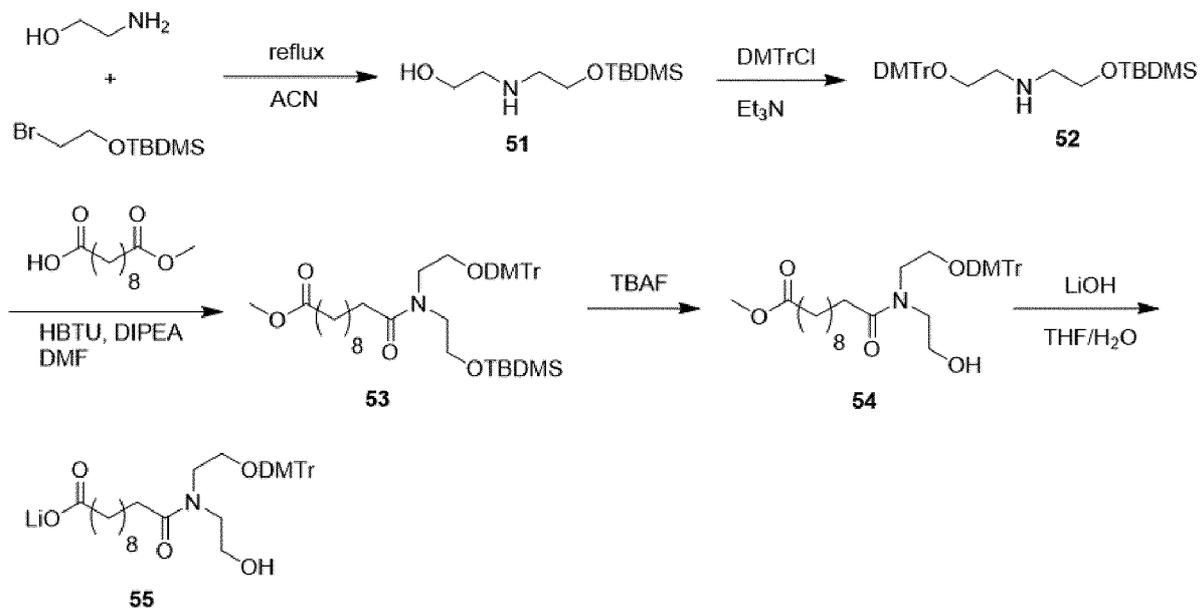
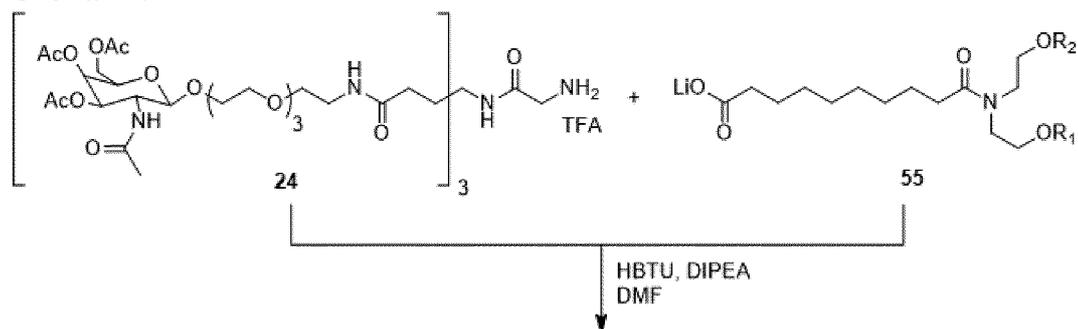
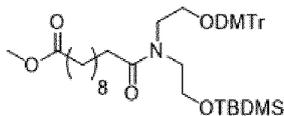


Схема 14.

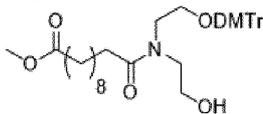


Стадия 3. Получение метил-10-((2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-10-оксодеcanoата 53



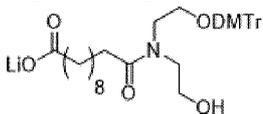
Раствор 2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)этан-1-амина **52** (5,4 г, 10,3 ммоль), монометилсебацата (2,2 г, 10,3 г), HBTU (4,9 г, 12,9 ммоль), DIPEA (5,3 мл, 30,9 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения раствор выливали в воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (1×500 мл). Экстракт этилацетата промывали солевым раствором (2×250 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле 60 (от 10% до 25% этилацетата в гексанах) получали **53** в виде вязкого желтого масла (6,5 г, 87%).

Стадия 4. Получение метил-10-((2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-10-оксодеcanoата 54



В раствор метил-10-((2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-10-оксодеcanoата **53** (2,0 г, 2,8 ммоль) и триэтиламина (1 мл) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 3,4 мл, 3,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 6 ч., но наблюдали только частичное превращение посредством ТСХ (5% MeOH в CH₂Cl₂). Добавляли дополнительные 1,7 мл TBAF и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения раствор концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (от 10% до 50% EtOAc в гексанах, затем 100% EtOAc) с получением **54** в виде вязкого бесцветного масла (0,5 г, 29%).

Стадия 5. Получение литий-10-((2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-10-оксодеcanoата 55



В раствор метил-10-((2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-10-оксодеcanoата **54** (0,5 г, 0,83 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли воду (10 мл) и гидроксид лития (24 мг, 1,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме для удаления ТГФ. Оставшийся водный раствор быстро замораживали на жидком азоте и лиофилизировали с получением **55** в виде бесцветного масла (485 мг, 95%).

Стадия 6. Получение соединений 56, 57, 58 и 50

Соединения **56**, **57**, **58** и **50** получали с использованием процедур, идентичных процедурам, используемым для синтеза соединений **47**, **48**, **49** и **43** соответственно.

Пример 7. Синтез конъюгата **59**

Схема 15.

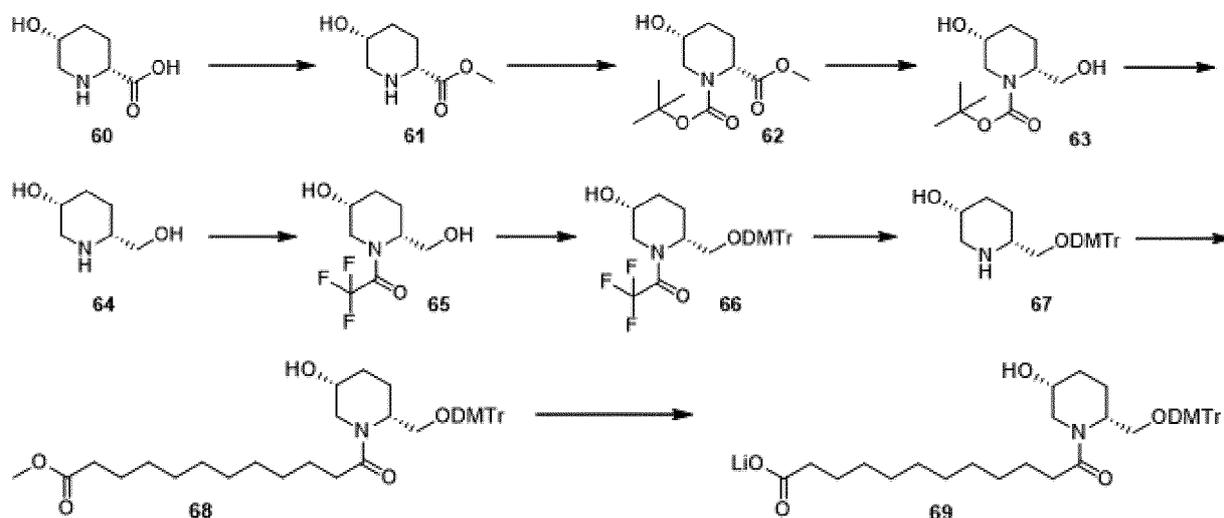
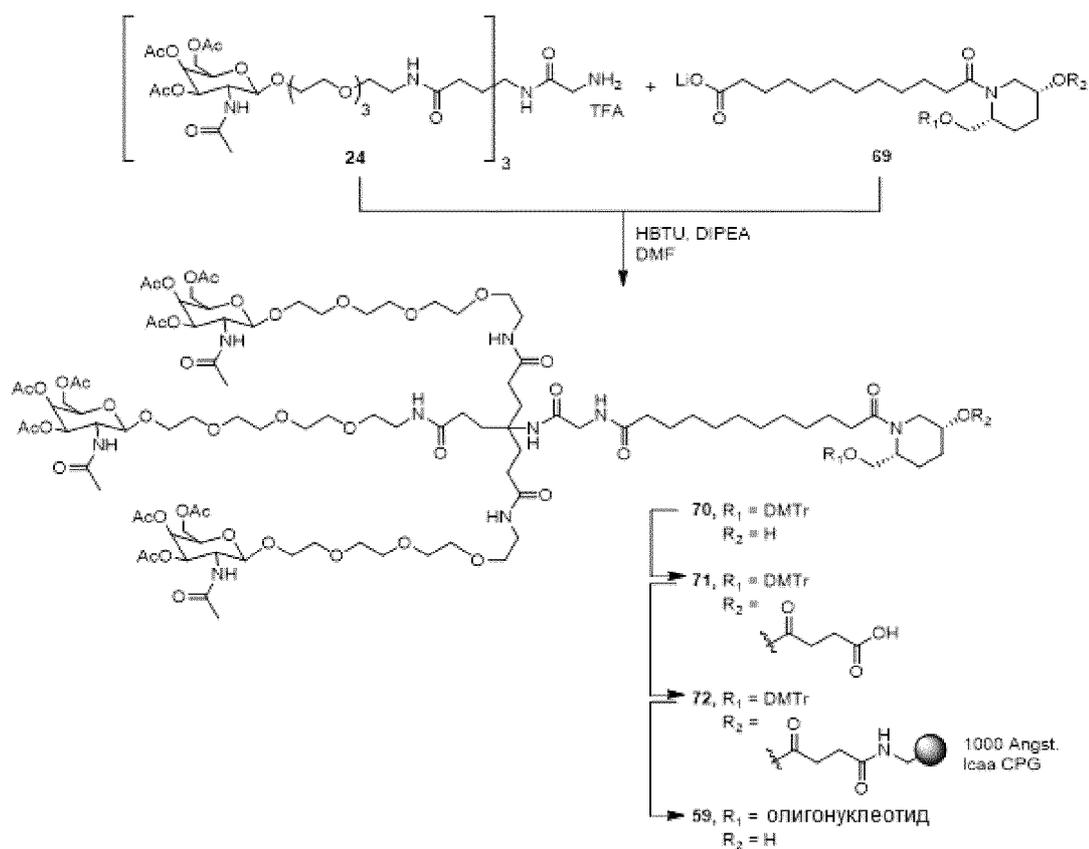
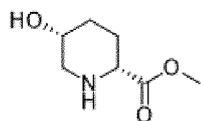


Схема 16.

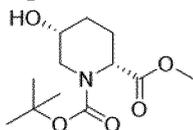


Стадия 1. Получение метил-(2R,5R)-5-гидроксипиперидин-2-карбоксилата **61**



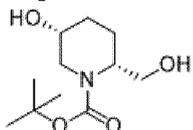
(2R,5R)-5-Гидроксипиперидин-2-карбоновую кислоту **60** (3,5 г, 24,1 ммоль) перемешивали в MeOH (50 мл). HCl (г) барботировали через раствор в течение 2 мин. и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением метил-(2R,5R)-5-гидроксипиперидин-2-карбоксилата **61** с количественным выходом, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение 1-(трет-бутил)-2-метил-(2R,5R)-5-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата **62**



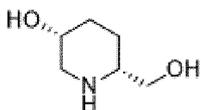
Метил-(2R,5R)-5-гидроксипиперидин-2-карбоксилат **61** (24,1 ммоль) и TEA (7,2 мл, 53,02 ммоль) перемешивали в ДХМ (100 мл) при к. т. ди-*трет*-Бутил-дикарбонат (5,7 г, 26,5 ммоль) добавляли по частям и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и последовательно промывали с помощью 1 М HCl (2×75 мл), насыщенного раствора NaHCO₃ (2×75 мл), H₂O (2×75 мл) и насыщенного раствора NaCl (2 x75 мл). Органические вещества разделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(2R,5R)-5-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата **62** (5,53 г, 88%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение трет-бутил-(2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **63**



(2R,5R)-1-(Трет-бутоксикарбонил)-5-гидроксипиперидин-2-карбоновую кислоту **62** (5,53 г, 21,4 ммоль) перемешивали в ТГФ при 0°C. LiBH₄ (3,0 М раствор в ТГФ) (8,9 мл, 27,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М NaOH, ТГФ удаляли в вакууме и водный слой тщательно экстрагировали с помощью EtOAc (10×100 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью H₂O (50 мл), насыщенного раствора NaCl (2×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **63** (2,4 г, 49,0%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение (3R,6R)-6-(гидроксиметил)пиперидин-3-ола **64**



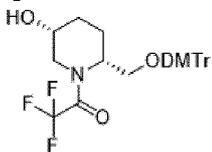
трет-Бутил-(2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат **63** (2,4 г, 10,4 ммоль) перемешивали в Et₂O при к. т. HCl (g) барботировали через в течение 45 с и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сушили под высоким вакуумом с получением (3R,6R)-6-(гидроксиметил)пиперидин-3-ола **64**. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. Получение 2,2,2-трифтор-1-((2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она 65



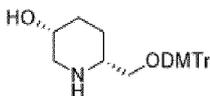
Неочищенный (3R,6R)-6-(гидроксиметил)пиперидин-3-ол **64** из предыдущей реакции перемешивали в MeCN (50 мл) с TEA (3,5 мл, 25,2 ммоль) при к. т. Этилтрифторацетат (3 мл, 25,2 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем концентрировали в вакууме с получением 2,2,2-трифтор-1-((2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **65**. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение 1-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она 66



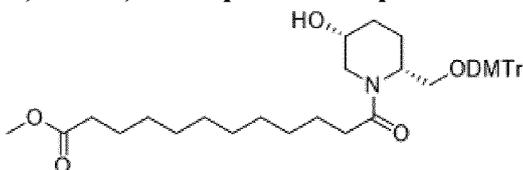
Неочищенный 2,2,2-трифтор-1-((2R,5R)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он **65** из предыдущей реакции перемешивали в ДХМ с TEA (50 мл) при к. т. 4,4'-Диметокситритилхлорид (DMTrCl) (3,87 г, 11,44 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (2×75 мл), H₂O (2×75 мл) и насыщенного раствора NaCl (2×75 мл). Органические вещества разделяли, сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии (100% гексанов - 60% EtOAc/гексанов) (0,1% TEA) с получением 1-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она **66** (3,14 г, 57%)

Стадия 7. Получение (3R,6R)-6-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)пиперидин-3-ола 67



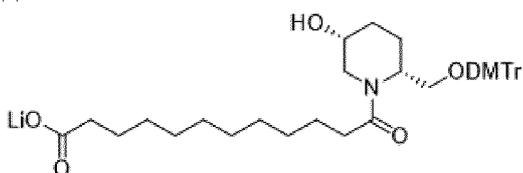
1-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он **66** (3,14 г, 6,0 ммоль) перемешивали в MeOH (50 мл) при к. т. KOH (672 мг, 12 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Дополнительное количество KOH (300 мг, 6 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, поглощали в ДХМ (150 мл), промывали с помощью H₂O (4×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением (3R,6R)-6-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)пиперидин-3-ола **67** (2,34 г, 90%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 8. Получение метил-12-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-12-оксодеканоеата **68**



(3R,6R)-6-((бис(4-Метоксифенил)(фенил)метокси)метил)пиперидин-3-ол **67** (2,34 г, 5,34 ммоль) перемешивали в ДХМ (75 мл) при к. т. Добавляли триэтиламин (2,2 мл, 16,2 ммоль), NATU (3,5 г, 9,2 ммоль) и 12-метокси-12-оксодекановую кислоту (1,32 г, 5,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Полученный твердый осадок удаляли посредством фильтрации, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2,5%MeOH/ДХМ, 0,1% TEA) с получением метил-12-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-12-оксодеканоеата **68** с количественным выходом.

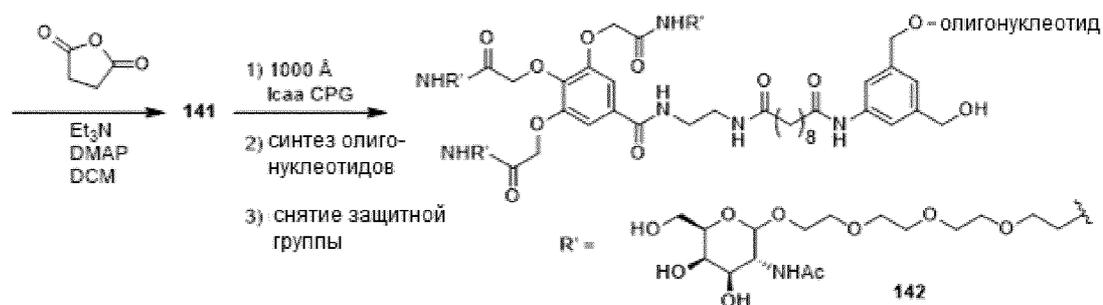
Стадия 9. Получение литий-12-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-12-оксодеканоеата **69**



Метил-12-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-12-оксодеканоеат **68** (5,4 ммоль) и LiOH (140 мг, 5,94 ммоль) перемешивали в ТГФ:H₂O (1:1, 100 мл) при к. т. в течение 48 ч. ТГФ удаляли в вакууме, водный слой замораживали и лиофилизировали с получением литий-12-((2R,5R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-ил)-12-оксодеканоеата **69** (3,2 г, 91%). Его использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Стадия 10. Получение соединений **70, **71**, **72** и **59****

Соединения **70**, **71**, **72** и **59** получали с использованием процедур, идентичных процедурам, используемым для синтеза соединений **47**, **48**, **49** и **43** соответственно.



Стадия 1. Получение 3,4,5-триацетоксибензойной кислоты 73

В раствор галлиевой кислоты (20 г) в пиридине (50 мл) и ангидриде уксусной кислоты (50 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выливал в ледяную воду (1 л). Раствор подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой до осаждения бесцветного твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (5×100 мл). Мокрое твердое вещество замораживали на жидком азоте и лиофилизировали с получением 3,4,5-триацетоксибензойной кислоты (26 г, 75%).

Стадия 2. Получение 5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триилтриацетата 74

В раствор 3,4,5-триацетоксибензойной кислоты (10 г, 33,8 ммоль), N-карбобензоксид-1,2-диаминоэтана гидрохлорида (5,3 г, 33,8 ммоль) и HBTU (13,5 г, 35,5 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли DIPEA (17,5 мл, 101 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 часов, затем разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали солевым раствором (3×200 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 1% до 5% MeOH в ДХМ) с получением 5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триилтриацетата в виде грязно-белого твердого вещества (5,5 г).

Стадия 3. Получение 3,4,5-тригидрокси-N-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)бензамида 75

Раствор 5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триилтриацетата (5 г, 1,1 ммоль) в 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (100 мл) перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли с получением 3,4,5-тригидрокси-N-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)бензамида в виде бесцветного масла (4 г, количественно).

Стадия 4. Получение триметил-2,2',2''-((5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил)трис(окси)триацетата 76

Раствор 3,4,5-тригидрокси-N-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)бензамида (4 г, 11,6 ммоль), метилбромацетата (7,7 г, 46,4 ммоль) и карбоната калия (9,6 г, 69,4 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. После завершения раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (200 мл),

промывали водой (200 мл), соевым раствором (3×100 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 2% до 10% MeOH в ДХМ) с получением триметил-2,2',2''-((5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил)трис(окси))-триацетат в виде бежевого твердого вещества (5 г, 79%)

Стадия 5. Получение 2,2',2''-((5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил)трис(окси))триуксусной кислоты 77

Раствор триметил-2,2',2''-((5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил)трис(окси))триацетата (5 г, 9,2 ммоль) и 1 М NaOH (30 мл) в метаноле (100 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали для удаления метанола и разбавляли водой (75 мл). Смесь охлаждали до 0°C, подкисляли с помощью 2 М HCl и экстрагировали этилацетатом (5×150 мл). Объединенные экстракты этилацетата сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха с получением 2,2',2''-((5-((2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)этил)карбамоил)бензол-1,2,3-триил)трис(окси))триуксусной кислоты в виде бесцветного масла (2,3 г, 50%).

Стадия 6. Получение соединения 78

Соединение **78** получали из соединений **9** (2,75 г, 4,3 ммоль) и **77** (0,5 г, 0,96 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **13**. Выход: 600 мг.

Стадия 7. Получение соединения 79

Соединение **79** получали из соединений **78** (0,6 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **14**. Выход: 500 мг.

Стадия 8. Получение соединения 140

Соединение **140** получали из соединения **79** (500 мг, 0,25 ммоль) и соединения **18** (175 мг, 0,25 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **19**. Выход: 250 мг, 44%.

Стадия 9. Получение соединения 141

Соединение **141** получали из соединения **140** (250 мг, 0,11 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **20**. Выход: 200 мг.

Стадия 10. Получение конъюгата 142

Конъюгат **142** получали из соединения **141** (200 мг) и 1000A Iсаа СРG (1,8 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**. Выход: 1,9 г, 22 μ моль/г загрузка СРG. Полученную твердую подложку из СРG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим

удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **142** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 9. Синтез конъюгата **145**

Схема 19.

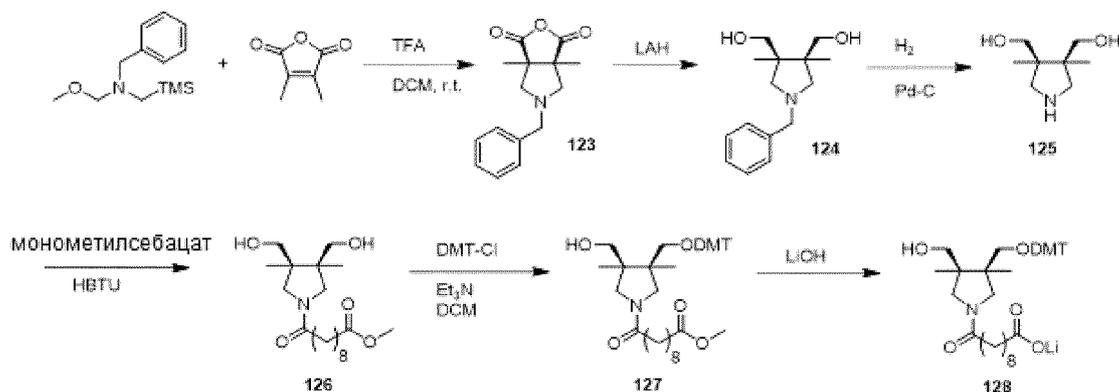
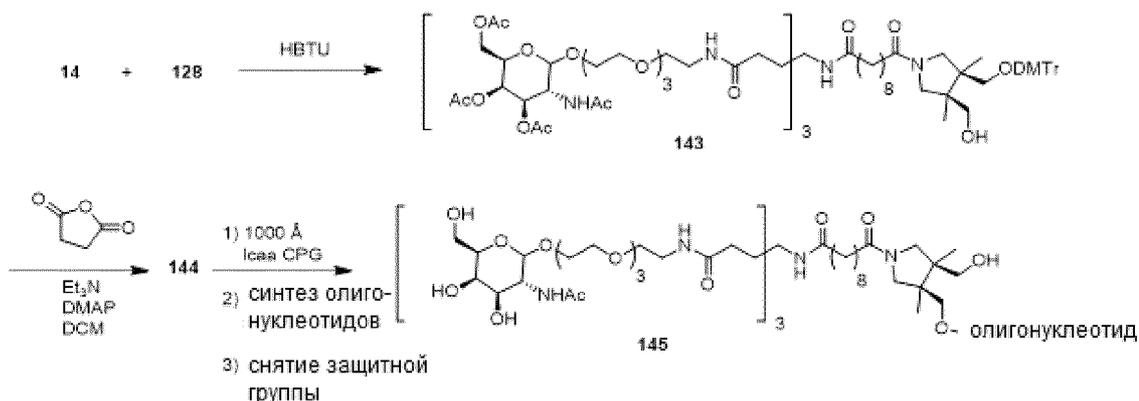


Схема 20.



Стадия 1. Получение рацемического (цис)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-диона **123**

В охлажденный раствор (0°C) 3,4-диметилфуран-2,5-диона (3 г, 24 ммоль) и N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (7 г, 29,8 ммоль) в дихлорметане (75 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (75 мкл). Перемешивали в течение ночи, обеспечивая медленное нагревание раствора до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в этилацетате (100 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (2×100 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле (градиент: от 20% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата) получали рацемический (цис)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-дион в виде желтого масла (3,5 г, 56%).

Стадия 2. Получение рацемического (цис)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 124

В охлажденный (0°C) раствор (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-диона (3,5 г, 13,4 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (50 мл) добавляли медленно гранулы алюмогидрида лития (1,5 г, 40 ммоль) тремя порциями. Раствор перемешивали в течение ночи с нагреванием до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и очень медленно гасили с помощью 1,5 мл 5 М NaOH, затем с помощью 1,5 мл воды. Перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли сульфат магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением рацемического (цис) 1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (2,7 г).

Стадия 3. Получение рацемического (цис)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 125

В раствор ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола (10 г, 40 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле во влажном состоянии (1 г). Раствор перемешивали энергично в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения раствор фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением рацемического (цис)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (5,5 г, 86%).

Стадия 4. Получение рацемического (цис) метил-10-(3,4-бис(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 126

Соединение **126** получали из соединения **125** (1,3 г, 8,2 ммоль) и монометилсебацата (1,8 г, 8,2 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **17**. Выход: 1,8 г, 61%.

Стадия 5. Получение рацемического (цис)-метил-10-(3-((бис(4-метоксифенил)-(фенил)метокси)-метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 127

Соединение **127** получали из соединения **126** (1,8 г, 5,0 ммоль) и 4,4'-диметокситритилхлорида (1,7 г, 5,0 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **18**. Выход: 1,4 г, 42%.

Стадия 6. Получение рацемического (цис)-литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)-(фенил)метокси)-метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 128

В раствор соединения **127** (3,0 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл) добавляли гидроксид лития (121 мг, 5,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем концентрировали для удаления ТГФ. Оставшийся раствор лиофилизировали в течение ночи с получением бледно-розового твердого вещества (2,9 г, количественно).

Стадия 7. Получение соединения 143

Соединение **143** получали из соединения **128** (270 мг, 0,42 ммоль) и соединения **14** (800 мг, 0,42 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **19**. Выход: 900 мг, 87%.

Стадия 8. Получение соединения 144

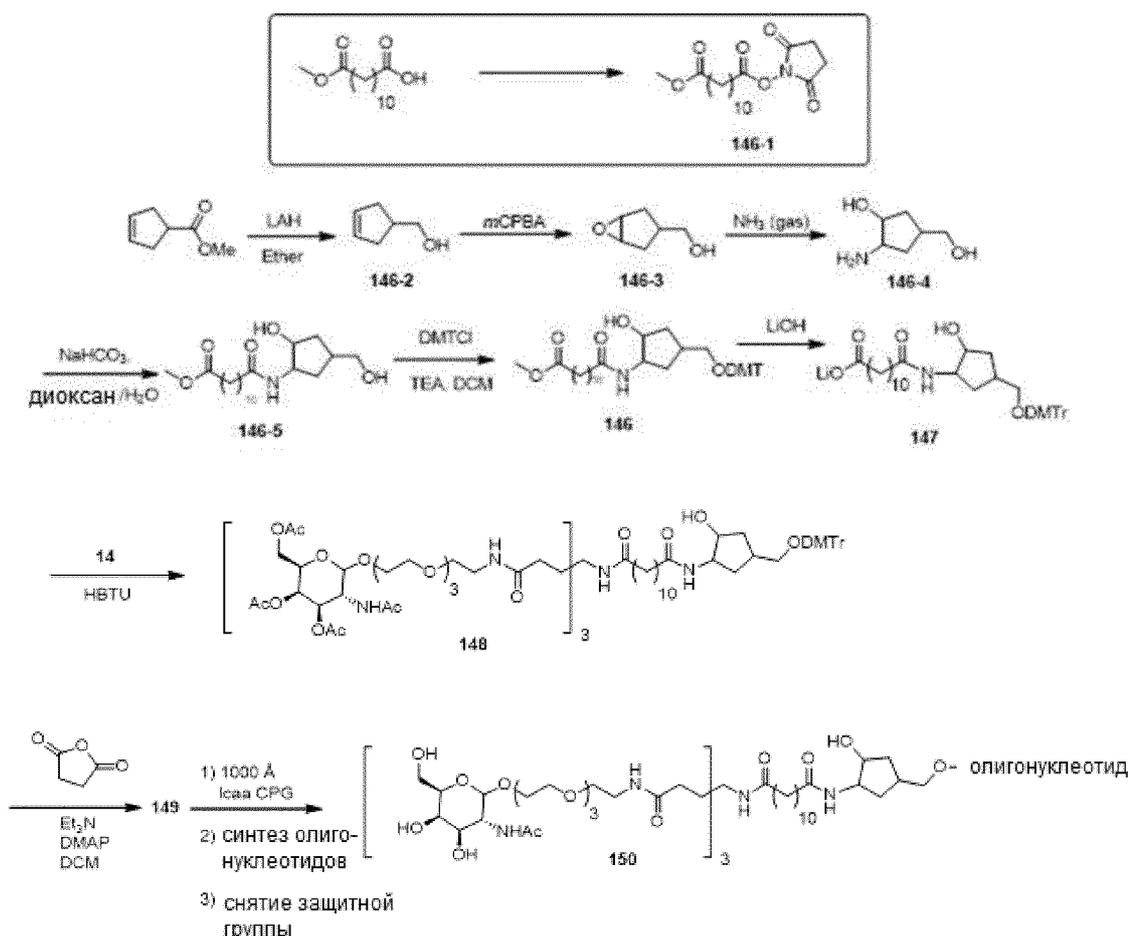
Соединение **144** получали из соединения **143** (500 мг, 0,2 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **20**. Выход: 200 мг.

Стадия 9. Получение конъюгата 145

Конъюгат **145** получали из соединения **144** (200 мг) и 1000A Iсаа CPG (1,8 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**. Выход: 1,9 г, 20 μ моль/г загрузка CPG. Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **145** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 10. Синтез конъюгата 150

Схема 21.



Стадия 1. Получение 146-1

В раствор монометилового сложного эфира додекандиовой кислоты (12,2 г, 50,0 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли N-гидроксисукцинимид (6,10 г, 53,0 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDC) (10,52 г, 55,0 ммоль). Мутную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и реакционная смесь становилась прозрачным раствором. ТСХ указывала на завершение реакции. Органические вещества промывали с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (300 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали досуха до чистого 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил) 12-метилдодекандиоата **146-1** в виде белого твердого вещества (16,7 г, 97,8%).

Стадия 2. Получение циклопент-3-ен-1-илметанола **146-2**

В суспензию алюмогидрида лития (15,2 г, 0,40 моль) в безводном эфире (1 л) при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор метилциклопент-3-енкарбоксилата (50 г, 0,40 моль) в эфире (300 мл) по каплям в течение 5 ч. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала на завершение реакции. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C . Насыщенный раствор Na_2SO_4 (32 мл) добавляли по каплям для гашения реакционной смеси. После завершения добавления смесь перемешивали в течение еще 3 ч. и фильтровали через слой целита. Выпаривание растворителя обеспечивало получение циклопент-3-енилметанола **146-2** (37,3 г, 95%) в виде бесцветной жидкости.

Стадия 3. Получение (6-оксабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола **146-3**

В раствор циклопент-3-енилметанола **146-2** (4,0 г, 41 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (10 г, 45 ммоль, чистота 77%) по частям. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Дихлорметан (150 мл) добавляли. Органические вещества промывали тиосульфатом натрия (12 г в 10 мл воды), затем насыщенным раствором NaHCO_3 (40 мл). Это повторяли до тех пор, пока вся оставшаяся 3-хлорпербензойная кислота не была смыта. Органическое вещество сушили над MgSO_4 . Выпаривание растворителя обеспечило получение смеси *цис*- и *транс*-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанола **146-3** (2,6 г, 57%) в виде желтого масла. ГХ-МС: m/z 114 (5) (M^+), 95 (15), 88 (100), 81 (15).

Стадия 4. Получение 2-амино-4-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола **146-4**

Раствор 6-оксабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанола **146-3** (2,0 г, 17,6 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C продували аммиаком в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала на незавершение реакции. Метанол удаляли и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мл) добавляли и это перемешивали при комнатной температуре в течение недели. ТСХ подтверждала завершение реакции. Воду удаляли азеотропной перегонкой с этанолом с получением 2-амино-4-(гидроксиметил)циклопентанола **146-4** (2,1 г, 91%) в виде желтого масла.

Стадия 5. Получение метил-12-(2-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентиламино)-12-оксододеканоата **146-5**

Соединение **146-5** получали из 2-амино-4-(гидроксиметил)циклопентанола **146-4** и 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-12-метил-додекандиоата **146-1**, с использованием такой же процедуры, как описано в синтезе 12-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этиламино)-12-оксододекандиоата (3-2). Метил-12-(2-(гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентиламино)-12-оксододекандиоат **146-5** получали с выходом 87,4% в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 6. Получение соединения 147

Соединение **147** получали в количественном соотношении из соединения **146** (1,4 г, 2,33 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **18**.

Стадия 7. Получение соединения 148

Соединение **148** получали из соединения **147** (150 мг, 0,23 ммоль) и соединения **14** (431 мг, 0,23 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **19**. Выход: 460 мг, 84%.

Стадия 8. Получение соединения 149

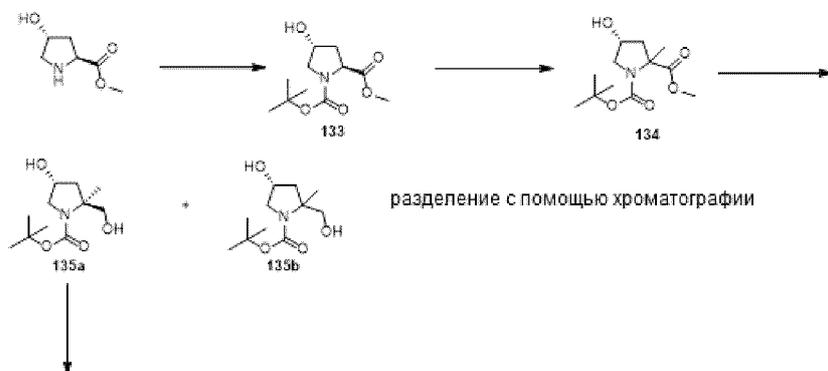
Соединение **149** получали из соединения **148** (460 мг, 0,19 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **20**. Выход: 436 мг, 91%.

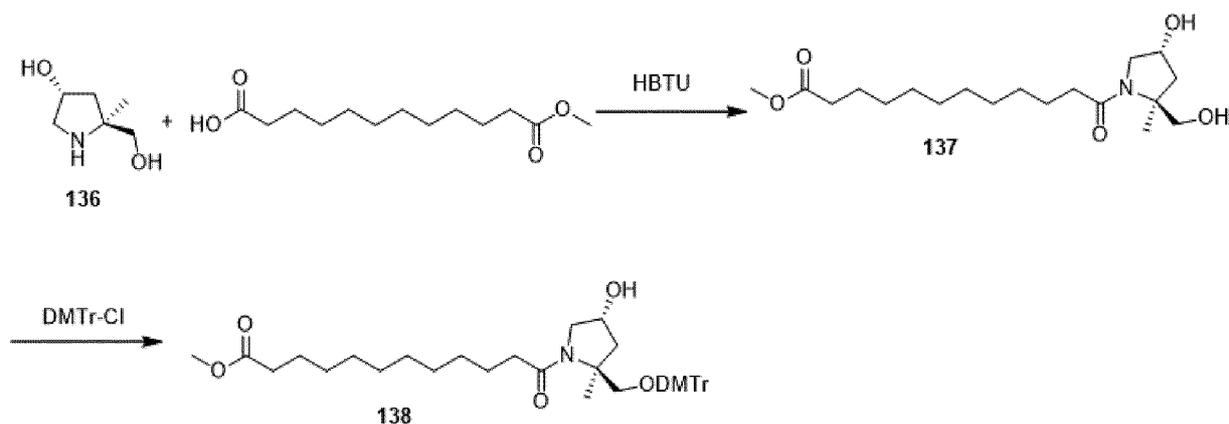
Стадия 9. Получение конъюгата 150

Соединение **150** получали из соединения **149** (436 мг) и 1000A 1caa CPG (2,62 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**. Выход: 2,7 г, 21,3 μ моль/г загрузка CPG. Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **150** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 11. Синтез конъюгатов 153, 158, 163, 168 и 173

Схема 22.





Стадия 1. Получение 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (133)

Метил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-2-карбоксилат (25,9 г, 46 ммоль), ВОС-ангидрид (65,9 г, 302,5 ммоль) и ТЕА (42 мл, 302,5 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Органические вещества последовательно промывали с помощью 1 М НСl (x2), насыщенного NaHCO_3 (x2), H_2O и солевого раствора, сушили и концентрировали в вакууме с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (133) (58,1 г, 85%).

Стадия 2. Получение 1-(трет-бутил)-2-метил-(4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (134)

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (133) (5 г, 20,4 ммоль) и MeI (12 г, 84,5 ммоль) перемешивали в безводном ТГФ при -40°C . LDA (2,0 М раствор в ТГФ) (37,5 мл, 75 ммоль) добавляли по каплям. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 4 ч., затем гасили с помощью насыщенного NH_4Cl . Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали с помощью H_2O и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии 50:50 EtOAc/гексаны с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (134) в виде рацемической смеси (3,6 г, 68%).

Стадия 3. Получение трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (135a)

1-(трет-Бутил)-2-метил-(4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (134) (19 г, 73,5 ммоль) перемешивали в безводном ТГФ в атмосфере N_2 . Раствор LiBH_4 (48 мл, 96 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М NaOH, ТГФ удаляли в вакууме и остаток экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Органические вещества промывали с помощью H_2O и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (135a) в виде основного продукта (8 г, 47%). Структура присвоена согласно ссылкам на литературные источники.

Стадия 4. Получение (3R,5S)-5-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорида (136)

трет-Бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (135a) (8 г, 34,6 ммоль) перемешивали в EtOAc при к. т. и применяли газовую HCl в течение приблизительно 2 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, затем концентрировали в вакууме и сушили в глубоком вакууме с получением (3R,5S)-5-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорида (136) количественным образом.

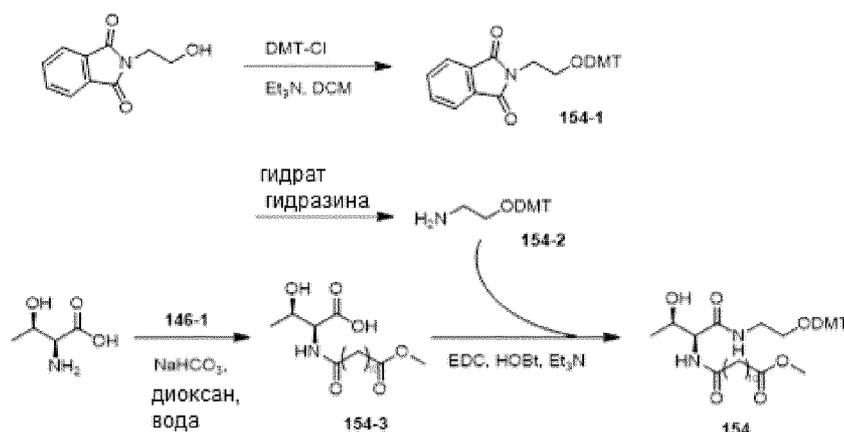
Стадия 5. Получение метил-12-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-12-оксодеканоеата (137)

(3R,5S)-5-(Гидроксиметил)-5-метилпирролидин-3-ола гидрохлорид (136) (7,9 г, 47,4 ммоль), 12-метокси-12-оксодекановую кислоту (11,5 г, 47,4 ммоль), NBTU (36 г, 76 ммоль) и TEA (20 мл, 142,2 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Осадок удаляли посредством фильтрации и органические вещества промывали с помощью 1 М HCl (x2), насыщенного раствора NaHCO₃ (x2), H₂O и солевого раствора. После высушивания органические вещества концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением метил-12-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-12-оксодеканоеата (137) (3,1 г, 18,3%).

Стадия 6. Получение метил-12-((2S,4R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)-12-оксодеканоеата (138)

Метил-12-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-12-оксодеканоеат (137) (3,1 г, 9,0 ммоль), DMTr-Cl (2,8 г, 8,2 ммоль) и TEA (1,1 мл, 8,2 ммоль) перемешивали в DC< при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ, 0,1% TEA) с получением метил-12-((2S,4R)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)-12-оксодеканоеата (138) (2,7 г, 45,5 ммоль).

Схема 23



Стадия 7. Получение соединения 154-1

В раствор N-(2-гидроксиэтил)фталимида (4,80 г, 25,0 ммоль) и 4,4'-диметокситритилхлорида (8,8 г, 26,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C в атмосфере азота, добавляли по каплям триэтиламин (10,4 мл, 74,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. ТСХ указывала на завершение реакции. Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха. Его использовали непосредственно для следующей реакции без очистки.

Стадия 8. Получение соединения 154-2

2-(2-(Бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)изоиндолин-1,3-дион (**154-1**), полученный выше, и моногидрат гидразина (3,6 мл, 74 ммоль) в этаноле (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ указывала на завершение реакции. Осадок отфильтровывали. Фильтрат выпаривали. Остаток поглощали этилацетатом (100 мл). Органический раствор промывали с помощью 10% NaOH, воды и солевого раствора и сушили над MgSO₄. Выпаривание растворителя обеспечивало получение 2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этанамина (**154-2**) в виде желтой жидкости (8,11 г, выход 89,3% с двух стадий). Его использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 9. Получение соединения 154-3

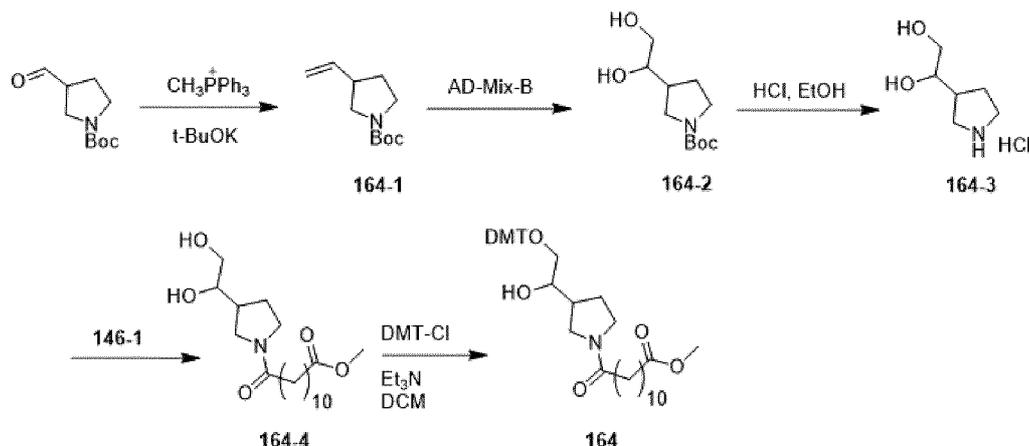
В раствор L-треонина (1,19 г, 10,0 ммоль) и NaHCO₃ (2,3 г, 27 ммоль) в воде (20 мл) и диоксане (10 мл) добавляли 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-12-метилдодекандиоат **146-1** (3,1 г, 9,1 ммоль) в диоксане (10 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 4 н. HCl (10 мл). Осадок собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл). Твердое вещество сушили над P₂O₅ в осушителе с получением (2S,3R)-3-гидрокси-2-(12-метокси-12-оксододеканамидо)бутановой кислоты **154-3** в виде грязно-белого твердого вещества (2,84 г, 82,2%). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: 346 (100), (M+H⁺).

Стадия 10. Получение соединения 154

(2S,3R)-3-Гидрокси-2-(12-метокси-12-оксододеканамидо)бутановую кислоту **154-3** (2,47 г, 7,15 ммоль), 2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этанамина **154-2** (2,60 г, 7,15 ммоль), EDC (1,64 г, 8,58 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (HOBT) (1,16 г, 8,58 ммоль) и TEA (2,4 мл, 17,2 ммоль) перемешивали в дихлорметане (72 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (30 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (2 x30 мл). Посредством выпаривания растворителя с последующей колоночной хроматографией (30% этил ацетата/гексанов-50% этил ацетата/гексанов) получали метил-12-((2S,3R)-1-(2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этиламино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-иламино)-12-оксододеканоеат **154** в виде воскового желтого полутвердого вещества (2,60 г, 52,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆, ppm): δ 7,51 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 6H), 7,21 (tt, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (dt, J=8,9, 2,5 Гц, 4H), 4,39 (dd,

$J=8,2, 3,0$ Гц, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 4H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,23-1,36 (m, 12H), 1,10 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Схема 24



Стадия 11. Получение соединения 164-1

В суспензию трет-бутоксид калия (14,6 г, 130 моль) в ТГФ (120 мл)/простом эфире (360 мл) добавляли метилтрифенилфосфония бромид (46,6 г, 130 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов и затем охлаждали до 0°C. *tert*-Бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (13,0 г, 65,2 ммоль) в простом эфире (50 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C и затем гасили добавлением воды (250 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали простым эфиром (250 мл). Объединенный экстракт сушили над $MgSO_4$. Посредством выпаривания растворителя с последующей очисткой посредством колоночной хроматографии (5% этилацетата/гексаны) получали *tert*-бутил-3-винилпирролидин-1-карбоксилат **164-1** (11,5 г, 89,4%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС: m/z : 197 (2) (M^+), 141 (40), 124 (30), 57 (100).

Стадия 12. Получение соединения 164-2

В смесь *t*-BuOH (140 мл) и воды (70 мл) загружали AD-mix- β (47,4 г) и метансульфонамид (2,89 г, 30,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и затем охлаждали до 0°C. *tert*-Бутил-3-винилпирролидин-1-карбоксилат **164-1** (6,00 г, 30,4 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Тиосульфат натрия пятиводный (96 г, 387 ммоль) добавляли и обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Воду (700 мл) добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл). Экстракт промывали водой (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл), и сушили над $MgSO_4$. Выпаривание растворителя с последующей колоночной хроматографией (2% метанола/дихлорметана - 7% метанола/дихлорметана) обеспечивало получение *tert*-бутил-3-(1,2-дигидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата **164-2** (5,4 г, 77%) в виде светло-коричневого масла.

Стадия 13. Получение соединения 164-3

В раствор *трет*-бутил-3-(1,2-дигидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата **164-2** (3,1 г, 13,4 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 3 н. HCl (30 мл, 90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала на завершение реакции. Этанол выпаривали. Добавляли толуол и выпаривали. Это повторяли три раза с получением 1-(пирролидин-3-ил)этан-1,2-диола гидрохлорида **164-3** (2,0 г, 89%) в виде коричневого масла. LC-MS (ИЭР): m/z : 132 (100), (M+H⁺, свободный амин).

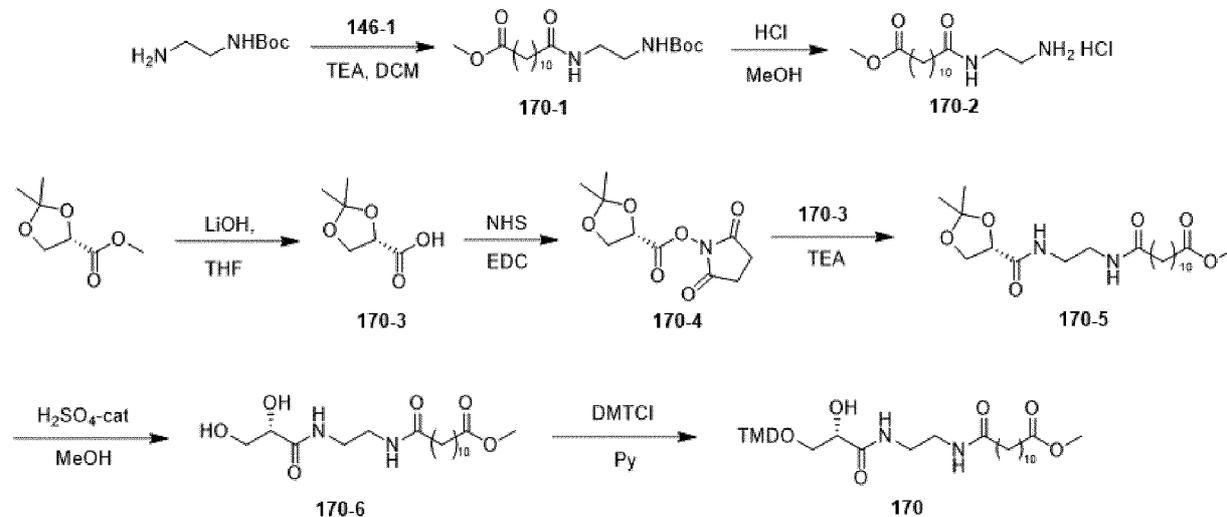
Стадия 14. Получение соединения 164-4

В раствор 1-(пирролидин-3-ил)этан-1,2-диола гидрохлорида **164-2** (2,0 г, 12 ммоль) в воде (30 мл) добавляли NaHCO₃ (3,7 г, 44 ммоль) частями. Затем добавляли диоксан (20 мл). В указанный выше раствор добавляли 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-12-метилдодекандиоат **146-1** (3,7 г, 11 ммоль) в диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Ее экстрагировали этилацетатом (3 x100 мл). Объединенный экстракт промывали с помощью 0,5 н. HCl (50 мл) и солевого раствора (50 мл) и сушили над MgSO₄.

Стадия 15. Получение соединения 164

Это вещество получали из метил-12-(3-(1,2-дигидроксиэтил)пирролидин-1-ил)-12-оксододеканоата **164-4** и 4,4-диметокситритилхлорида (1 экв.) с использованием аналогичной процедуры, описанной в синтезе 2-(2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)этил)изоиндолин-1,3-диона **138**. Продукт очищали посредством колоночной хроматографии (1,5% метанол/дихлорметан). Метил-12-(3-(2-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)-12-оксододеканоат **164** получали с выходом 51% в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆, ppm): δ 7,49-7,54 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 4H), 4,11-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,59 (m, 3H), 3,06-3,20 (m, 3H), 2,33-2,55 (m, 1H), 2,29 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,19 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,65-2,0 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 4H), 1,26-1,35 (m, 12H).

Схема 25



Стадия 16. Получение соединения 170-1

В раствор *трет*-бутил-2-аминоэтилкарбамата (2,88 г, 18,0 ммоль) и триэтиламина (2,98 г, 29,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-12-метилдодекандиоат (**146-1**) (5,09 г, 14,9 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и ТСХ указывала на завершение реакции. Добавляли 100 мл солевого раствора и органический слой отделяли. Органический слой промывали с помощью 0,5 н. HCl (150 мл), солевого раствора (2×100 мл) и сушили над MgSO₄. Выпаривание растворителя обеспечило получение чистого метил-12-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этиламино)-12-оксододеканоеата **170-1** (5,85 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 17. Получение соединения 170-2

В раствор 12-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этиламино)-12-оксододеканоеата **170-1** (5,55 г, 14,4 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (3,3 мл, 45,5 ммоль) по каплям. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала на завершение реакции. Растворитель и летучие органические вещества выпаривали. Затем остаток совместно выпаривали с гептанами дважды с получением метил-12-(2-аминоэтиламино)-12-оксододеканоеата гидрохлорида **170-2** в количественном соотношении в виде белого твердого вещества. LC-MS (ИЭР): m/z: 287 (100), (M+H⁺, свободный амин).

Стадия 18. Получение соединения 170-3

(-)-Метил-(S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат (5,01 г, 31,2 ммоль) и LiOH·H₂O (2,55 г, 60,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл) перемешивали в течение ночи. ТСХ указывала на завершение реакции. ТГФ выпаривали и водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=1. Его экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенный экстракт сушили над MgSO₄. Выпаривание растворителя обеспечивали получение (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты **170-3** (2,93 г, 64,3%) в виде светло-желтой жидкости.

Стадия 19. Получение соединения 170-4

Соединение **170-4** синтезировали из (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты **170-3** и N-гидроксисукцинимидом с выходом 86%, с использованием процедуры, аналогичной процедуре, описанной в синтезе 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-12-метилдодекандиоата **146-1**. (S)-2,5-Диоксопирролидин-1-ил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилат **170-4** получали с выходом 86% в виде белого твердого вещества.

Стадия 20. Получение соединения 170-5

В суспензию метил-12-(2-аминоэтиламино)-12-оксододеканоеата гидрохлорида **170-2** (14,4 ммоль) и (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилата **170-4** (3,80 г, 15,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (6 мл, 43,0 ммоль) в дихлорметане (25 мл) в течение 4 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС указывала, что исходный материал **170-2** был полностью превращен. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), 1 н. HCl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над

MgSO₄ и концентрировали досуха с получением (S)-метил-12-(2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксамидо)этиламино)-12-оксодедеканоата **170-5** (5,93 г, 99,3%) в виде белого твердого вещества.

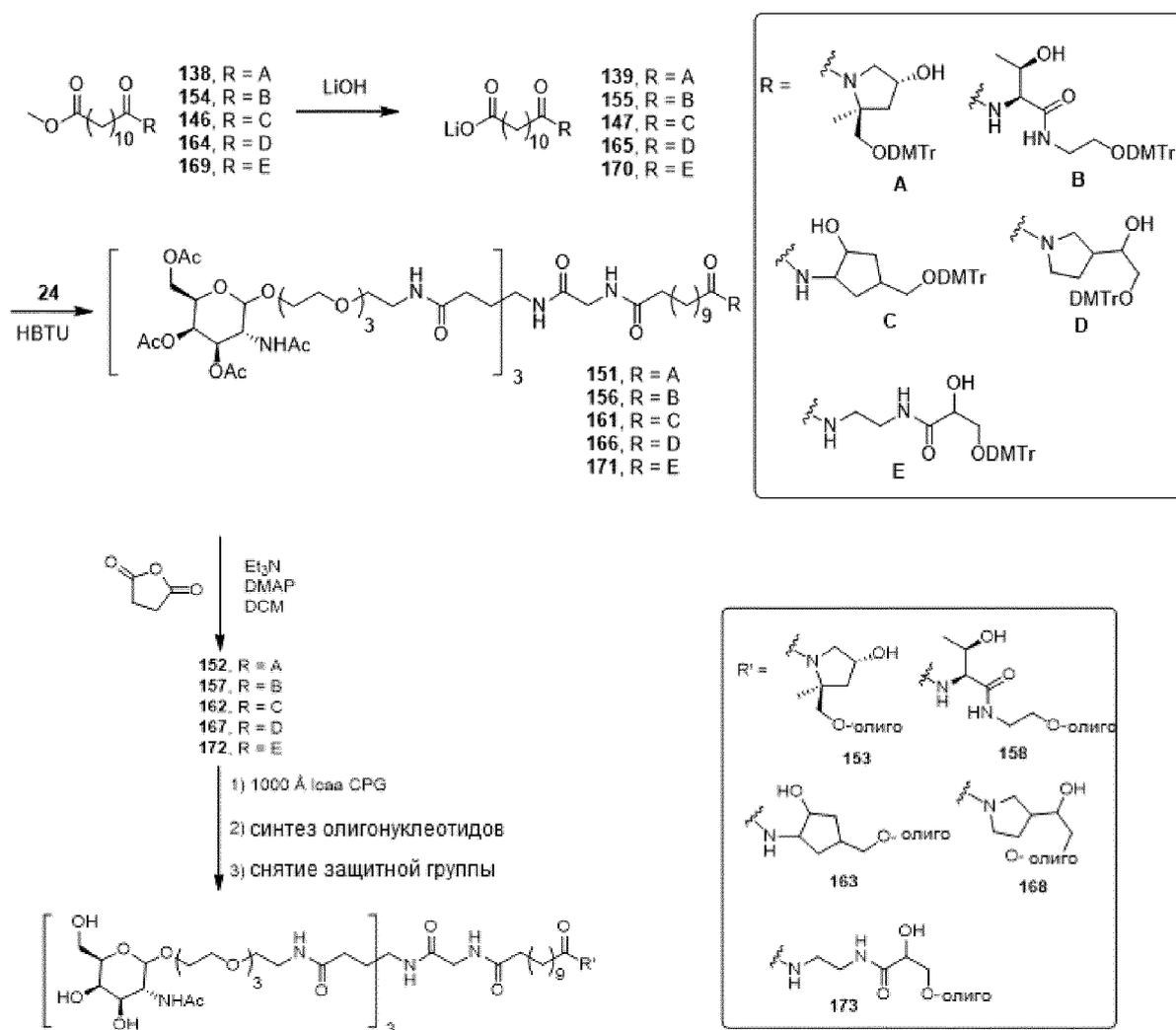
Стадия 21. Получение соединения 170-6

В раствор (S)-метил-12-(2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксамидо)этиламино)-12-оксодедеканоата **170-5** (5,93 г, 14,3 ммоль) добавляли одну каплю концентрированной серной кислоты. Его нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали дважды холодным метанолом. Твердое вещество сушили на воздухе (3,32 г). Вторую партию (0,42 г) получали из маточной жидкости с получением (S)-метил-12-(2-(2,3-дигидроксипропанамидо)этиламино)-12-оксодедеканоата **170-6** (3,74 г всего, 69,4%) в виде белого кристалла. ЖХ-МС (ИЭР): m/z: 375 (100), (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, ppm): δ 7,79 (br, 2H), 5,49 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 4H), 2,29 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,03 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,42-1,52 (m, 4H), 1,18-1,29 (m, 12H).

Стадия 22. Получение соединения 170

В раствор (S)-метил-12-(2-(2,3-дигидроксипропанамидо)этиламино)-12-оксодедеканоата **170-6** (2,99 г, 7,99 ммоль) в сухом пиридине (57,5 мл) в атмосфере азота добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (2,84 г, 8,38 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Метанол (5 мл) добавляли для гашения реакционной смеси. Пиридин выпаривали. Тoluол добавляли и затем выпаривали. Это повторяли три раза. Воду (100 мл) добавляли и экстрагировали этилацетатом (5×250 мл). Экстракты объединяли и сушили над MgSO₄. Выпаривание растворителя с последующей колоночной хроматографией (1%метанола/дихлорметана-3% метанола/дихлорметана) обеспечивало получение (S)-метил-12-(2-(3-(бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-2-гидроксипропанамидо)-этиламино)-12-оксодедеканоата **170** (1,70 г, 31,4%) в виде вязкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆, ppm): δ 7,64-7,70 (br, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,20 (dt, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (br, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 4H), 4,84 (br, 1H), 4,21 (dd, J=5,1, 3,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,25-3,42 (m, 6H), 2,28 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,21-1,34 (m, 12H).

Схема 26.



Стадия 23. Получение соединений 139, 155, 160, 165 и 170

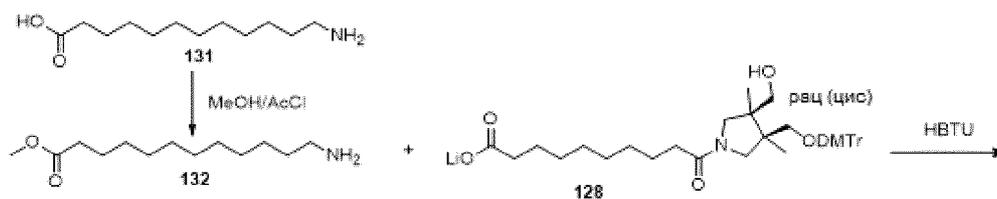
Соединения **139**, **155**, **160**, **165** и **170** получали из соединений **138**, **154**, **159**, **164** и **169** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **18**.

Стадия 24. Получение конъюгатов 153, 158, 163, 168 и 173

Конъюгаты **153**, **158**, **163**, **168** и **173** получали из соединения **139**, **154**, **159**, **164** и **169** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 12. Синтез конъюгата 176

Схема 27.



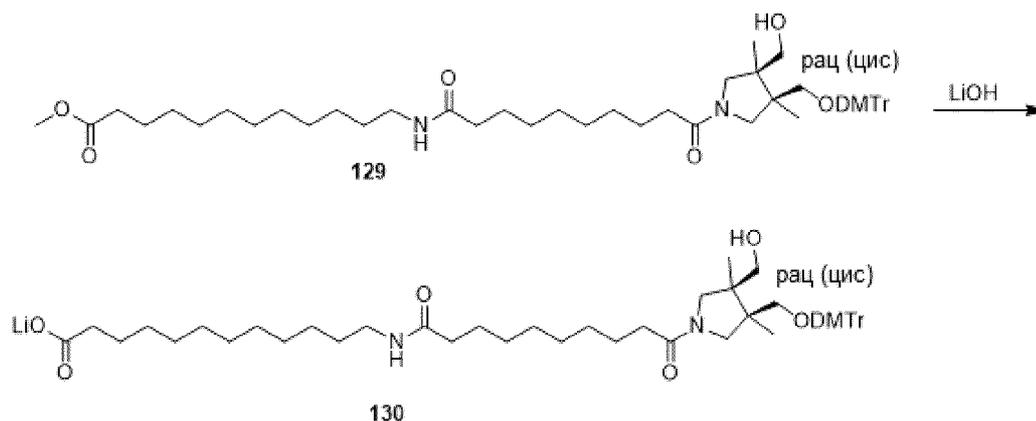
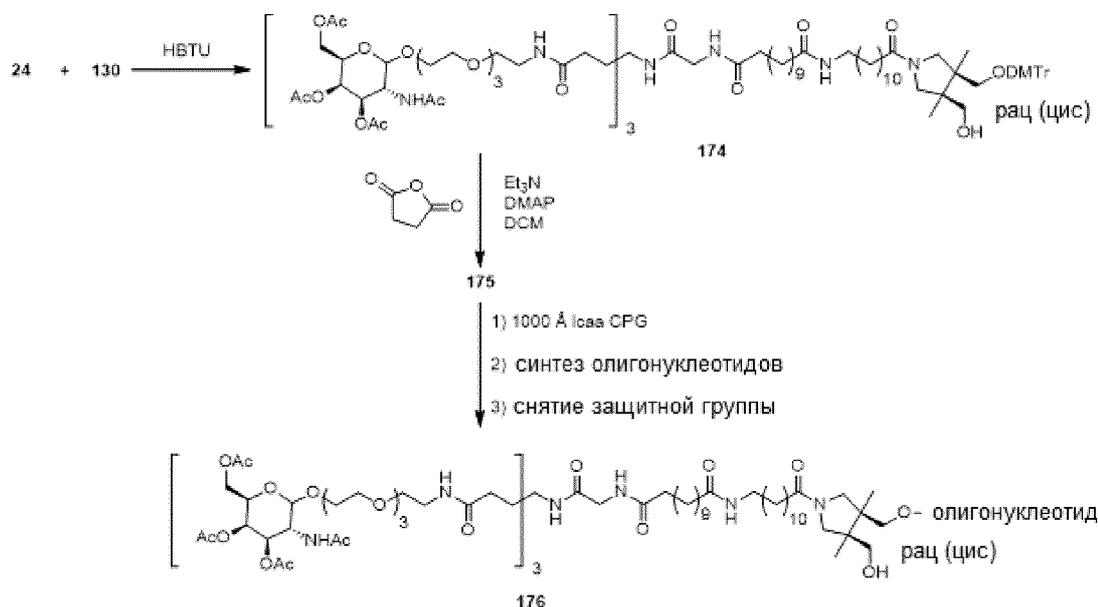


Схема 28.



Стадия 1. Получение метил-12-аминододеканоата 132

12-Аминоундекановую кислоту (**131**) (10 г, 4,64 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Ацетилхлорид (856 мкл, 12 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме остаток поглощали в МТВЕ и охлаждали в холодильнике в течение ночи. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью ледяного МТВЕ и сушили в глубоком вакууме с получением метил-12-аминододеканоата **132**.

Стадия 2. Получение рацемического (цис)-метил-12-(12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)-(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоамидо)додеканоата 129

Рацемический (цис)-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоат лития (**128**) (2 г, 3,1 ммоль), метил-12-аминододеканоат (**132**) (778 мг, 3,1 ммоль), HBTU (1,2 г, 3,1 ммоль) и ТЕА (1,4 мл, 10 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение ночи. Осадок удаляли посредством фильтрации, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% MeOH, ДХМ). ТСХ продемонстрировала

две близко расположенные точки с одинаковой массой, которые были отнесены к геометрическим изомерам и объединены с получением метил-12-(12-(10-((3R,4S)-3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканамидо)додеcanoата (129) количественно.

Стадия 3. Получение рацемического (цис)-литий-12-(12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)-додеканамидо)додеcanoата 130

Рацемический (цис)-метил-12-(12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканамидо)додеcanoат (129) (3,1 ммоль) перемешивали в ТГФ:H₂O (50:50) с LiOH (88 мг, 3,7 ммоль) при к. т. в течение ночи. Реакцию подтверждали посредством ТСХ и ТГФ удаляли в вакууме. Водный раствор замораживали в жидком N₂ и лиофилизировали в течение 48 часов с получением рацемического (цис)-литий-12-(12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)-додеканамидо)додеcanoата 130 количественно.

Стадия 4. Получение конъюгата 176

Конъюгат 176 получали из соединений 24 и 130 с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения 1.

Пример 13. Синтез конъюгата 179

Схема 29.

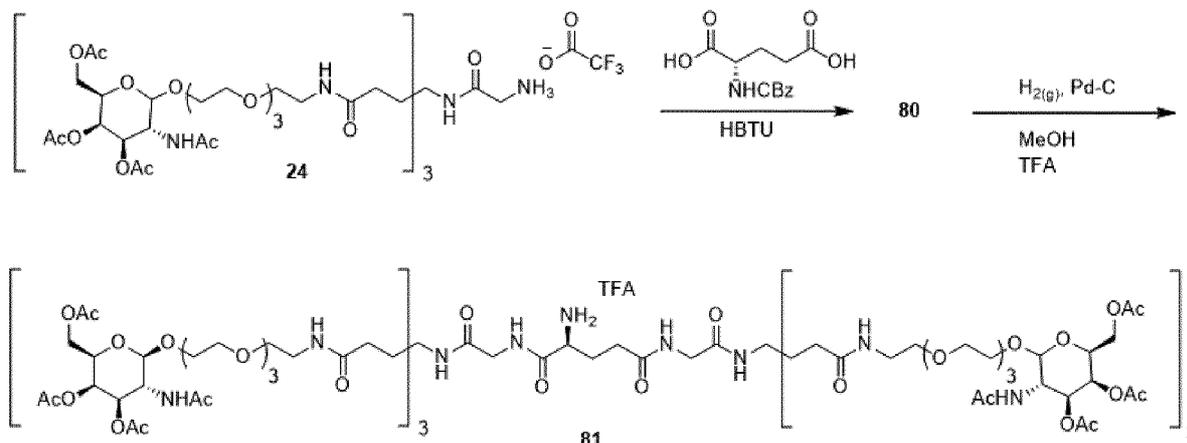
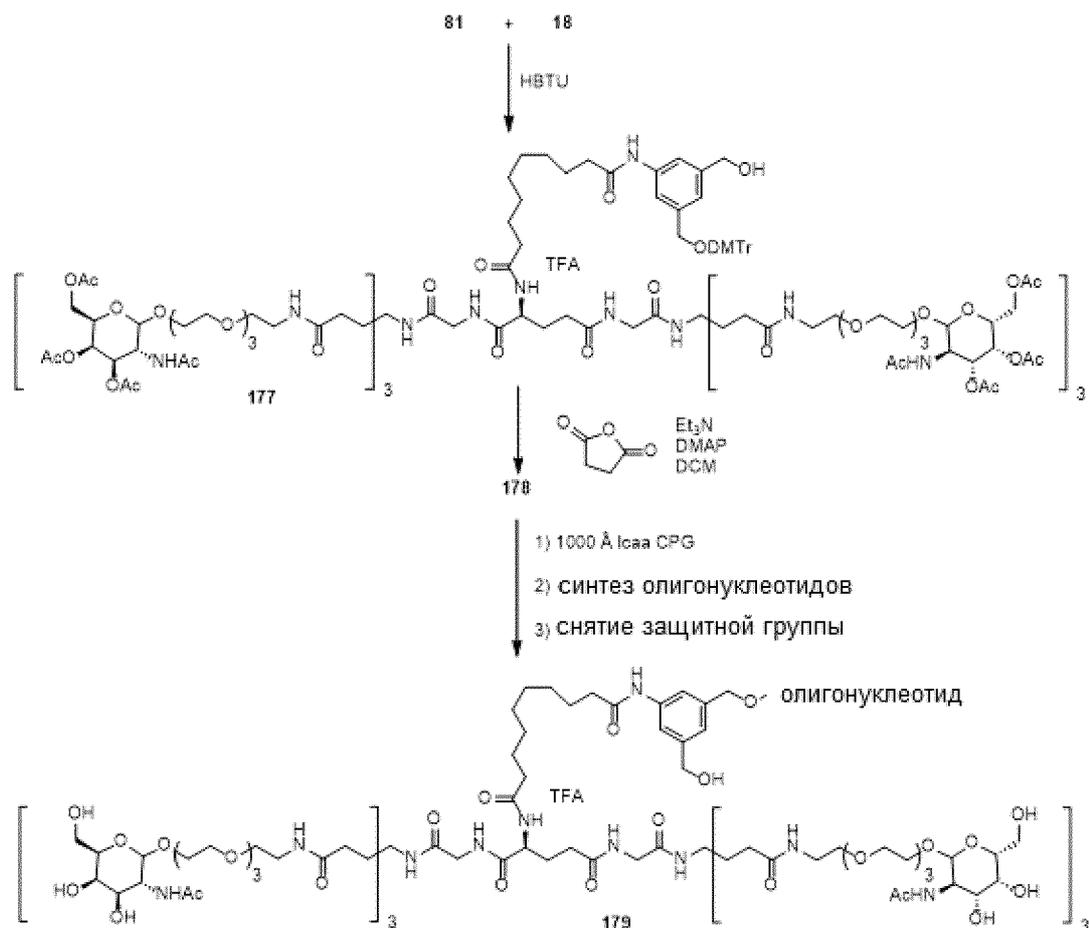


Схема 30.



Стадия 1. Получение соединения 80

Соединение **24** (2 г, 0,86 ммоль), N-карбобензоксид-L-глутаминовую кислоту (120 мг, 0,43 ммоль), HBTU (326 мг, 0,86 ммоль) и TEA (353 мкл, 2,6 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения **80** (2,88 г, 83%).

Стадия 2. Получение соединения 81

Соединение **81** получали из соединения **80** (670 мг, 0,17 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **14**. Соединение использовали неочищенным в последующих реакциях и выход принимали как количественный.

Стадия 3. Получение конъюгата 179

Конъюгат **179** получали из соединений **18** и **81** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 14. Синтез конъюгата 182

Схема 31.

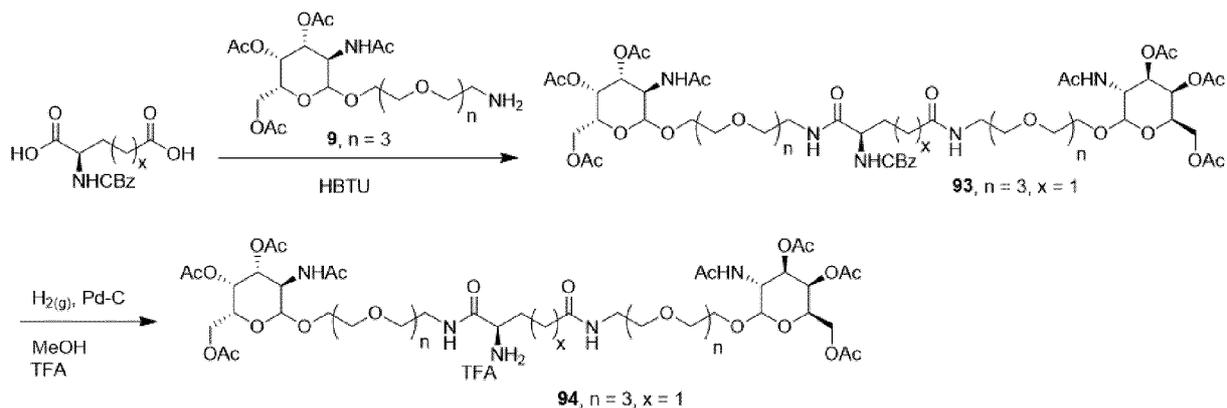
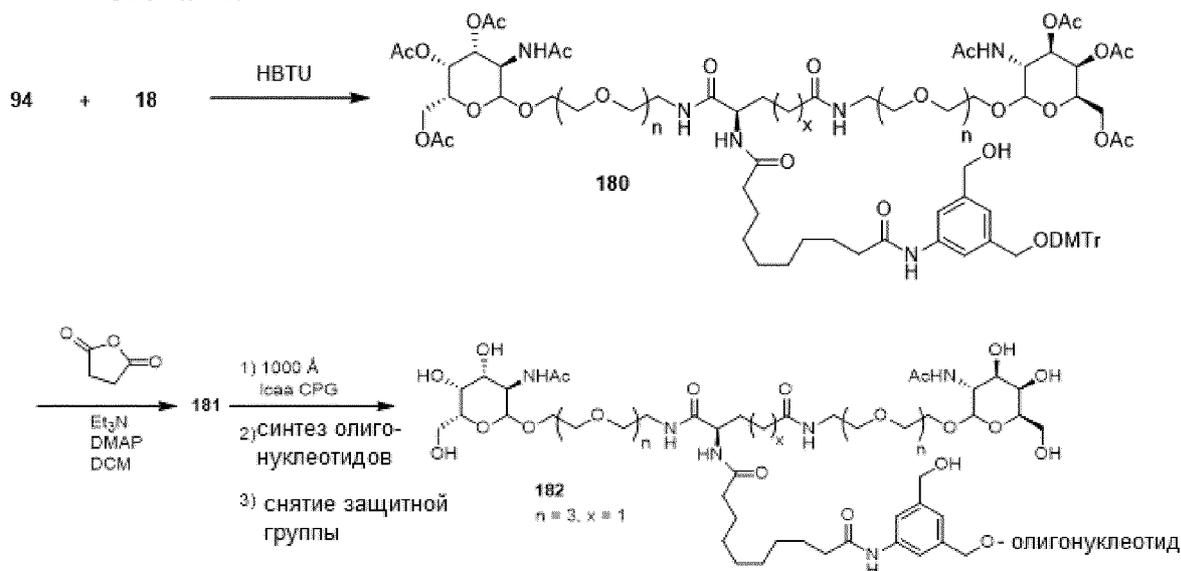


Схема 32.



Стадия 1. Получение соединения **93**

Соединение **93** получали из (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (2,25 г, 8,1 ммоль) и **9** (13 г, 21 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **89**. Выход: 11,2 г.

Стадия 2. Получение соединения **94**

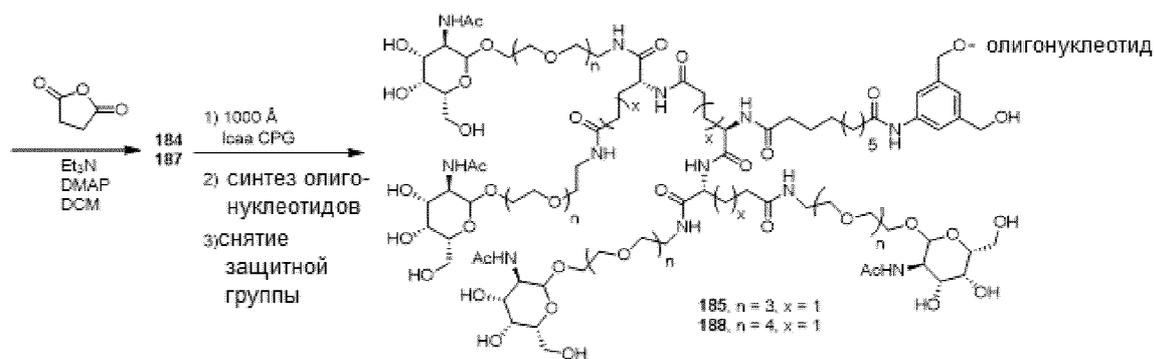
Соединение **94** получали из соединения **93** (11,1 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **90**. Выход: 10,2 г.

Стадия 3. Получение конъюгата **182**

Конъюгат **182** получали из соединений **18** и **94** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 15. Синтез конъюгатов **185** и **188**

Схема 33.



Стадия 1. Получение 14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфоната **82**

Раствор пентаэтиленгликоля (35 г, 147 ммоль), ТЕА (41 мл, 294 ммоль) и триметиламин-НСl (1,4 г, 14,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (600 мл) обрабатывали тозилхлоридом (29,4 г, 154 ммоль). После перемешивания (18 ч.) реакционную смесь промывали с помощью H_2O -солевого раствора (1:1), сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и подвергали хроматографии с получением **82** (24,6 г, 43%) в виде бледно-желтого масла. Rf 0,8 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 2. 14-Азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ол **83**

14-Азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-ол (**83**) получали из **82** (24,6 г, 62,7 ммоль) и азид натрия (7,13 г, 110 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **4**. Выход: 14,8 г, 90%.

Стадия 3. Получение соединения **84**

Раствор GalNAc **6** (12,2 г, 31,4 ммоль) и HO-PEG-N_3 **83** (9,2 г, 35 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (150 мл) обрабатывали с помощью $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (771 мг, 1,6 ммоль). После перемешивания (85°C, 2 ч.) реакционную смесь охлаждали (к. т.), гасили добавлением ТЕА (40 мл) и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **84** (11,16 г, 60%) в виде бледно-желтой пены. Rf 0,7 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 4. Получение соединения **85**

Раствор **84** (11,16 г, 18,8 ммоль) и Pd/C (1,1 г, 10% - мокрое основание) в EtOAc (120 мл) обрабатывали с помощью TFA (4,32 мл, 56,5 ммоль) и продували с помощью H_2 . После перемешивания энергично (4,5 ч.) реакционную смесь продували с помощью N_2 , фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **85** (5,77 г, 45%) в виде бесцветной пены. Rf 0,5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 5. Получение соединения **95**

Соединение **95** получали из (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (1,04 г, 3,7 ммоль) и соединения **94** (10,2 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **91**. Выход: 7,2 г.

Стадия 6. Получение соединения **96**

Соединение **96** получали из соединения **95** (11,1 г) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **92**. Выход: 6,5 г.

Стадия 7. Получение соединения 97

Соединение **97** получали из (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (2 г, 7,1 ммоль) и **85** (12,1 г, 17,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **89**. Выход: 10 г, количественный.

Стадия 8. Получение соединения 98

Соединение **98** получали из соединения **97** (10 г, 7,2 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **90**. Выход: 3,5 г, 36%.

Стадия 9. Получение соединения 99

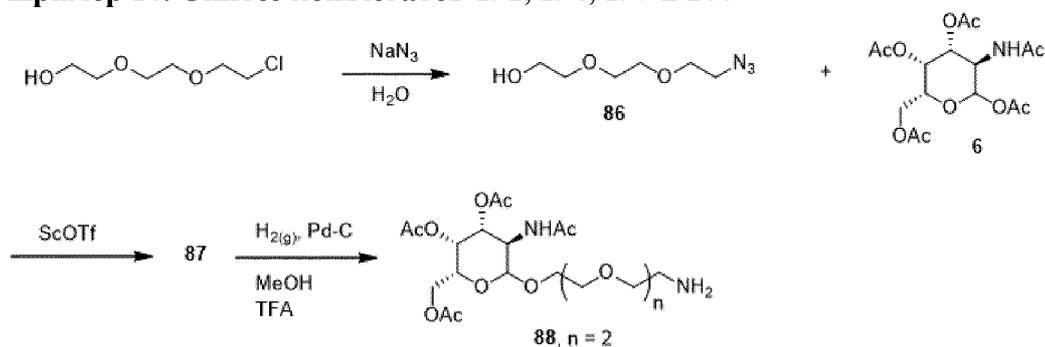
Соединение **99** получали в количественном соотношении из (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (350 мг, 1,25 ммоль) и соединения **98** (2,86 мг, 2,5 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **91**.

Стадия 10. Получение соединения 100

Соединение **100** получали в количественном соотношении из соединения **99** (3,2 г, 1,25 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **92**.

Стадия 11. Получение конъюгатов 185 и 188

Конъюгат **185** и **188** получали из соединений **18** и **96** или **18** и **100** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 16. Синтез конъюгатов 191, 194, 197 и 200

Схема

36

Схема 37.

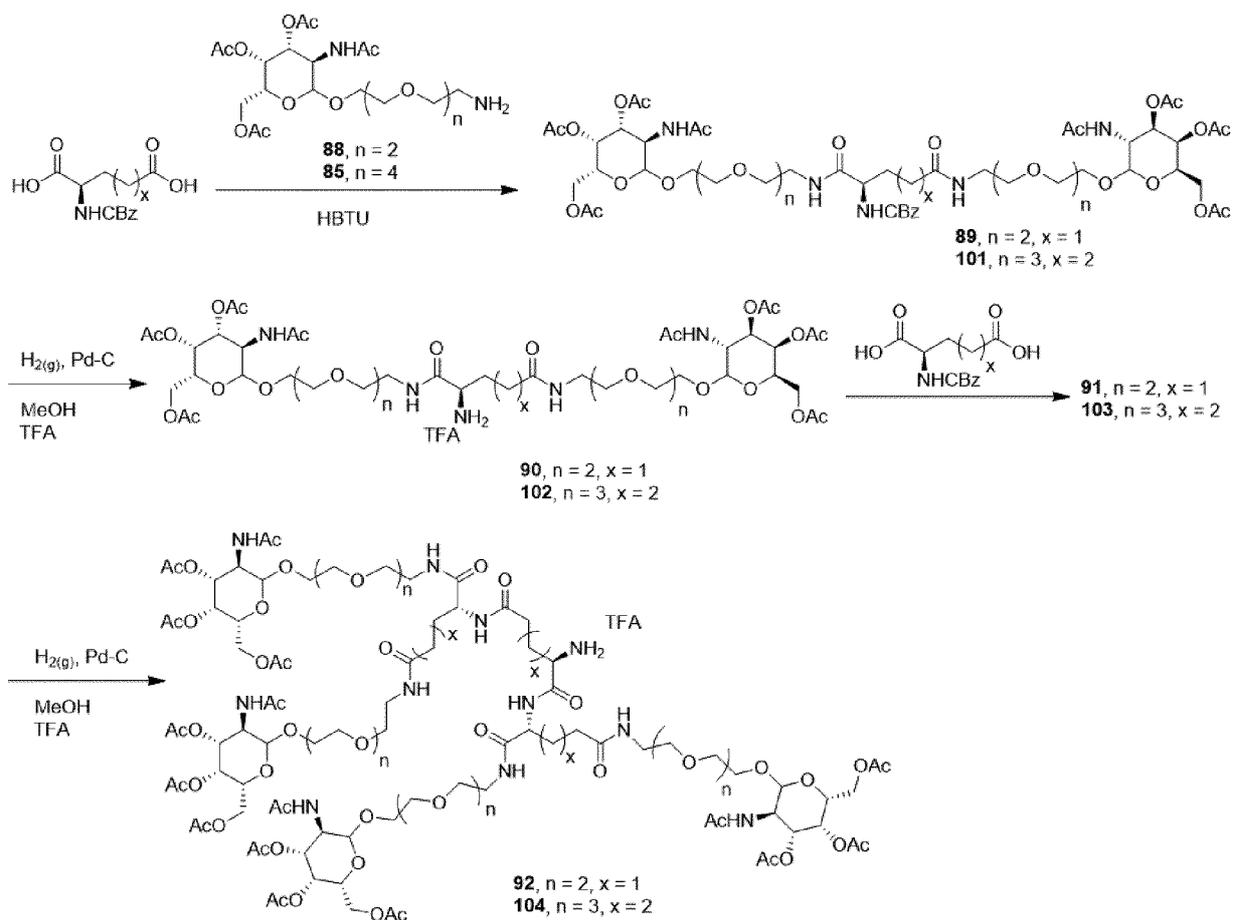
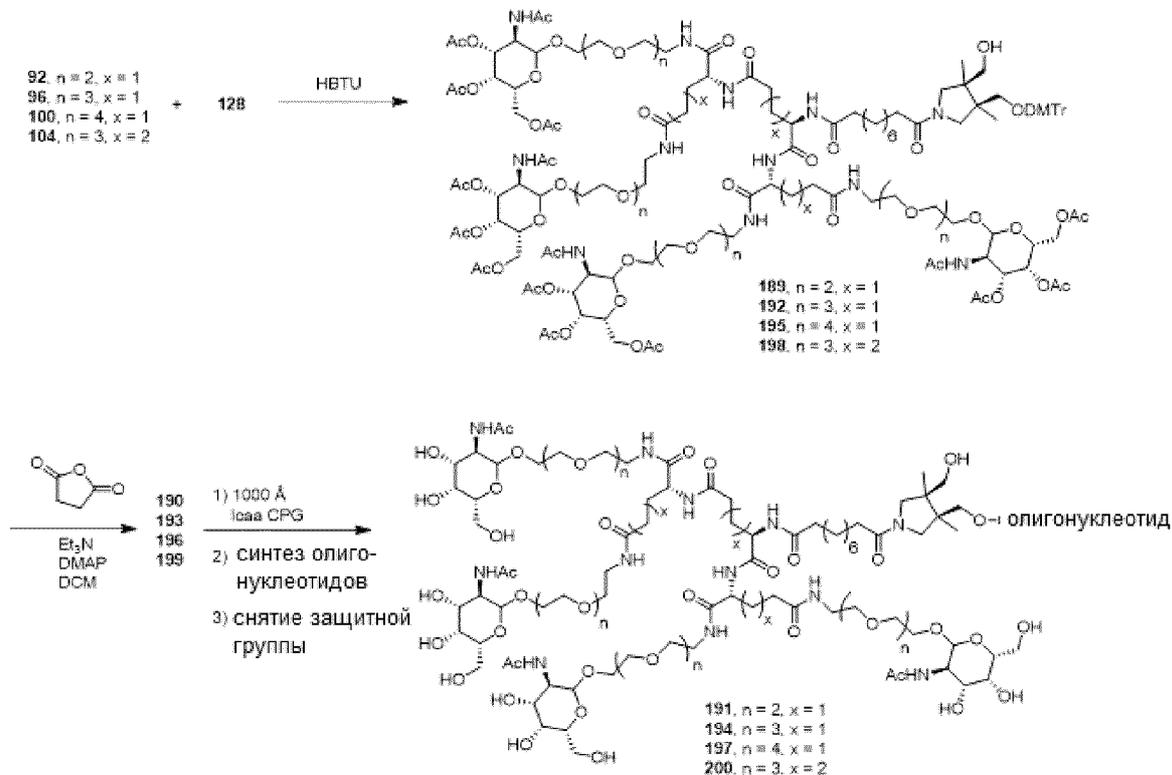


Схема 38.



Стадия 1. Получение 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола 86

В раствор 2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этан-1-ола (13 г, 77 ммоль) в воде (200 мл) добавляли азид натрия (10 г, 154 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в разделительную ворону объемом 1 л и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные экстракты дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола в виде бесцветного масла (11,7 г).

Стадия 2. Получение соединения 87

Соединение **87** получали из **86** (4,95 г, 28,3 ммоль) и **6** (10 г, 25,7 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **84**. Выход: 10 г, 77%.

Стадия 3. Получение соединения 88

Соединение **88** получали из **87** (10 г, 19,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **85**. Выход: 7,63 г, 65%.

Стадия 4. Получение соединения 89

Раствор **88** (2 г, 3,38 ммоль) и Z-глутаминовой кислоты (427 мг, 1,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) обрабатывали с помощью HBTU (1,41 г, 3,7 ммоль) и основания Хунига (1,77 мл, 10,1 ммоль). После перемешивания (18 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **89** (871 мг, 48%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 5. Получение соединения 90

Раствор **89** (870 мг, 0,72 ммоль) и Pd/C (90 мг, 10% - мокрое основание) в EtOAc (10 мл) обрабатывали с помощью TFA (84 мкл, 1,1 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания энергично (2 ч.) реакционную смесь продували с помощью N₂, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **90** (850 мг, количественно) в виде бесцветной пены. R_f 0,25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 6. Получение соединения 91

Раствор **90** (850 мг, 0,72 ммоль) и Z-глутаминовой кислоты (91 мг, 0,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) обрабатывали с помощью HBTU (300 мг, 0,79 ммоль) и основания Хунига (502 мкл, 2,9 ммоль). После перемешивания (1,5 ч.) смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **91** (590 мг, 76%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 7. Получение соединения 92

Раствор **91** (590 мг, 0,25 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% - мокрое основание) в CH₃OH (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (29 мкл, 0,37 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания (3 ч.) смесь продували с помощью N₂, затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной

обработки и получали **92** (600 мг, количественно) в виде бесцветной пены. Rf 0,1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 8. Получение соединения **101**

Соединение **101** получали из (R)-2-((2-оксо-2-фенил-112-этил)амино)гександиовой кислоты (2,51 г, 8,6 ммоль) и **9** (11 г, 17,2 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **89**. Выход: 4,2 г, 37%.

Стадия 9. Получение соединения **102**

Соединение **102** получали из соединения **101** (4,2 г, 3,2 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **90**. Выход: 2,1 г, 47%.

Стадия 10. Получение соединения **103**

Соединение **103** получали из (R)-2-((2-оксо-2-фенил-112-этил)амино)гександиовой кислоты (265 мг, 0,9 ммоль) и соединения **102** (2,1 г, 1,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **91**. Выход: (560 мг, 24%).

Стадия 11. Получение соединения **104**

Соединение **104** получали в количественном соотношении из соединения **103** (560 мг) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **92**. Соединение использовали без очистки.

Стадия 12. Получение конъюгатов **191**, **194** и **197**

Конъюгаты **191**, **194** и **197** получали из соединений **128** и **92**, **96**, и **100** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 16а. Синтез конъюгатов **191а**

Схема 36а

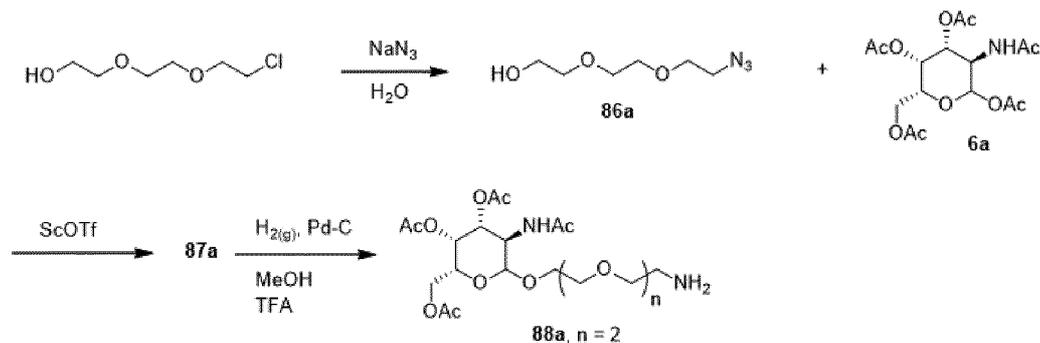


Схема 37а.

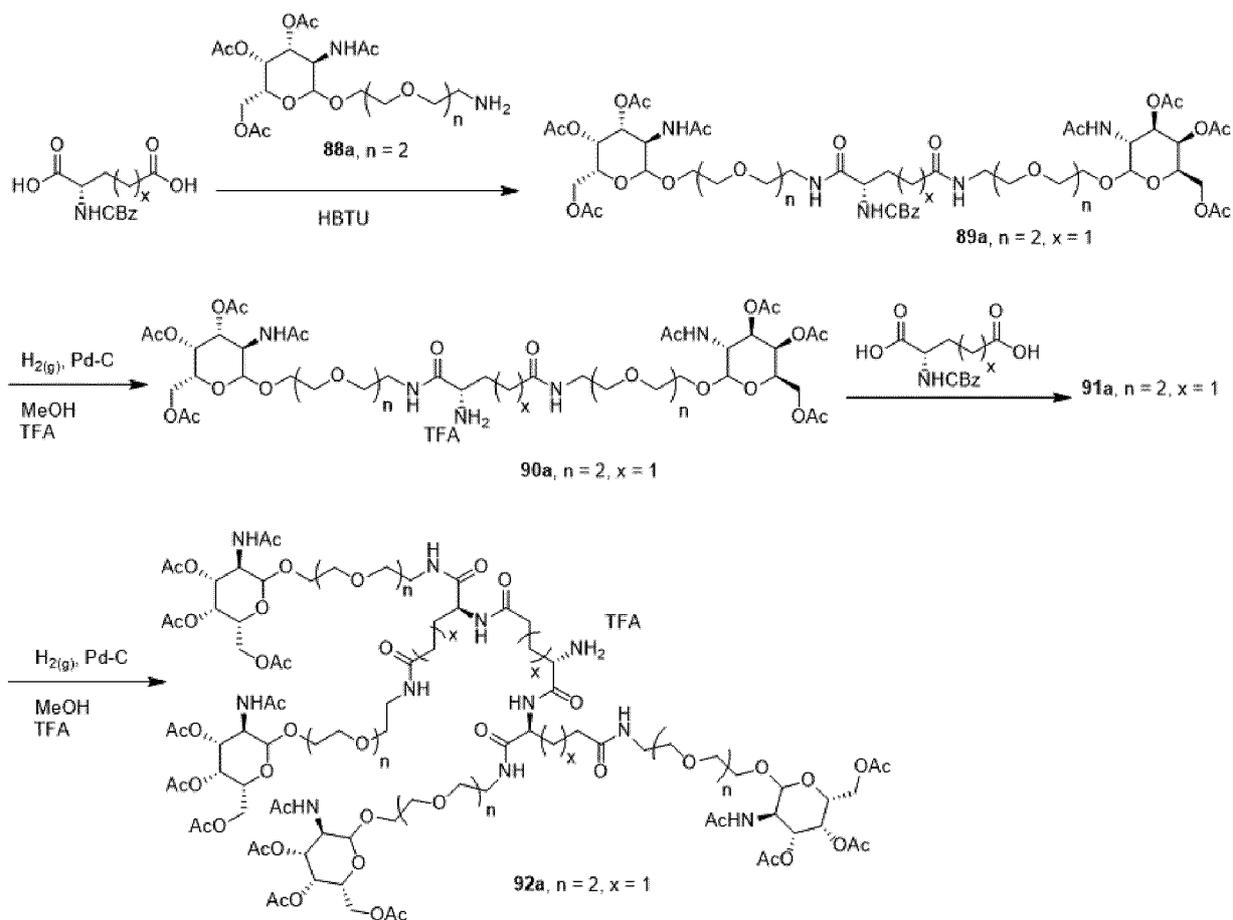
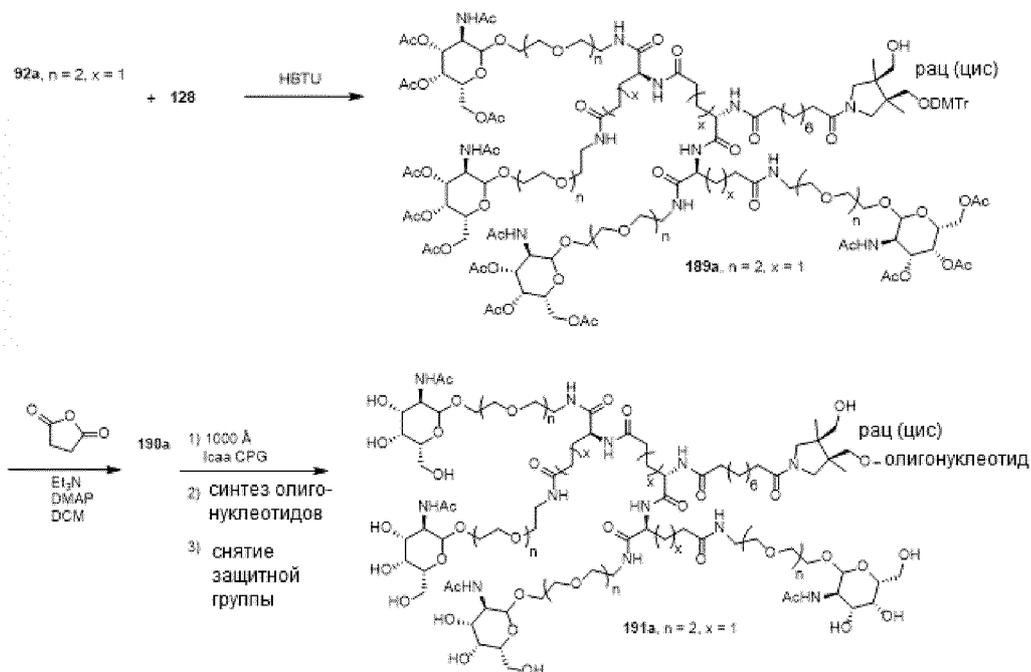


Схема 38а.



Стадия 1. Получение 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола **86a**

В раствор 2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этан-1-ола (13 г, 77 ммоль) в воде (200 мл) добавляли азид натрия (10 г, 154 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в

разделительную воронку объемом 1 л и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные экстракты дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола в виде бесцветного масла (11,7 г).

Стадия 2. Получение соединения 87a

Соединение **87a** получали из **86a** (4,95 г, 28,3 ммоль) и **6a** (10 г, 25,7 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **84**. Выход: 10 г, 77%.

Стадия 3. Получение соединения 88a

Соединение **88a** получали из **87a** (10 г, 19,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **85**. Выход: 7,63 г, 65%.

Стадия 4. Получение соединения 89a

Раствор **88a** (2 г, 3,38 ммоль) и Z-L-глутаминовой кислоты (427 мг, 1,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (1,41 г, 3,7 ммоль) и основания Хунига (1,77 мл, 10,1 ммоль). После перемешивания (18 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **89a** (871 мг, 48%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 5. Получение соединения 90a

Раствор **89a** (870 мг, 0,72 ммоль) и Pd/C (90 мг, 10% - мокрая основа) в EtOAc (10 мл) обрабатывали с помощью TFA (84 мкл, 1,1 ммоль) и продували с помощью H_2 . После перемешивания энергично (2 ч.) реакционную смесь продували с помощью N_2 , фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **90a** (850 мг, количественно) в виде бесцветной пены. R_f 0,25 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 6. Получение соединения 91a

Раствор **90a** (850 мг, 0,72 ммоль) и Z-глутаминовой кислоты (91 мг, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (300 мг, 0,79 ммоль) и основания Хунига (502 мкл, 2,9 ммоль). После перемешивания (1,5 ч.) смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и промывали с помощью NaHCO_3 (насыщ. водн.), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **91a** (590 мг, 76%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 7. Получение соединения 92a

Раствор **91a** (590 мг, 0,25 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% - мокрое основание) в CH_3OH (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (29 мкл, 0,37 ммоль) и продували с помощью H_2 . После перемешивания (3 ч.) смесь продували с помощью N_2 , затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **92a** (600 мг, количественно) в виде бесцветной пены. R_f 0,1 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 8. Получение конъюгата 191a

Конъюгат **191a** получали из соединения **128** и соединения **92a** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 16b. Синтез конъюгатов **191b**

Схема 36b

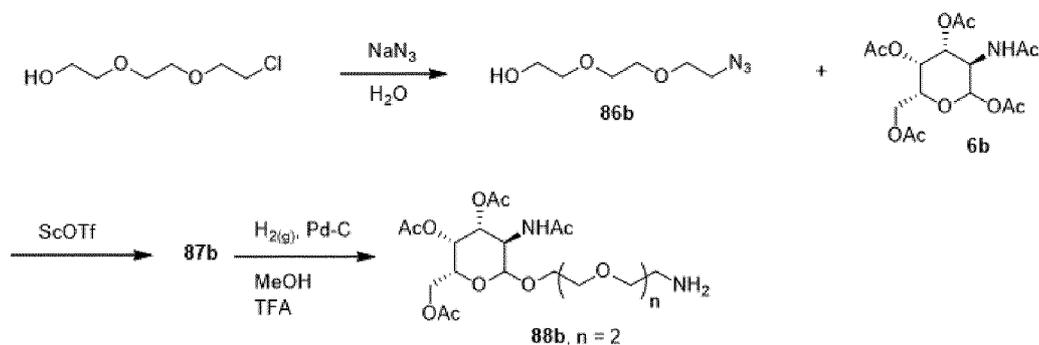


Схема 37b.

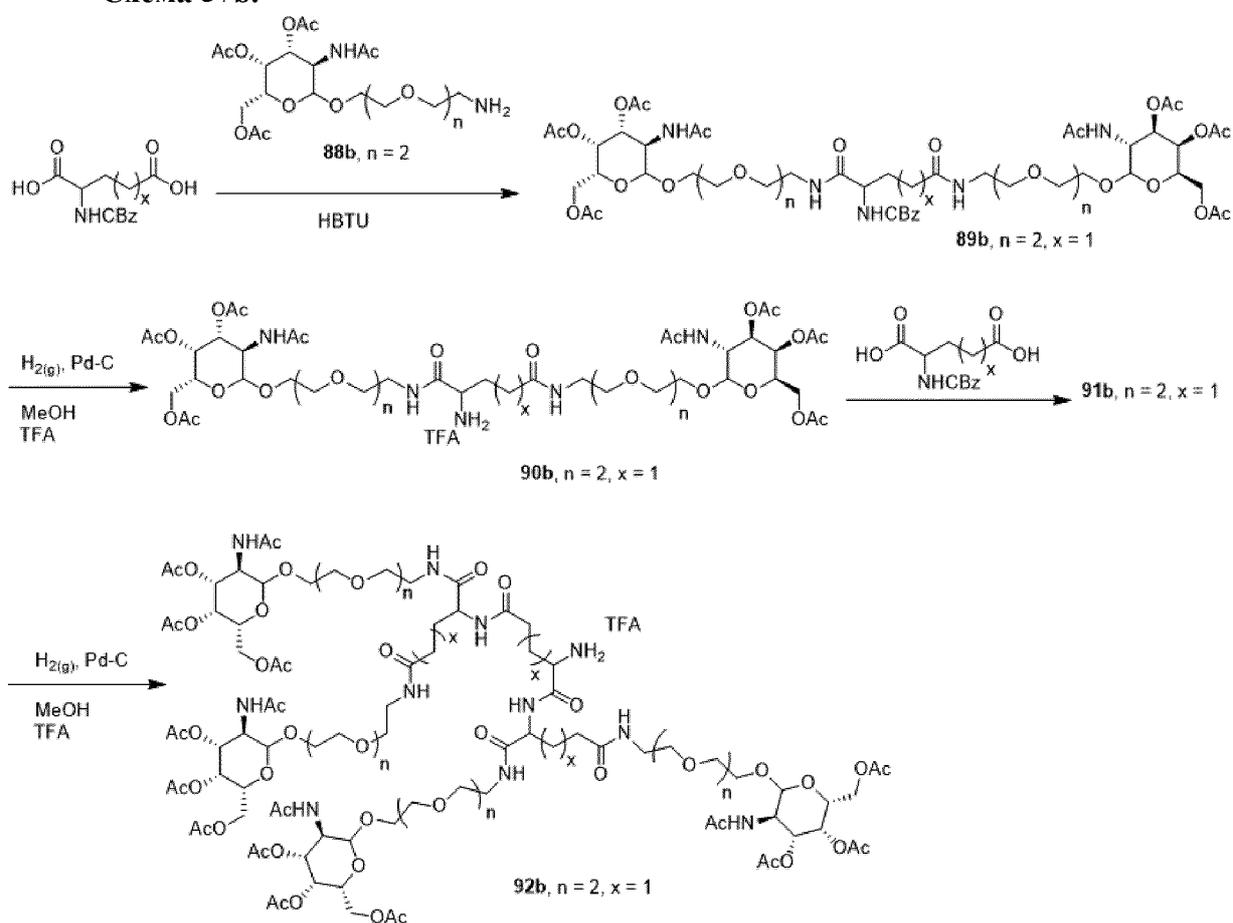
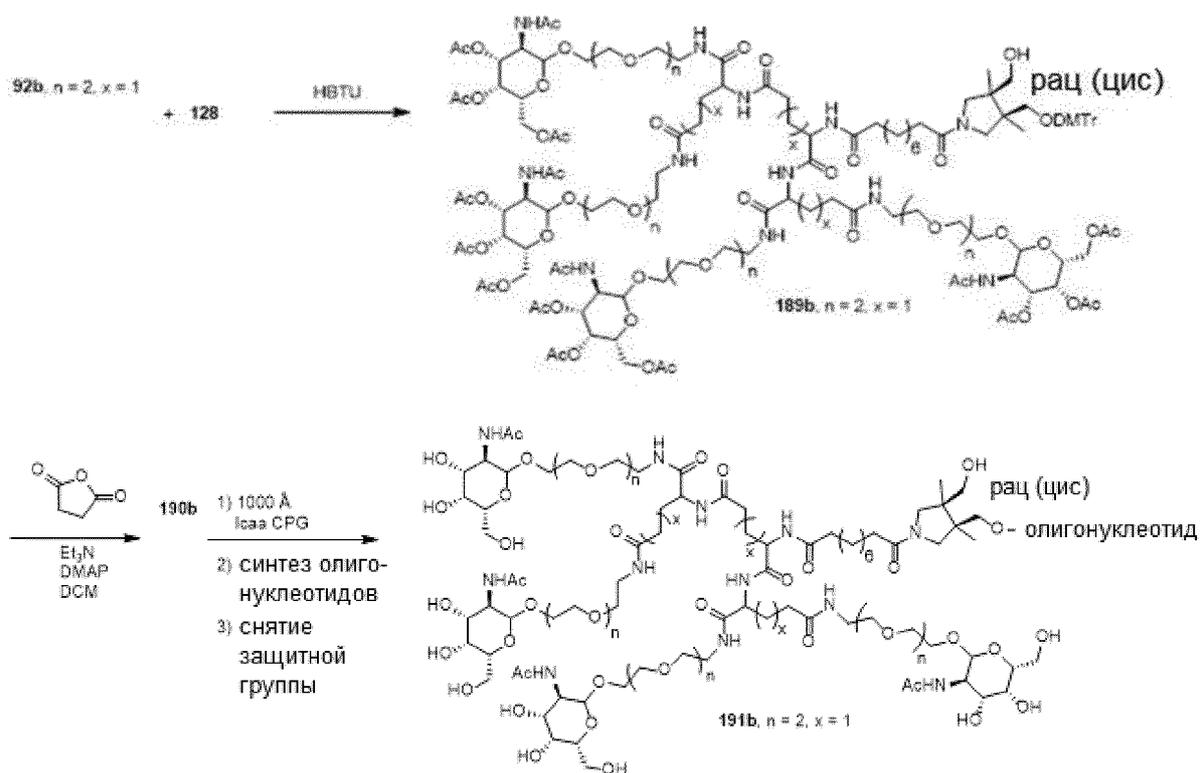


Схема 38b.



Стадия 1. Получение 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола **86b**

В раствор 2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этан-1-ола (13 г, 77 ммоль) в воде (200 мл) добавляли азид натрия (10 г, 154 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в разделительную воронку объемом 1 л и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные экстракты дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола в виде бесцветного масла (11,7 г).

Стадия 2. Получение соединения **87b**

Соединение **87a** получали из **86b** (4,95 г, 28,3 ммоль) и **6b** (10 г, 25,7 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **84**. Выход: 10 г, 77%.

Стадия 3. Получение соединения **88b**

Соединение **88a** получали из **87b** (10 г, 19,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **85**. Выход: 7,63 г, 65%.

Стадия 4. Получение соединения **89b**

Раствор **88b** (2 г, 3,38 ммоль) и рацемической Z-глутаминовой кислоты (427 мг, 1,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) обрабатывали с помощью HBTU (1,41 г, 3,7 ммоль) и основания Хунига (1,77 мл, 10,1 ммоль). После перемешивания (18 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **89b** (871 мг, 48%) в виде бесцветной пены. Rf 0,5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 5. Получение соединения **90b**

Раствор **89b** (870 мг, 0,72 ммоль) и Pd/C (90 мг, 10% - мокрое основание) в EtOAc (10 мл) обрабатывали с помощью TFA (84 мкл, 1,1 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания энергично (2 ч.) реакционную смесь продували с помощью N₂, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **90b** (850 мг, количественно) в виде бесцветной пены. Rf 0,25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 6. Получение соединения **91b**

Раствор **90b** (850 мг, 0,72 ммоль) и Z-глутаминовой кислоты (91 мг, 0,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) обрабатывали с помощью HBTU (300 мг, 0,79 ммоль) и основания Хунига (502 мкл, 2,9 ммоль). После перемешивания (1,5 ч.) смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **91b** (590 мг, 76%) в виде бесцветной пены. Rf 0,5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 7. Получение соединения **92b**

Раствор **91b** (590 мг, 0,25 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% - мокрое основание) в CH₃OH (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (29 мкл, 0,37 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания (3 ч.) смесь продували с помощью N₂, затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **92b** (600 мг, количественно) в виде бесцветной пены. Rf 0,1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 8. Получение конъюгата **191b**

Конъюгат **191b** получали из соединения **128** и соединения **92b** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 16с. Синтез конъюгатов **191с**

Схема 36с

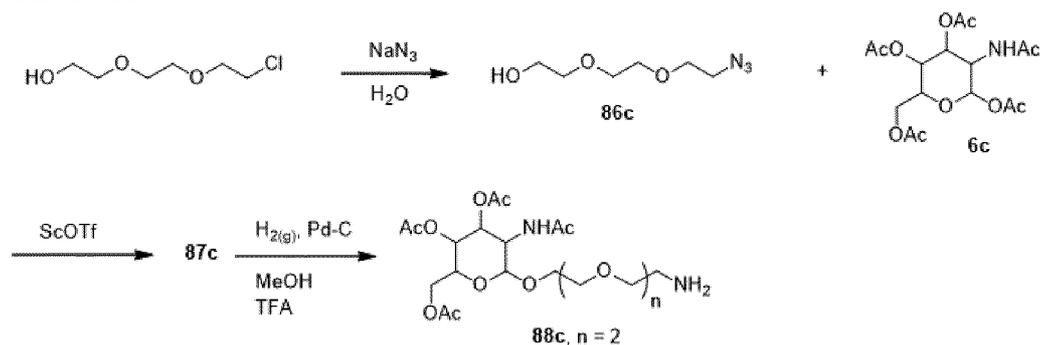


Схема 37с.

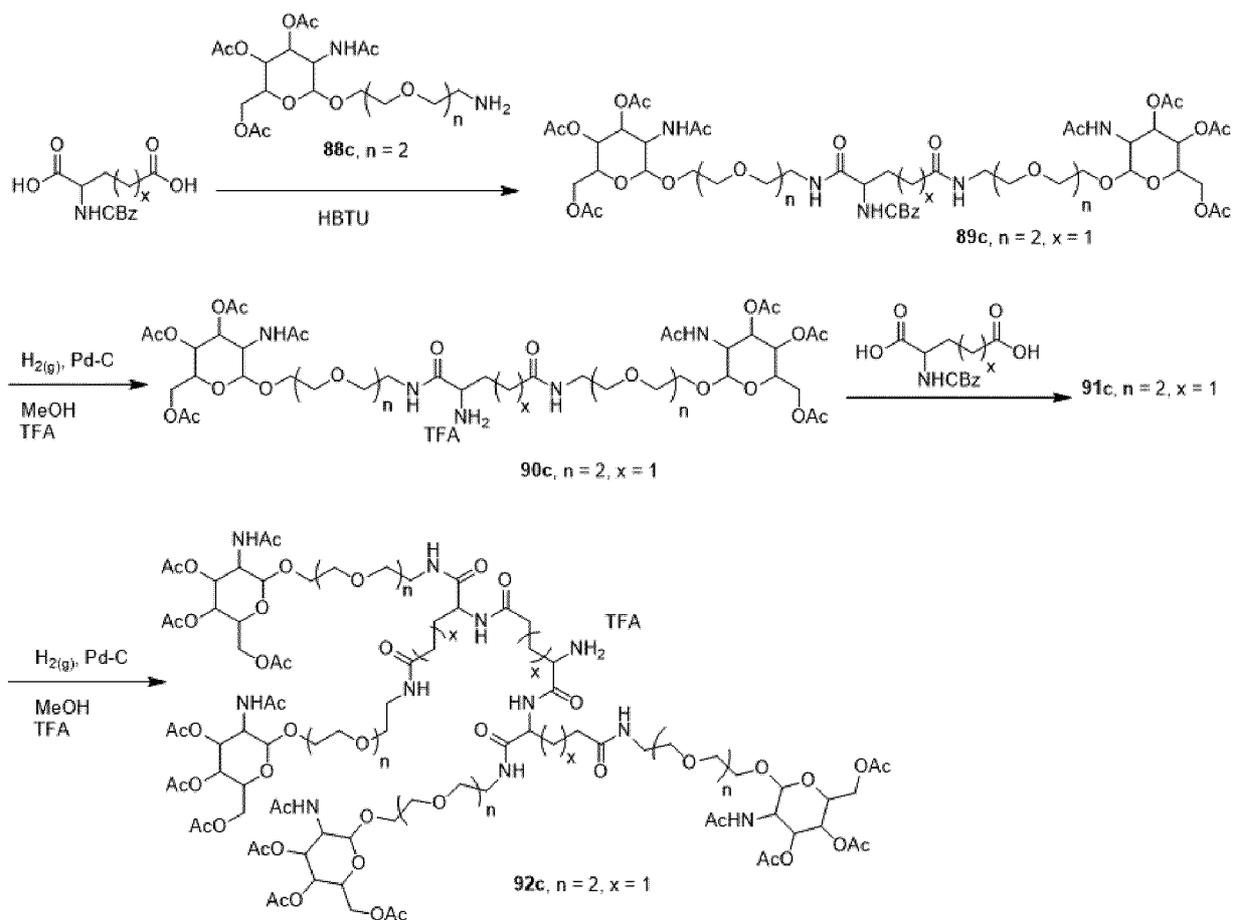
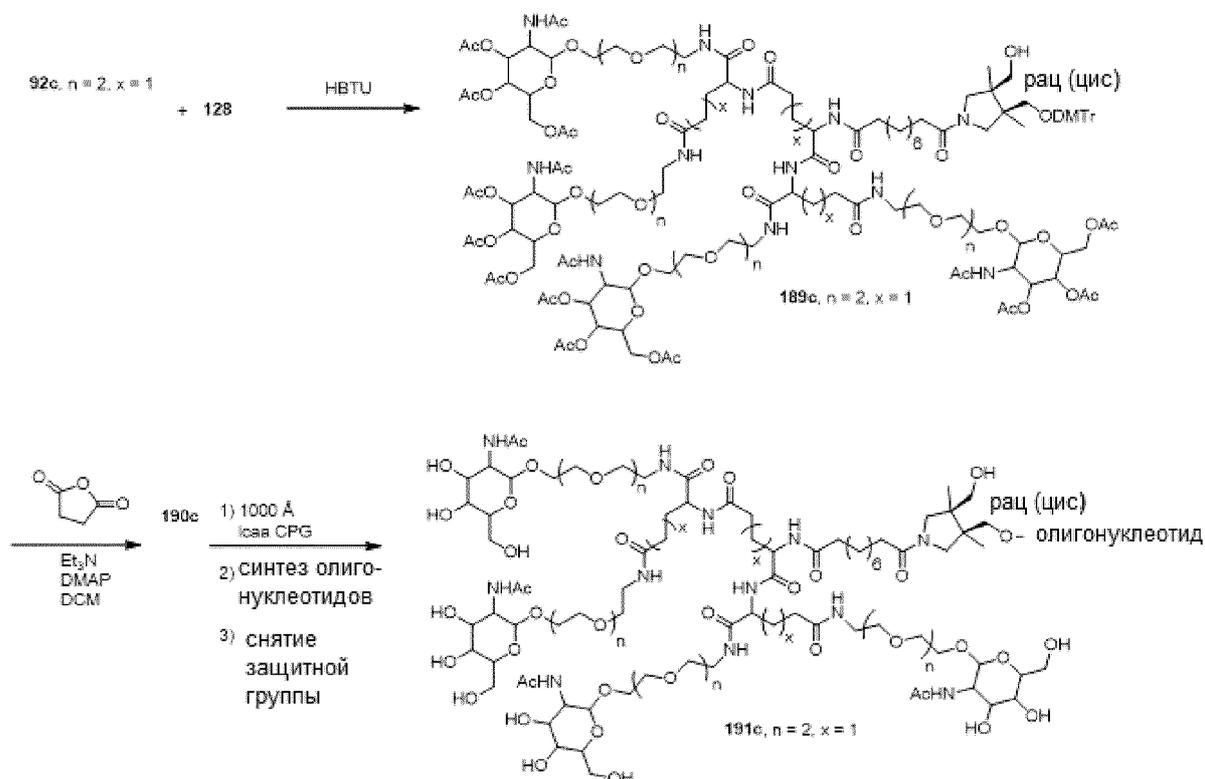


Схема 38с.



Стадия 1. Получение 2-(2-(2-азидэтокси)этокси)этан-1-ола **86с**

В раствор 2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этан-1-ола (13 г, 77 ммоль) в воде (200 мл) добавляли азид натрия (10 г, 154 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в разделительную воронку объемом 1 л и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные экстракты дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола в виде бесцветного масла (11,7 г).

Стадия 2. Получение соединения 87с

Соединение **87с** получали из **86с** (4,95 г, 28,3 ммоль) и **6с** (10 г, 25,7 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **84**. Выход: 10 г, 77%.

Стадия 3. Получение соединения 88с

Соединение **88с** получали из **87с** (10 г, 19,8 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **85**. Выход: 7,63 г, 65%.

Стадия 4. Получение соединения 89с

Раствор **88с** (2 г, 3,38 ммоль) и рацемической Z-глутаминовой кислоты (427 мг, 1,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (1,41 г, 3,7 ммоль) и основания Хунига (1,77 мл, 10,1 ммоль). После перемешивания (18 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **89с** (871 мг, 48%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 5. Получение соединения 90с

Раствор **89с** (870 мг, 0,72 ммоль) и Pd/C (90 мг, 10% - мокрая основа) в EtOAc (10 мл) обрабатывали с помощью TFA (84 мкл, 1,1 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания энергично (2 ч.) реакционную смесь продували с помощью N₂, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и получали **90с** (850 мг, количественно) в виде бесцветной пены. R_f 0,25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 6. Получение соединения 91с

Раствор **90с** (850 мг, 0,72 ммоль) и Z-глутаминовой кислоты (91 мг, 0,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (300 мг, 0,79 ммоль) и основания Хунига (502 мкл, 2,9 ммоль). После перемешивания (1,5 ч.) смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **91с** (590 мг, 76%) в виде бесцветной пены. R_f 0,5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 7. Получение соединения 92с

Раствор **91с** (590 мг, 0,25 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% - мокрая основа) в CH₃OH (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (29 мкл, 0,37 ммоль) и продували с помощью H₂. После перемешивания (3 ч.) смесь продували с помощью N₂, затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал использовали без дополнительной обработки и

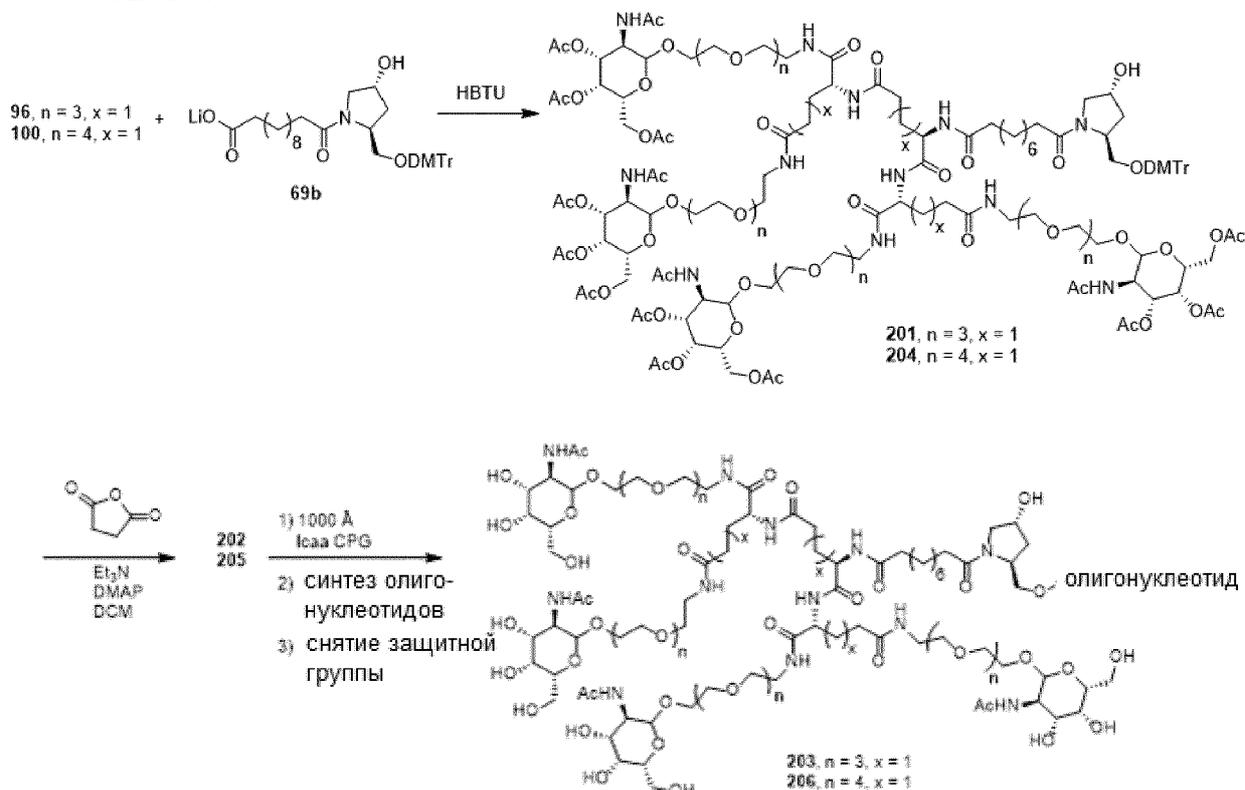
получали **92c** (600 мг, количественно) в виде бесцветной пены. Rf 0,1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 8. Получение конъюгата **191c**

Конъюгат **191c** получали из соединения **128** и соединения **92c** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 17. Синтез конъюгатов **203** и **206**

Схема 39.



Стадия 1. Получение соединения **69b**

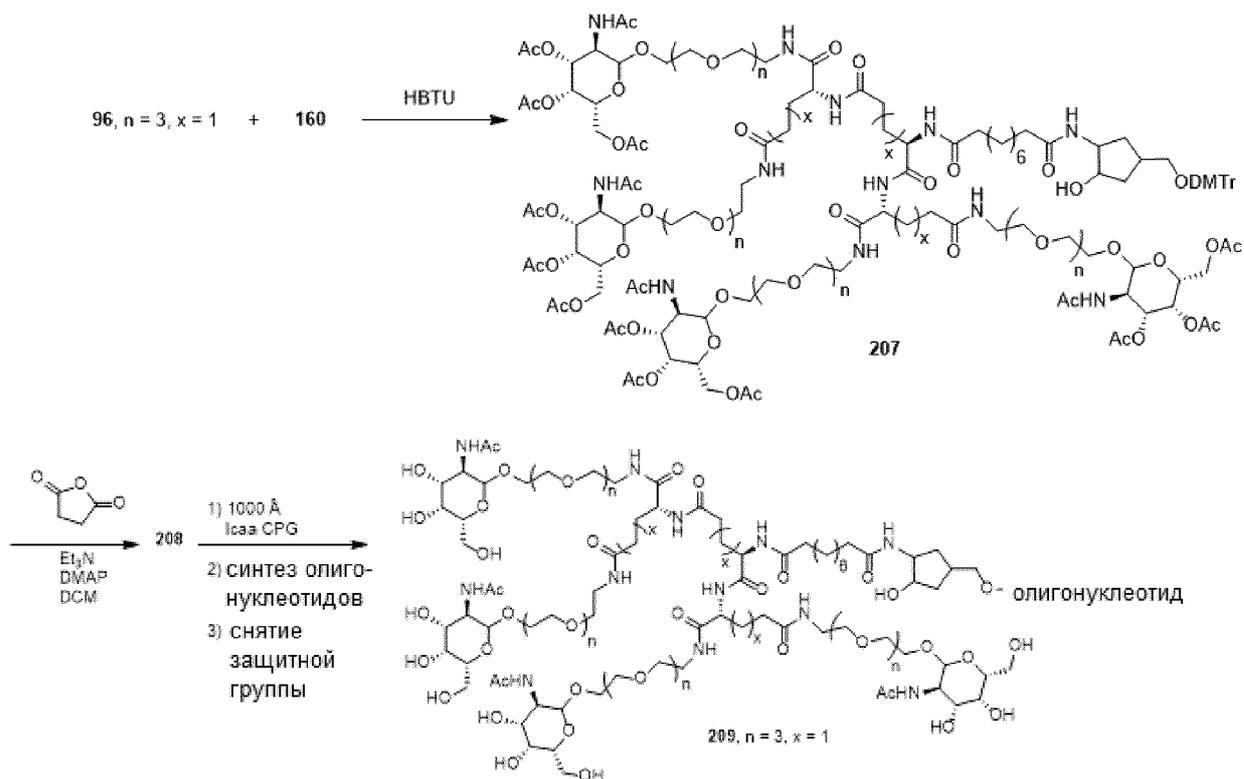
Соединение **69b** получали из (2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **69**.

Стадия 2. Получение конъюгатов **203** и **206**

Конъюгаты **203** и **206** получали из соединения **96** и **100** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 18. Синтез конъюгата **209**

Схема 40.

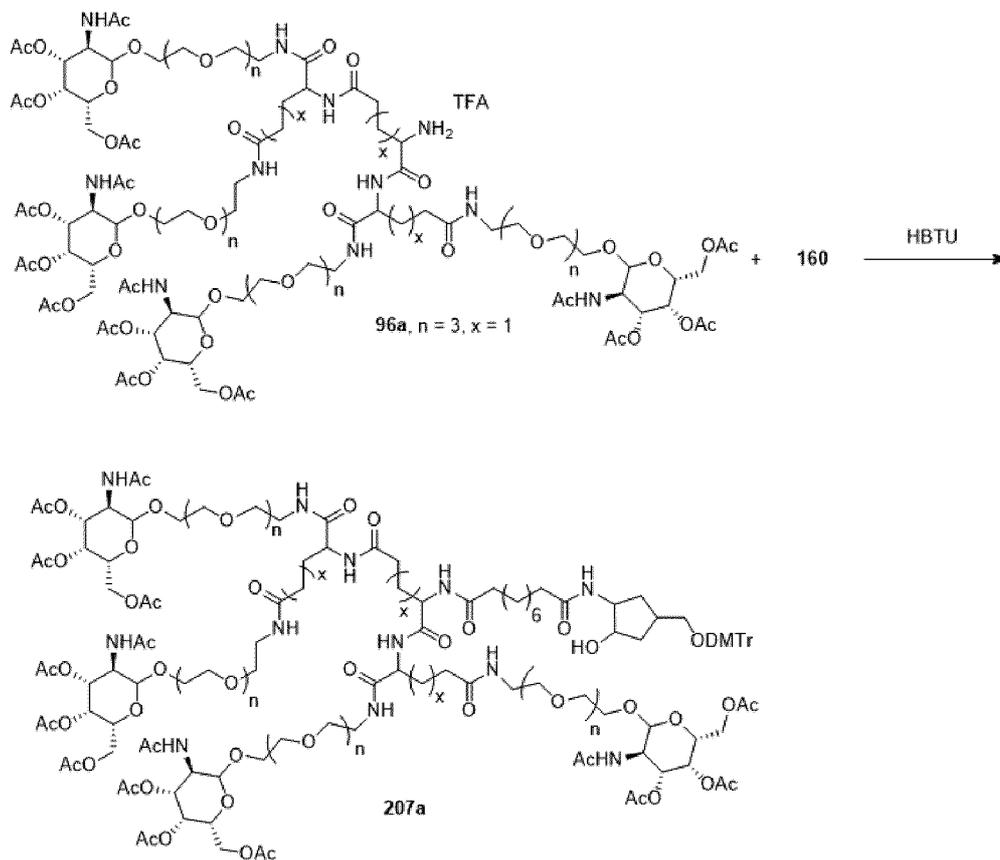


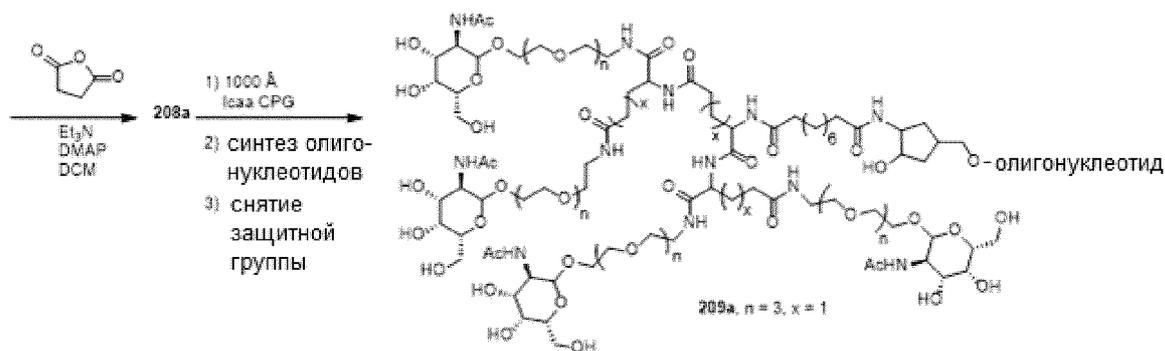
Стадия 1. Получение конъюгата 209

Конъюгат **209** получали из соединения **96** и **160** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 18а. Синтез конъюгата 209а

Схема 40а.





Стадия 1. Получение конъюгата 209a

Конъюгат **209a** получали из соединения **96a** и **160** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 19. Синтез конъюгатов 212 и 215

Схема 41.

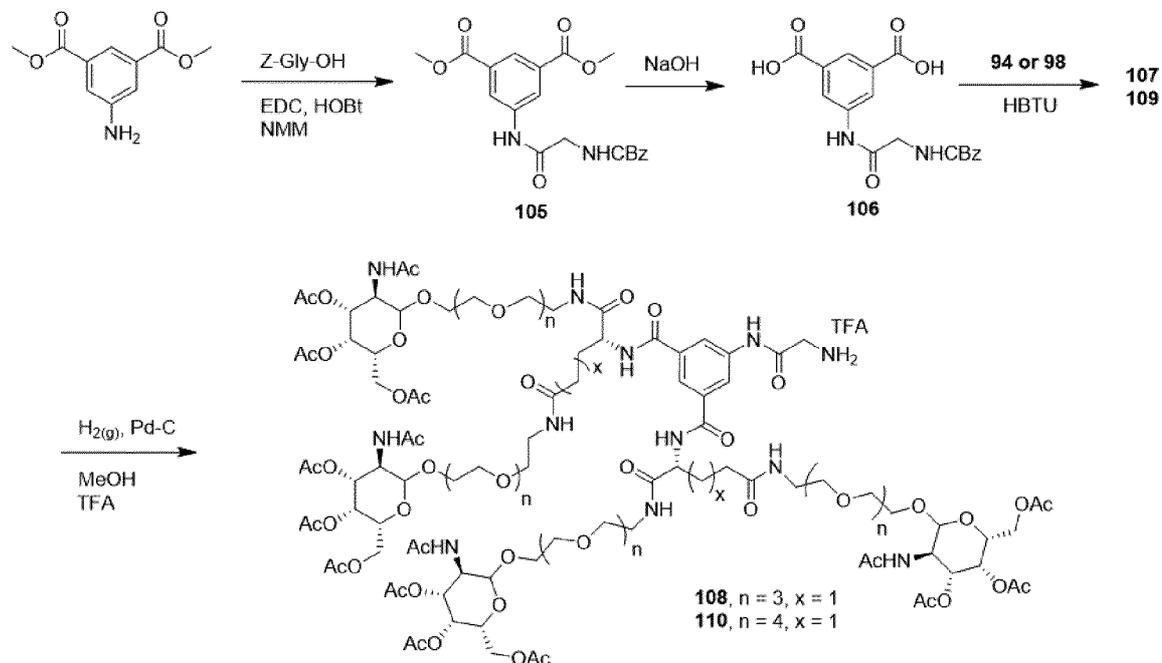
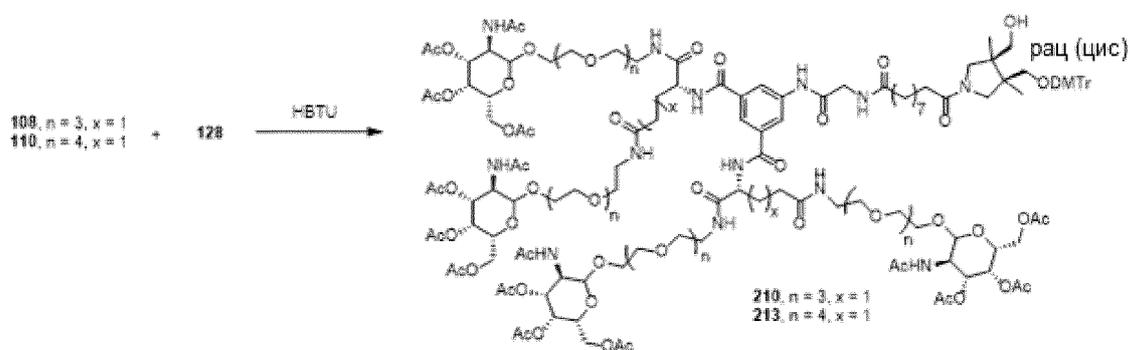
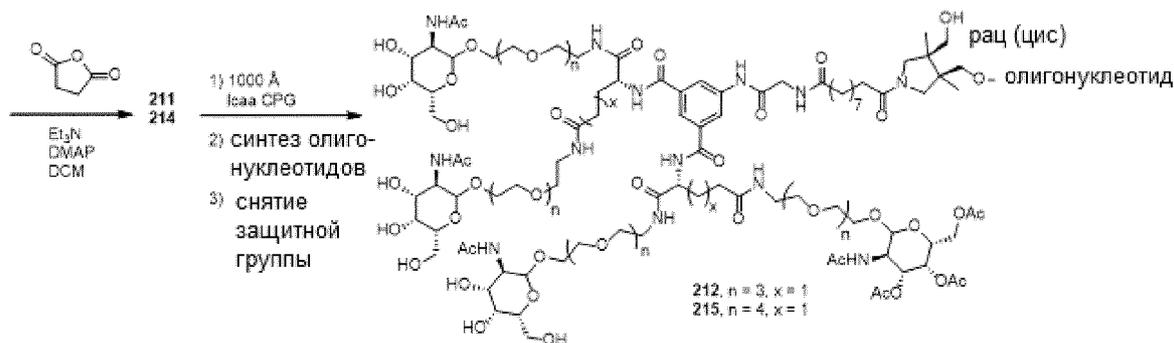


Схема 42.





Стадия 1. Получение диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)-изофталата 105

Раствор диметил-5-аминоизофталата (5 г, 24 ммоль), Z-Gly-OH (5 г, 24 ммоль), EDC (5 г, 26,3 ммоль), HOBT (3,6 г, 26,3 ммоль), NMM (2,9 мл, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали с помощью каждой 1 М HCl (2×100 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1×100 мл) и солевого раствора (2×100 мл). Сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталата в виде бесцветного масла (7,2 г, 79%).

Стадия 2. Получение 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталевой кислоты 106

В раствор метил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталата (7,2 г) в метаноле (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли 1 М NaOH (25 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали для удаления ТГФ и MeOH. Оставшийся водный раствор разбавляли водой (75 мл), охлаждали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 с помощью 6 М HCl. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (3×100 мл). Твердое вещество лиофилизировали с получением 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)-изофталевой кислоты (6,9 г, количественно).

Стадия 3. Получение соединения 107

Соединение **107** получали из 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталевой кислоты **106** (200 мг, 0,54 ммоль) и **94** (1,7 г, 1,3 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **95**. Выход: 600 мг.

Стадия 4. Получение соединения 108

Соединение **108** получали из соединения **107** (600 мг) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **96**. Выход: 650 мг, количественный.

Стадия 5. Получение соединения 109

Соединение **109** получали из 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталевой кислоты **106** (180 мг, 0,48 ммоль) и **98** (1,5 г, 1,1

ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **99**. Выход: 900 мг.

Стадия 6. Получение соединения **110**

Соединение **110** получали из соединения **109** (900 мг) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **100**. Выход: 920 мг, количественный.

Стадия 7. Получение конъюгатов **212** и **215**

Конъюгаты **212** и **215** получали из соединения **128** и **108** или **110** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 19а. Синтез конъюгатов **212а** и **215а**

Схема 41а.

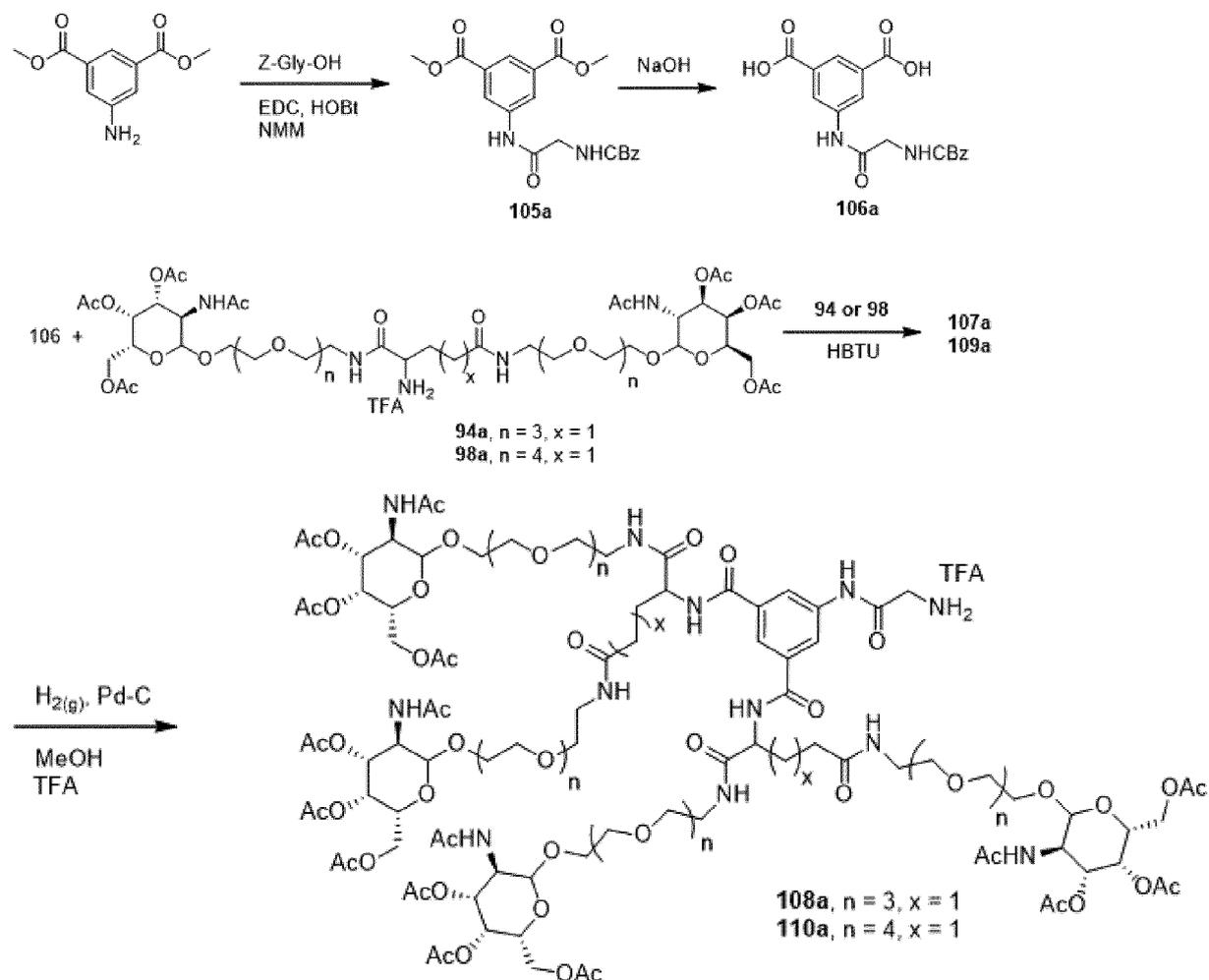
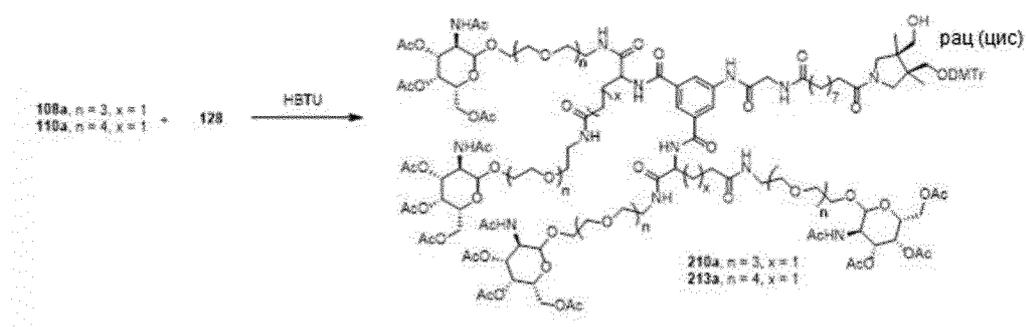
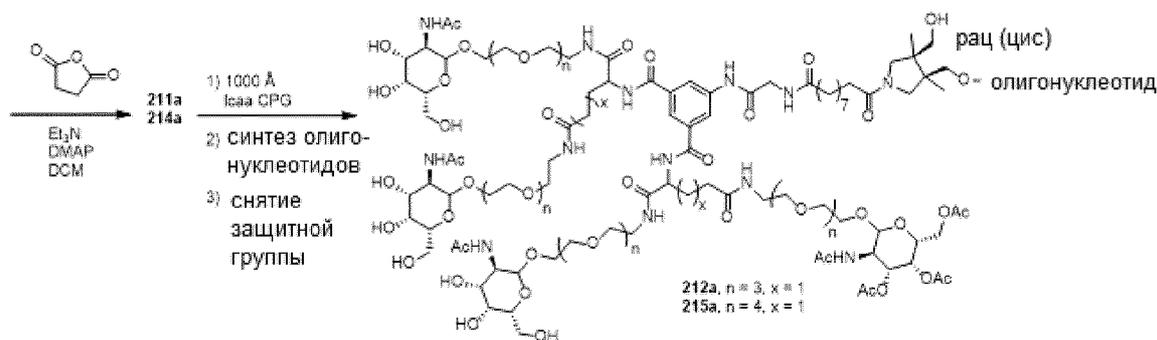


Схема 42а.





Стадия 1. Получение диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)-изофталата 105a

Раствор диметил-5-аминоизофталата (5 г, 24 ммоль), Z-Gly-OH (5 г, 24 ммоль), EDC (5 г, 26,3 ммоль), HOBT (3,6 г, 26,3 ммоль), NMM (2,9 мл, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали с помощью каждой 1 М HCl (2×100 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1×100 мл) и солевого раствора (2×100 мл). Сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталата в виде бесцветного масла (7,2 г, 79%).

Стадия 2. Получение 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталевой кислоты 106a

В раствор метил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталата (7,2 г) в метаноле (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли 1 М NaOH (25 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали для удаления ТГФ и MeOH. Оставшийся водный раствор разбавляли водой (75 мл), охлаждали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 с помощью 6 М HCl. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (3×100 мл). Твердое вещество лиофилизировали с получением 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталевой кислоты (6,9 г, количественно).

Стадия 3. Получение соединения 107a

Соединение **107a** получали из 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталевой кислоты **106a** (200 мг, 0,54 ммоль) и **94a** (1,7 г, 1,3 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **95**. Выход: 600 мг.

Стадия 4. Получение соединения 108a

Соединение **108a** получали из соединения **107a** (600 мг) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **96a**. Выход: 650 мг, количественный.

Стадия 5. Получение соединения 109a

Соединение **109a** получали из 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетидами)изофталевой кислоты **106a** (180 мг, 0,48 ммоль) и **9a8** (1,5 г, 1,1

ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **99**. Выход: 900 мг.

Стадия 6. Получение соединения **110a**

Соединение **110a** получали из соединения **109** (900 мг) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **100**. Выход: 920 мг, количественный.

Стадия 7. Получение конъюгатов **212a** и **215a**

Конъюгаты **212a** и **21a5** получали из соединения **128** и **108a** или **110a** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 20. Синтез конъюгатов **218** и **221**

Схема 43.

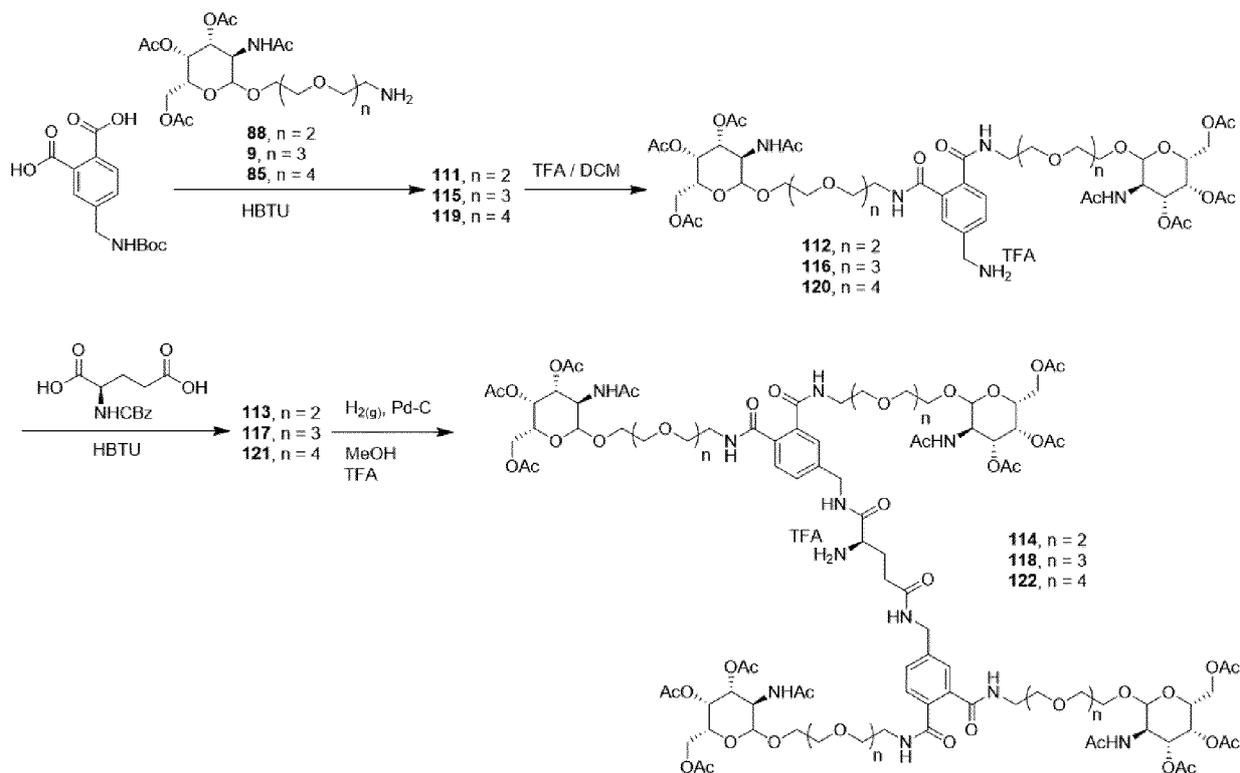
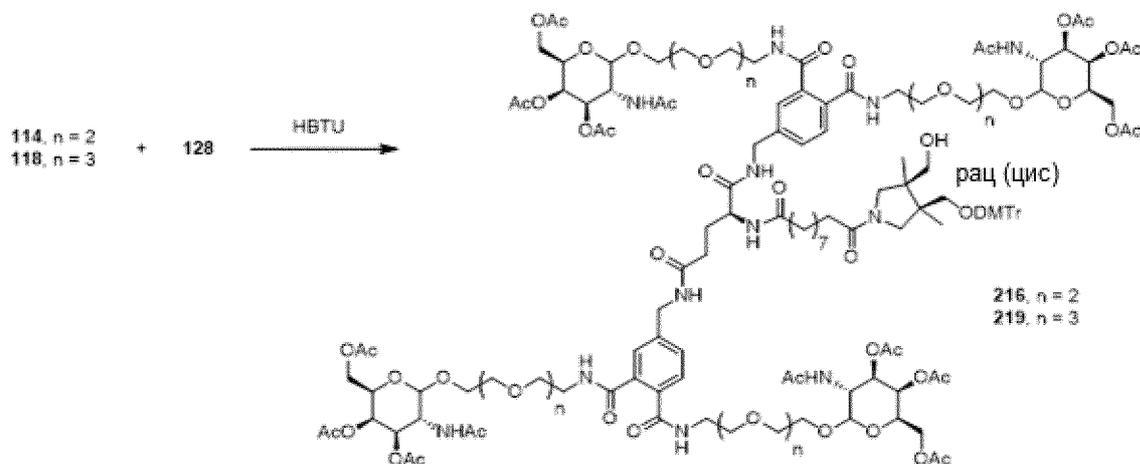
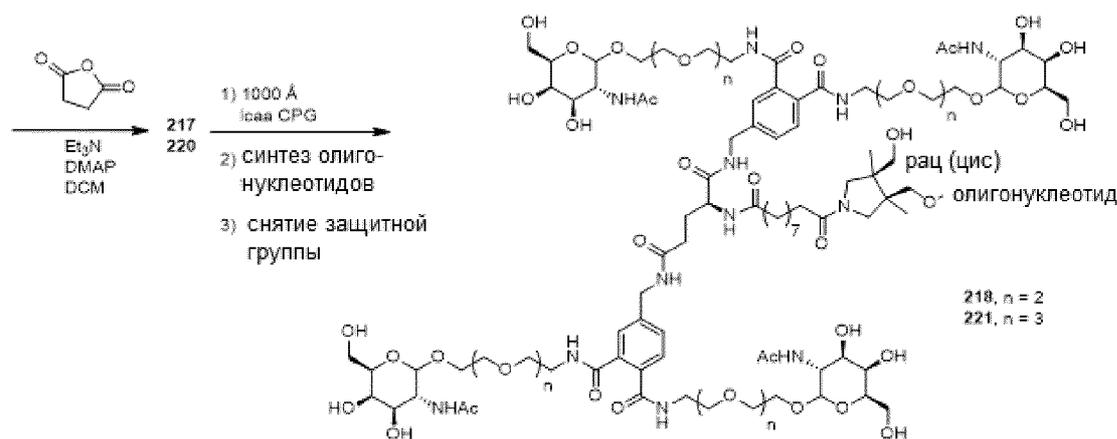


Схема 44.





Стадия 1. Получение соединения 111

Соединение **111** получали из 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фталевой кислоты (1,13 г, 3,84 ммоль) и **88** (5 г, 8,44 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **89**. Выход: 2,21 г, 49%.

Стадия 2. Получение соединения 112

Раствор **111** (2,21 г, 1,87 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) медленно обрабатывали с помощью TFA (5 мл). После перемешивания (2 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **112** (1,08 г, 47%) в виде бесцветной пены. R_f 0,1 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Стадия 3. Получение соединения 113

Соединение **113** получали из соединения **112** (1,08 г, 0,88 ммоль) и (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (112 мг, 0,39 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **91**. Выход: 600 мг, 62%.

Стадия 4. Получение соединения 114

Соединение **114** получали из соединения **113** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **92**.

Стадия 5. Получение соединения 115

Соединение **115** получали из 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фталевой кислоты (3,94 г, 13,3 ммоль) и **9** (18,2 г, 29,4 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **93**. Выход: 9,02 г, 53%.

Стадия 6. Получение соединения 116

Соединение **116** получали из соединения **115** (8 г, 6,3 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **112**. Выход: 3,23 г, 39%.

Стадия 7. Получение соединения 117

Соединение **117** получали из соединения **116** (3,23 г, 2,45 ммоль) и (2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)-D-глутаминовой кислоты (192 мг, 1,1 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **95**. Выход: 2,22 г, 34%.

Стадия 8. Получение соединения 118

Соединение **118** получали из соединения **117** (2,22 г, 0,84 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **96**. Выход: 2,02 г, 91%.

Стадия 9. Получение конъюгатов **218** и **221**

Конъюгаты **218** и **221** получали из соединений **128** и **114** или **118** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 20а. Синтез конъюгатов **218а** и **221а**

Схема 43а.

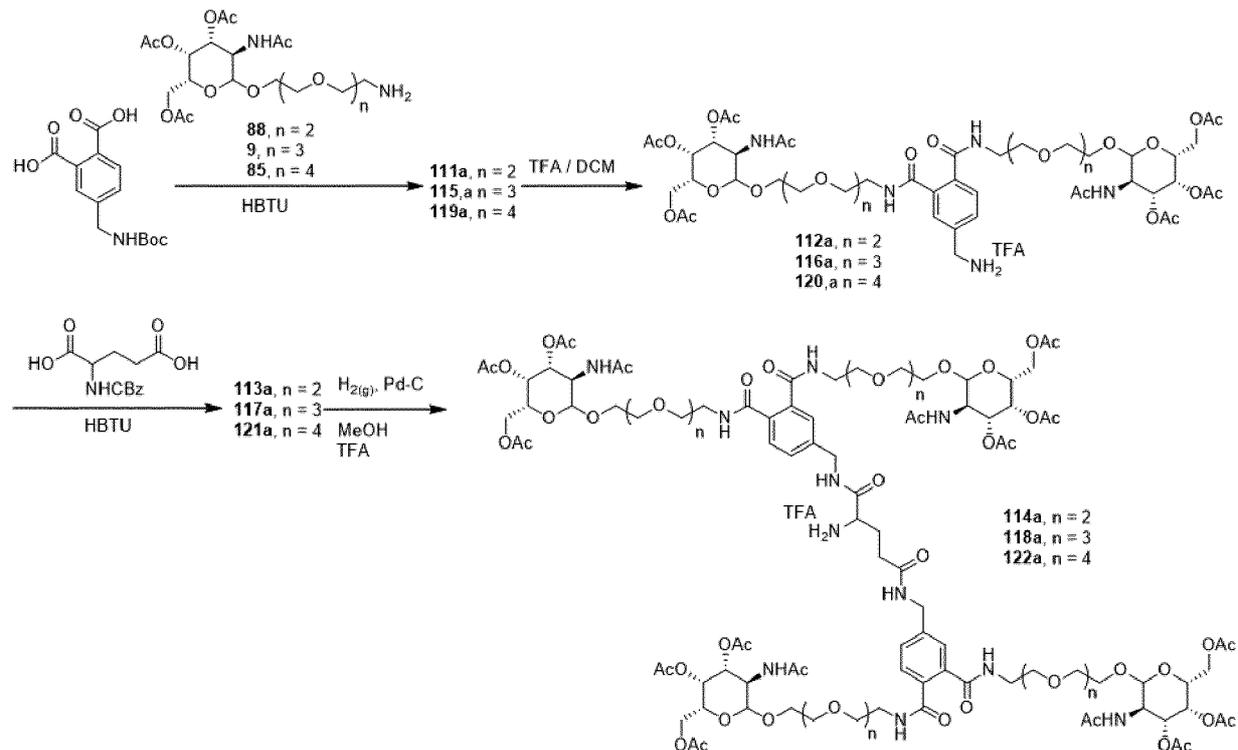
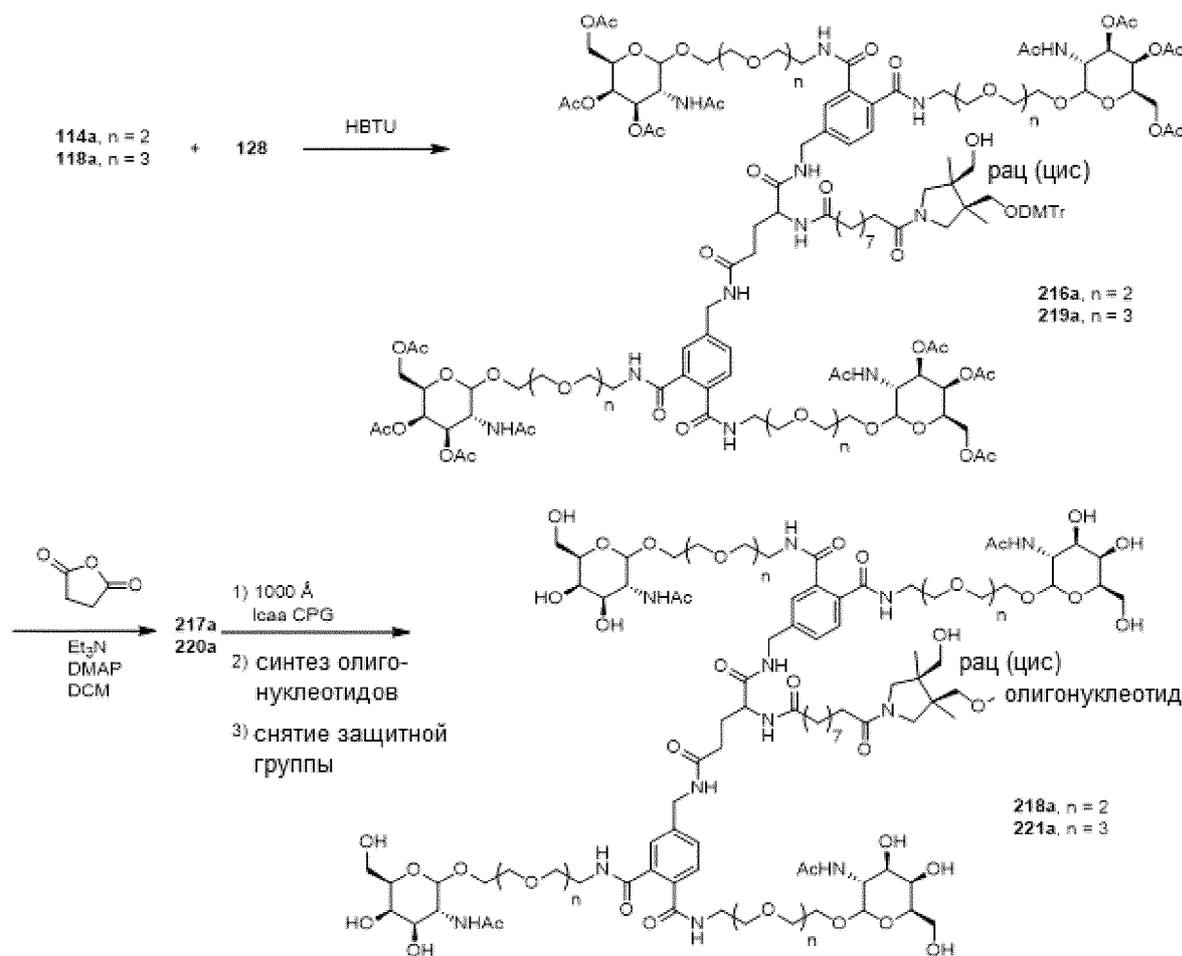


Схема 44а.



Стадия 1. Получение соединения 111a

Соединение **111a** получали из 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фталевой кислоты (1,13 г, 3,84 ммоль) и **88** (5 г, 8,44 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **89**. Выход: 2,21 г, 49%.

Стадия 2. Получение соединения 112a

Раствор **111a** (2,21 г, 1,87 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) медленно обрабатывали с помощью TFA (5 мл). После перемешивания (2 ч.) смесь концентрировали и подвергали хроматографии с получением **112a** (1,08 г, 47%) в виде бесцветной пены. R_f 0,1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂).

Стадия 3. Получение соединения 113a

Соединение **113a** получали из соединения **112a** (1,08 г, 0,88 ммоль) и (2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)-D-глутаминовой кислоты (112 мг, 0,39 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **91**. Выход: 600 мг, 62%.

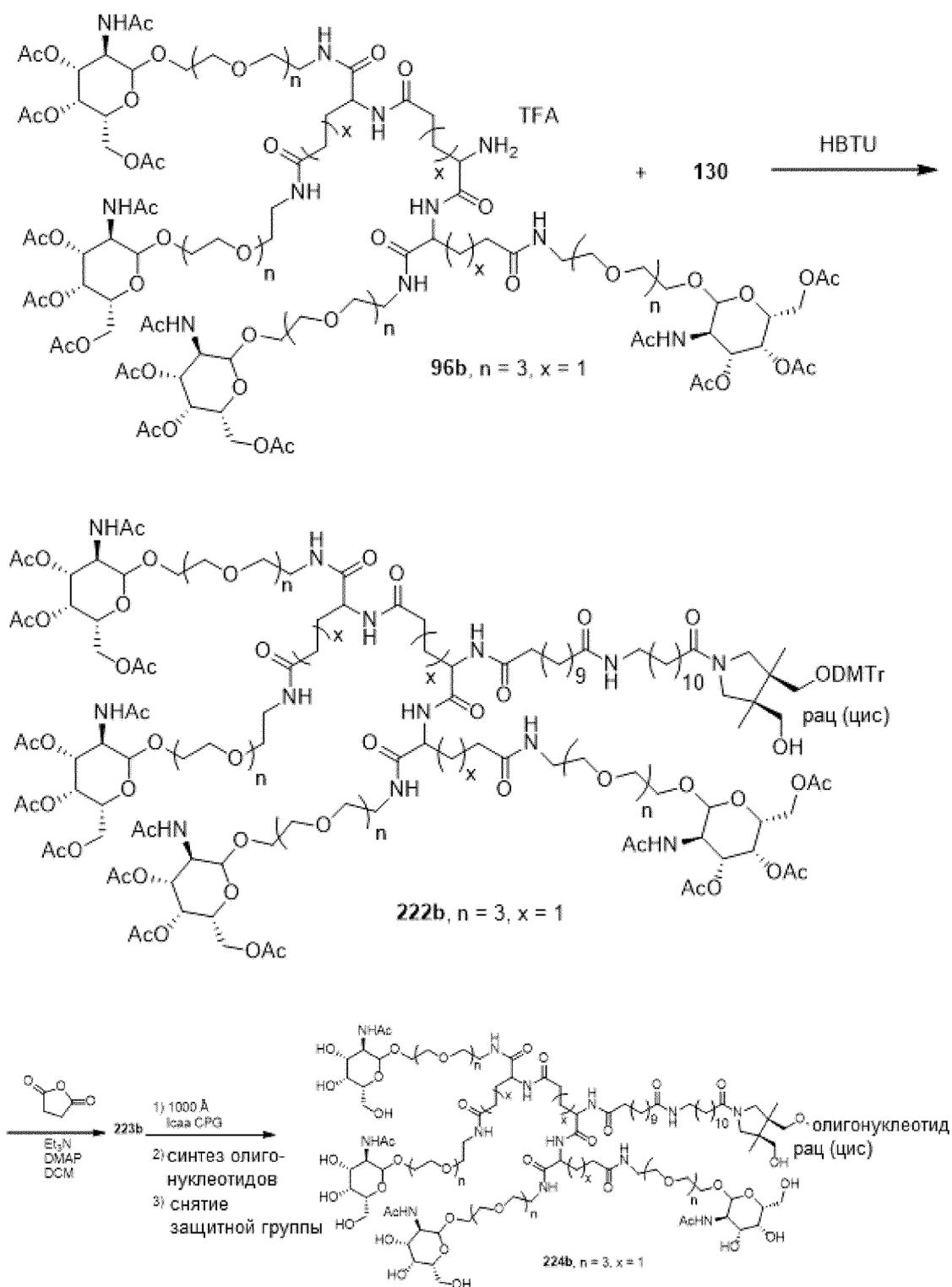
Стадия 4. Получение соединения 114a

Соединение **114a** получали из соединения **113a** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **92**.

Стадия 5. Получение соединения 115a

Пример 21а. Синтез конъюгата 224b

Схема 45а.



Стадия 1. Получение соединения 224b

Конъюгат **224b** получали из соединений **96b** и **130** с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример. 22 Синтез конъюгата 231

Схема 46

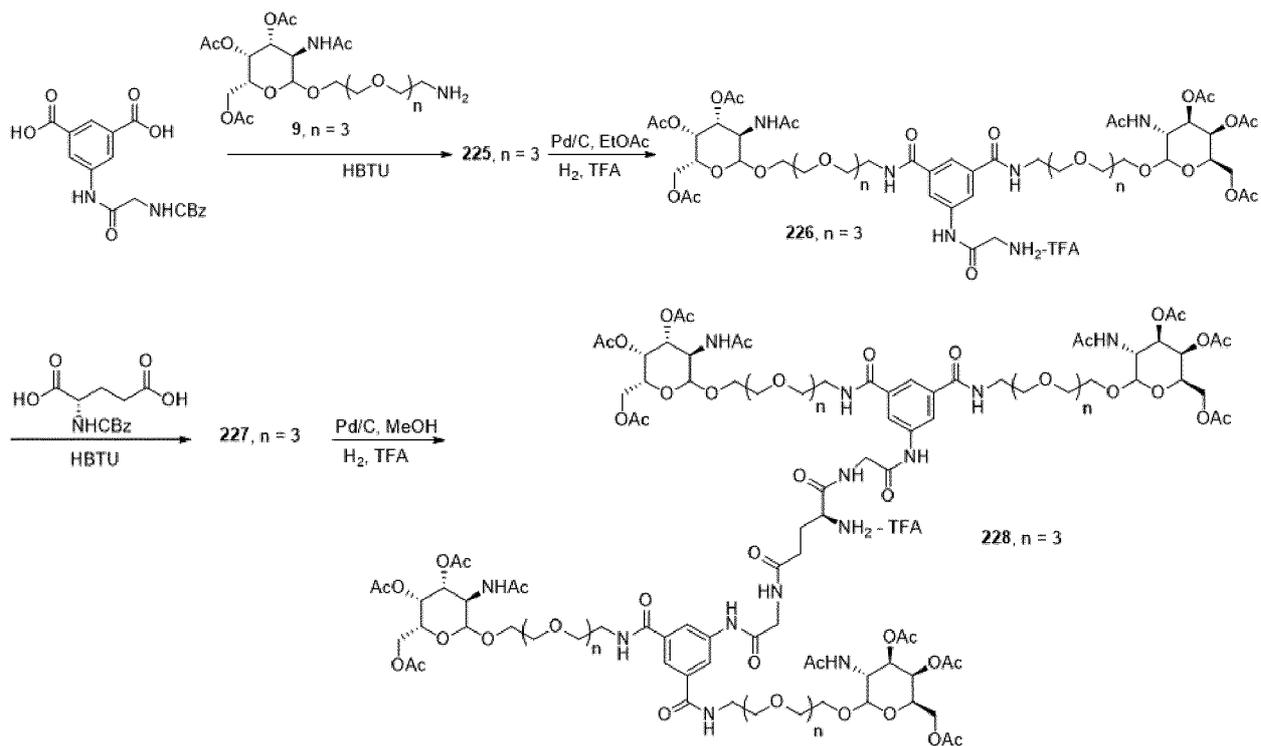
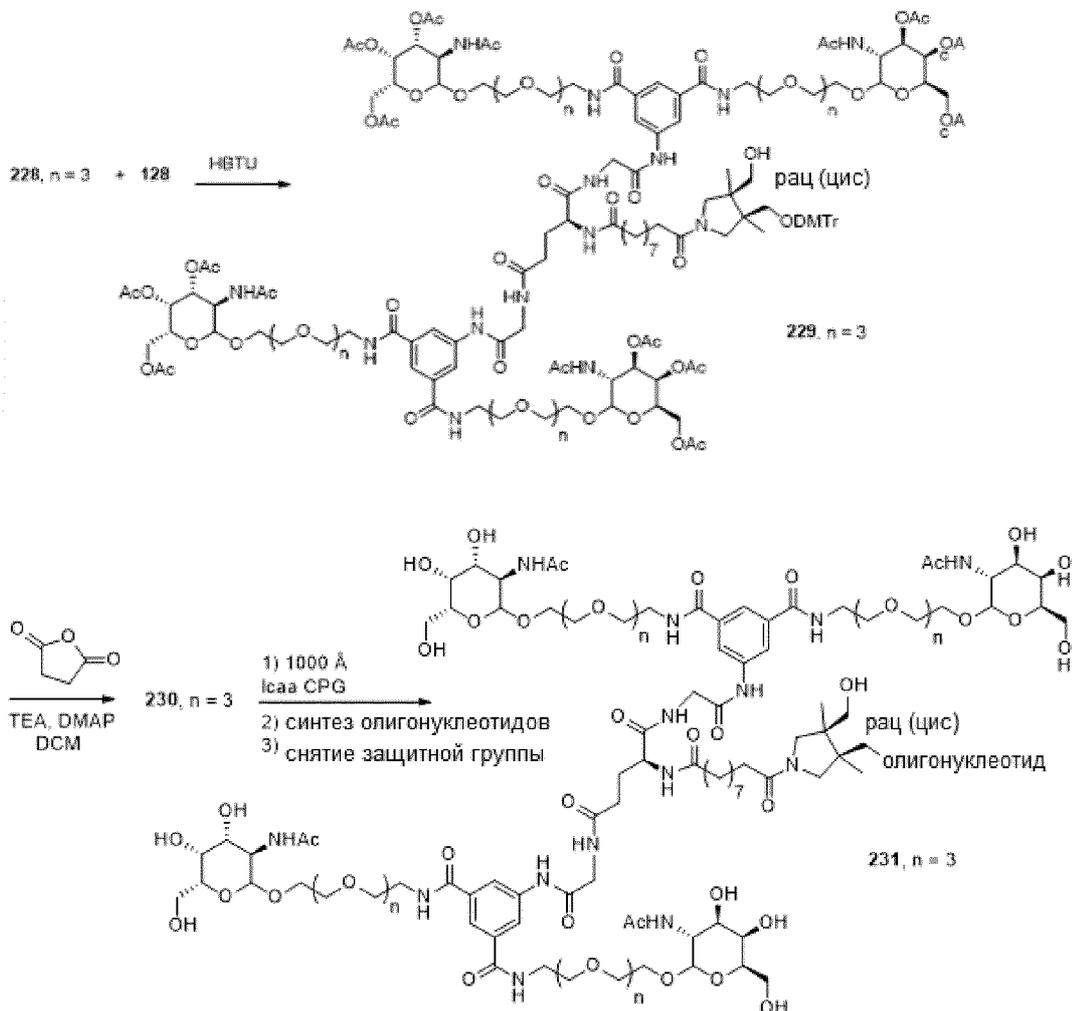


Схема 47



Стадия 1. Получение соединения 225

Соединение **225** получали из 5-(2-аминоацетида)изофталевой кислоты **106** (560 мг, 1,5 ммоль) и **9** (2,24 г, 3,6 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для **89**. Выход 1,6 г, 80%.

Стадия 2. Получение соединения 226

Соединение **226** получали таким же образом, как **14**. Выход 1,22 г, 78%.

Стадия 3. Получение соединения 227

Соединение **227** получали таким же образом, как **89**, из Z-глутаминовой кислоты (108 мг, 0,38 ммоль) и **226** (1,22 г, 0,92 ммоль). Выход 471 мг, 45%.

Стадия 4. Получение соединения 228

Соединение **228** получали таким же образом, как **14**. Выход 460 мг, колич.

Стадия 5. Получение соединения 229

Соединение **229** получали из **228** (460 мг, 0,17 ммоль) и **128** (125 мг, 0,19 ммоль) таким же способом, как **89**. Выход 365 мг, 66%.

Стадия 6. Получение соединения 231

Конъюгат **231** получали с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 22а. Синтез конъюгата 231а

Схема 46а

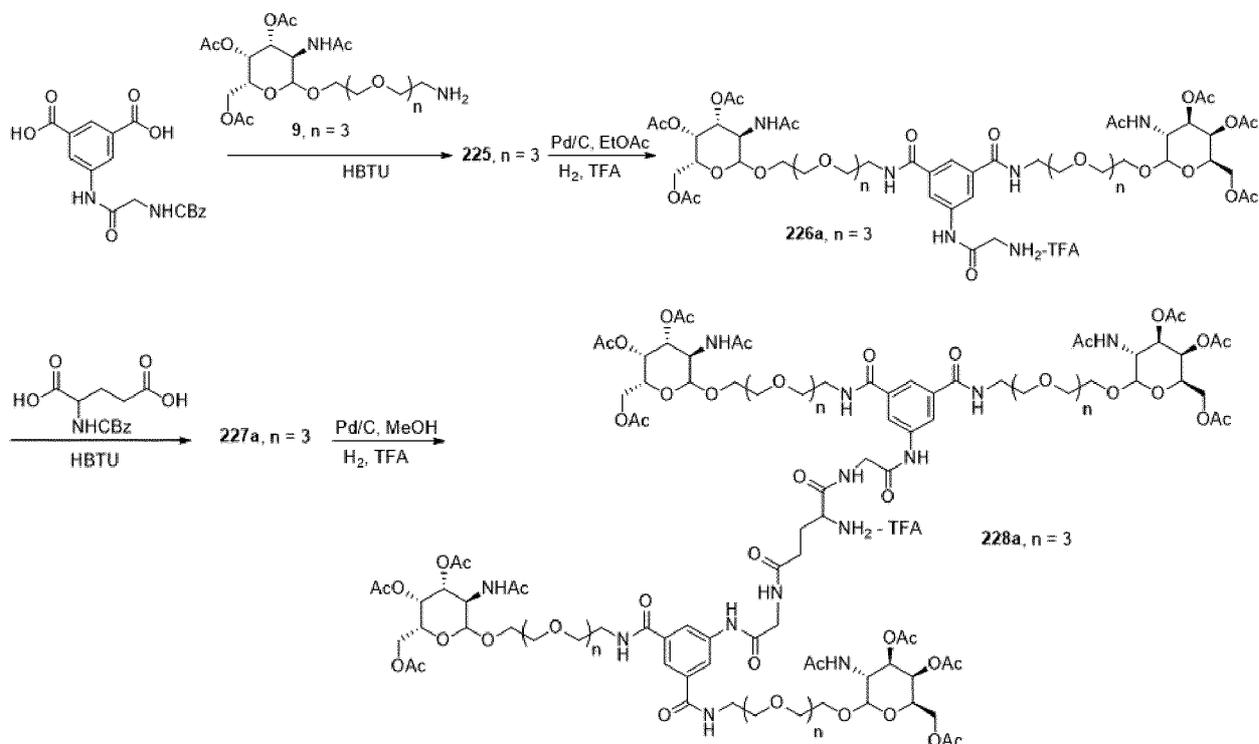
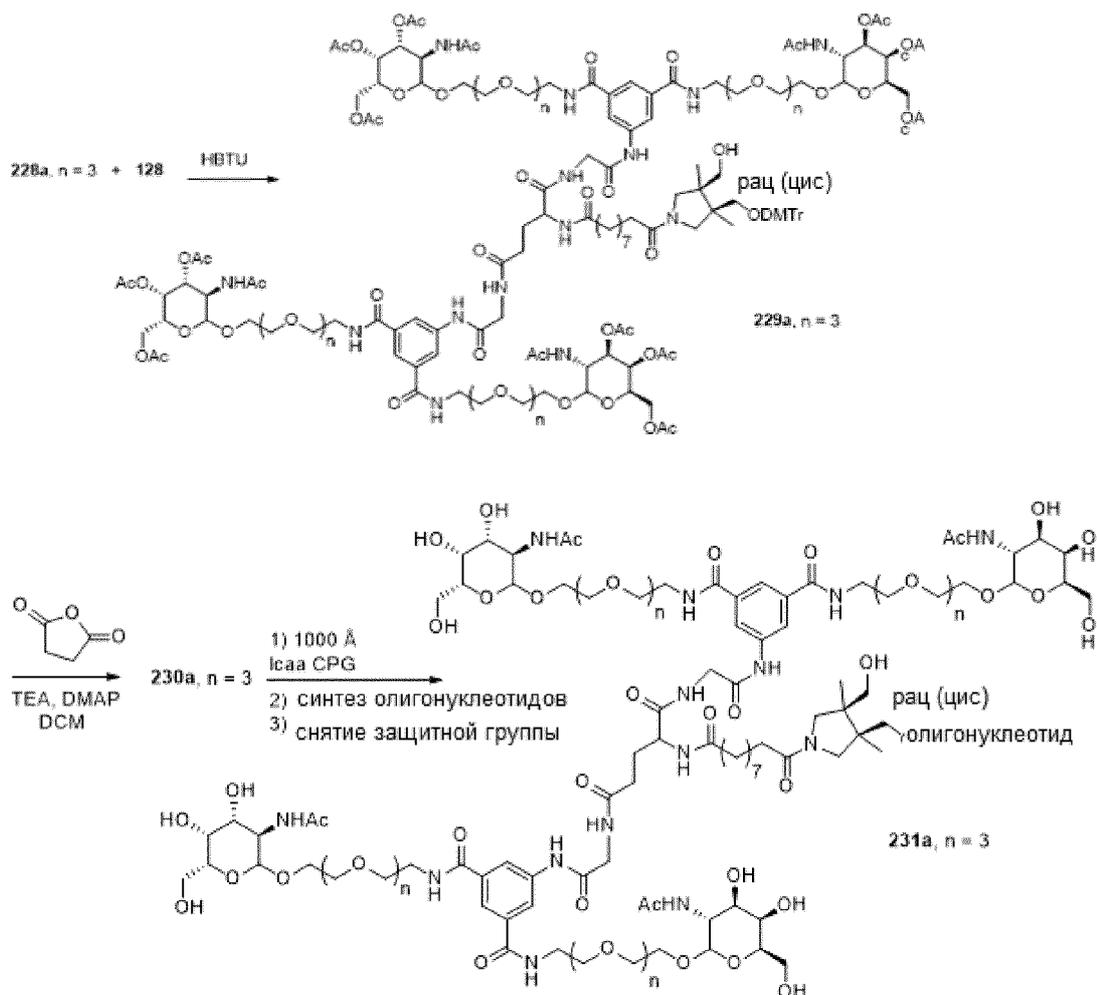


Схема 47а



Стадия 1. Получение соединения 225a

Соединение **225a** получали из 5-(2-аминоацетида)изофталевой кислоты **106** (560 мг, 1,5 ммоль) и **9** (2,24 г, 3,6 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для **89**. Выход 1,6 г, 80%.

Стадия 2. Получение соединения 226a

Соединение **226a** получали таким же способом, как **14**. Выход 1,22 г, 78%.

Стадия 3. Получение соединения 227a

Соединение **227a** получали таким же способом, как **89**, из Z-глутаминовой кислоты (108 мг, 0,38 ммоль) и **226a** (1,22 г, 0,92 ммоль). Выход 471 мг, 45%.

Стадия 4. Получение соединения 228a

Соединение **228a** получали таким же способом, как **14**. Выход 460 мг, колич.

Стадия 5. Получение соединения 229a

Соединение **229a** получали из **228a** (460 мг, 0,17 ммоль) и **128** (125 мг, 0,19 ммоль) таким же способом, как **89**. Выход 365 мг, 66%.

Стадия 6. Получение соединения 231a

Конъюгат **231a** получали с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 22b. Синтез конъюгата 231b

Схема 46b

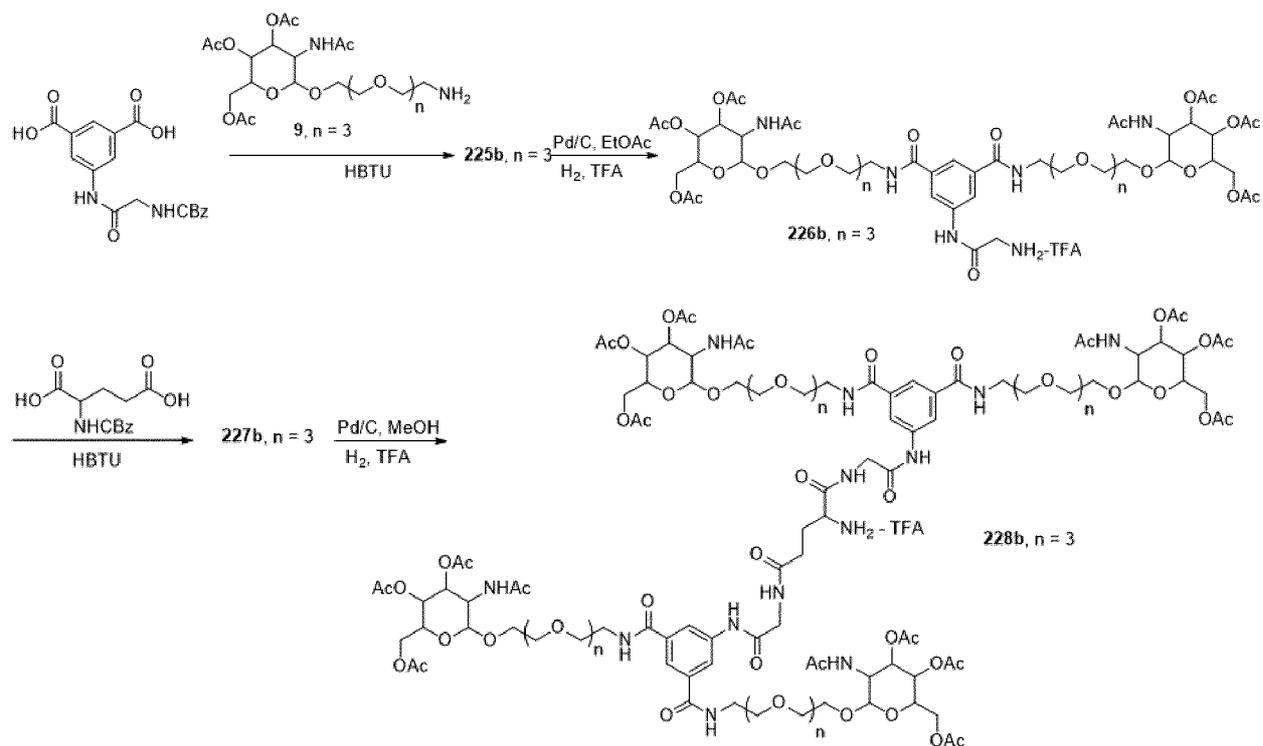
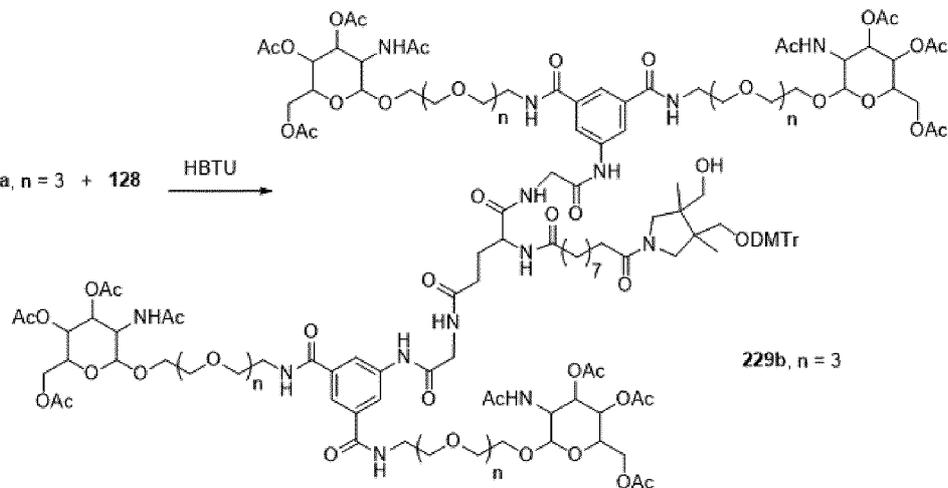
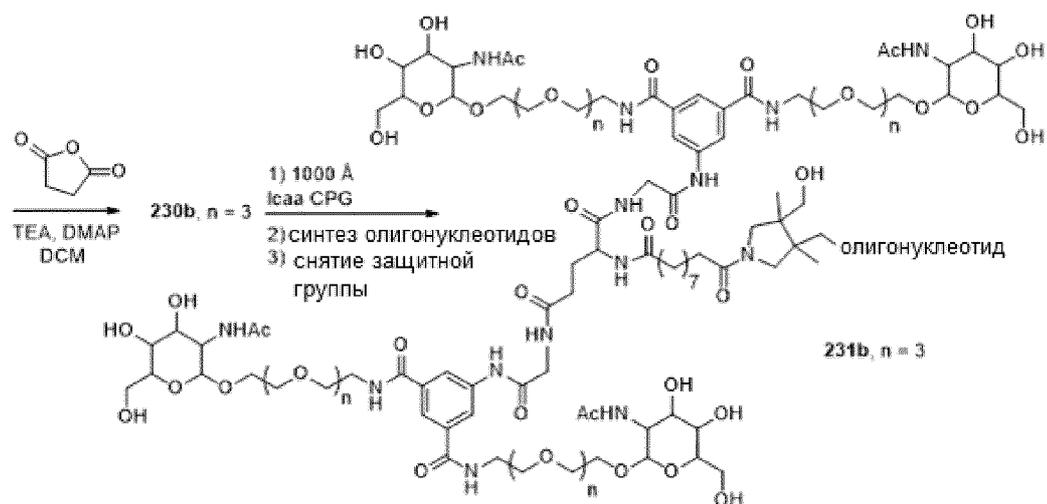


Схема 47b





Стадия 1. Получение соединения 225b

Соединение **225b** получали из 5-(2-аминоацетида)изофталевой кислоты **106** (560 мг, 1,5 ммоль) и **9** (2,24 г, 3,6 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для **89**. Выход 1,6 г, 80%.

Стадия 2. Получение соединения 226b

Соединение **226b** получали таким же способом, как **14**. Выход 1,22 г, 78%.

Стадия 3. Получение соединения 227b

Соединение **227b** получали таким же способом, как **89**, из Z-глутаминовой кислоты (108 мг, 0,38 ммоль) и **226b** (1,22 г, 0,92 ммоль). Выход 471 мг, 45%.

Стадия 4. Получение соединения 228b

Соединение **228b** получали таким же способом, как **14**. Выход 460 мг, колич.

Стадия 5. Получение соединения 229b

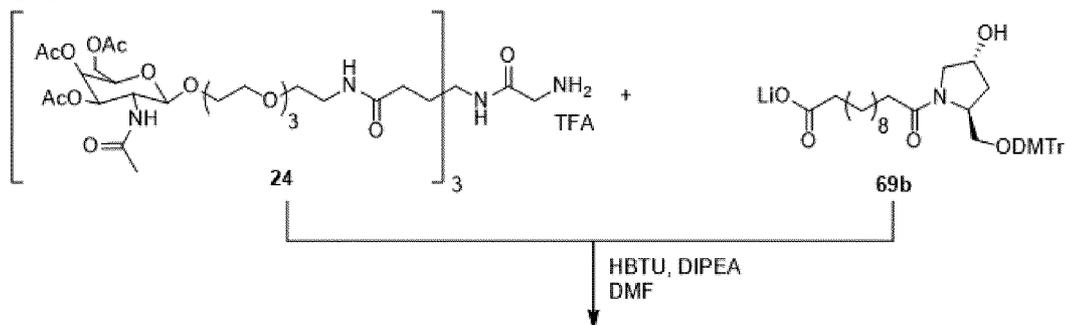
Соединение **229b** получали из **228b** (460 мг, 0,17 ммоль) и **128** (125 мг, 0,19 ммоль) таким же способом, как и **89**. Выход 365 мг, 66%.

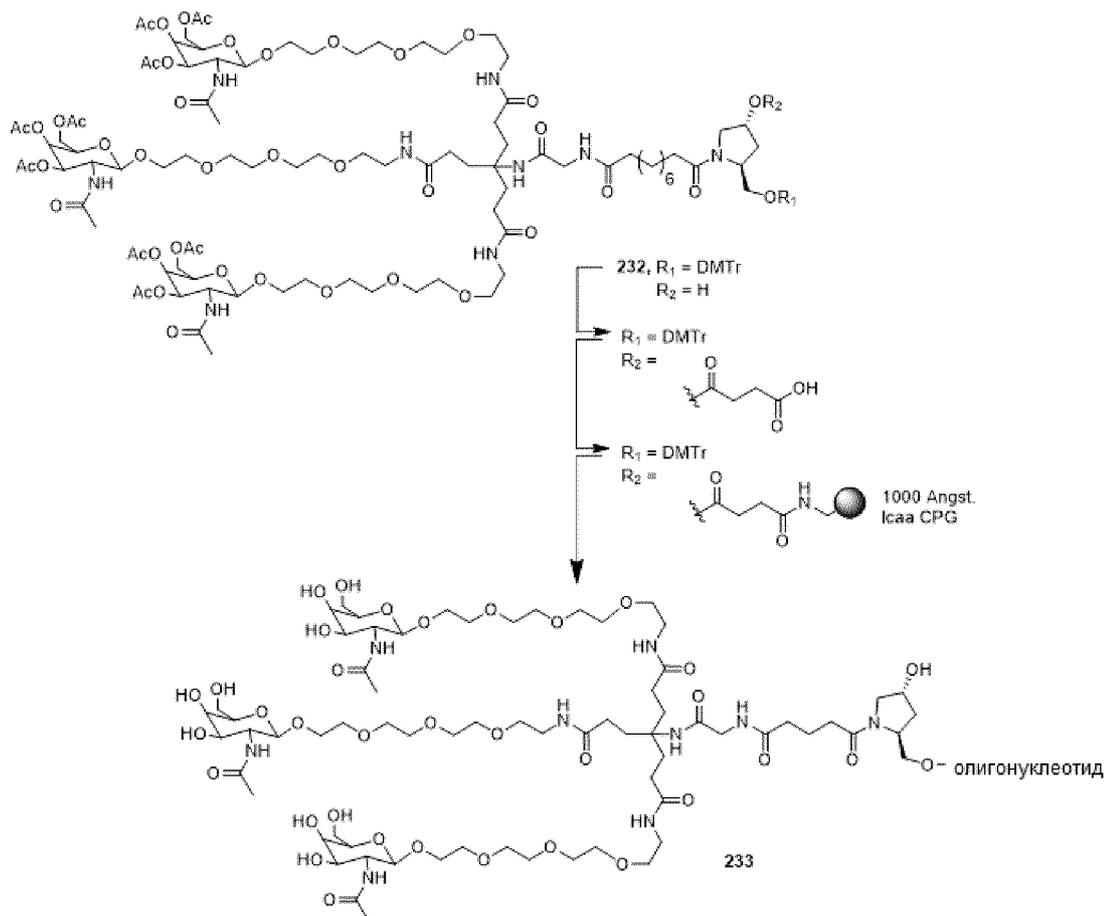
Стадия 6. Получение соединения 231b

Конъюгат **231b** получали с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **1**.

Пример 23. Синтез конъюгата 233

Схема 48





Стадия 1. Получение соединения 232

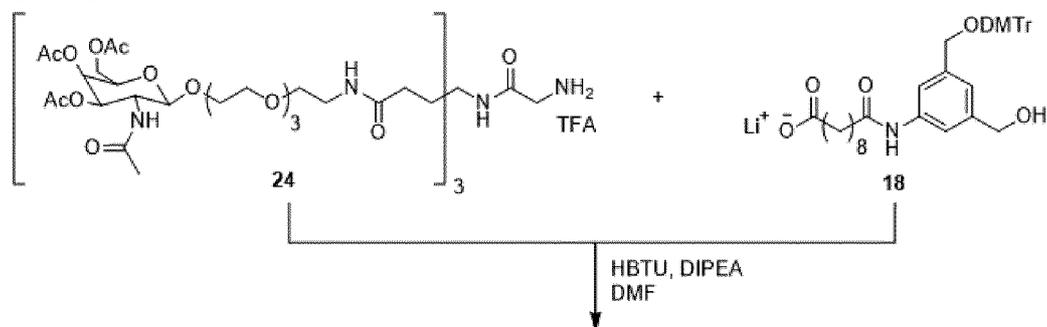
Соединение **232** получали из соединения **24** (650 мг, 0,33 ммоль) и соединения **69b** (175 мг, 0,33 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **19**. Выход: 380 мг, 47%.

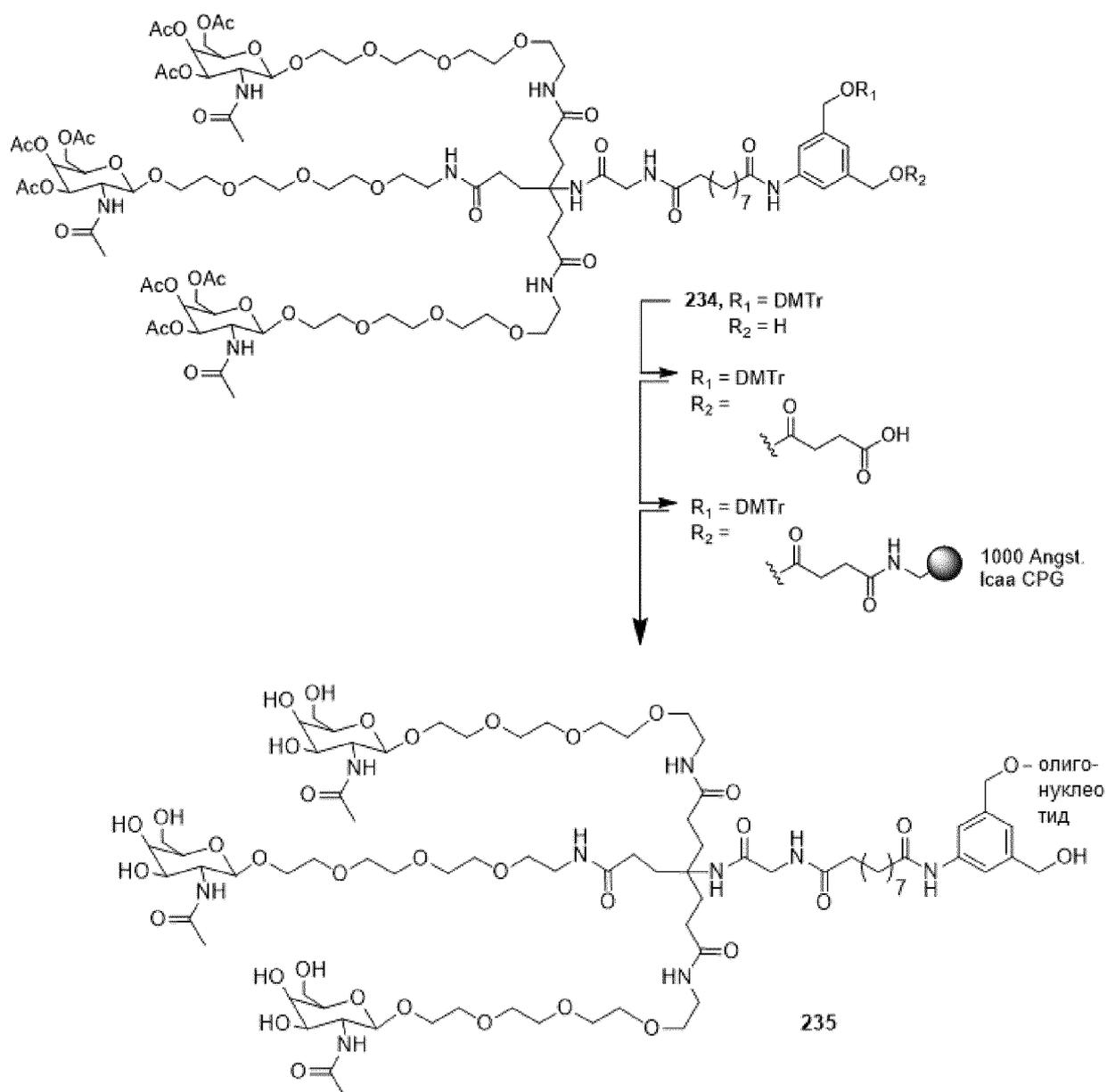
Стадия 2. Получение соединения 233

Соединение **233** получали из соединения **232** с использованием процедур, идентичных процедурам, используемым для соединения **1**.

Пример 24. Синтез конъюгата 235

Схема 49





Стадия 1. Получение соединения 234

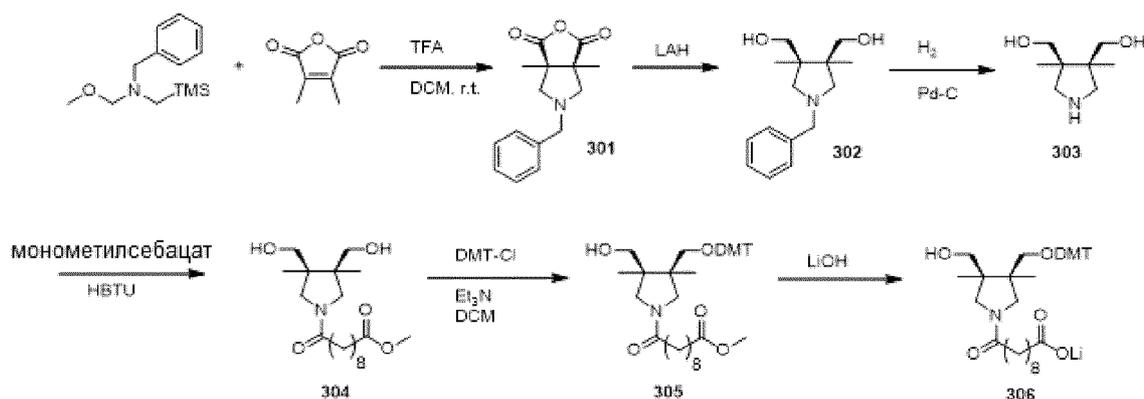
Соединение **234** получали из соединения **24** (1,1 г, 0,55 ммоль) и соединения **18** (175 мг, 0,33 ммоль) с использованием процедуры, идентичной процедуре, используемой для соединения **19**. Выход: 685 мг, 51%.

Стадия 2. Получение соединения 235

Соединение **235** получали из соединения **234** с использованием процедур, идентичных процедурам, используемым для соединения **1**.

Пример 25 Синтез конъюгата 320

Схема 50. Получение активированного линкера



Стадия 1. Получение рацемического (цис)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-диона 301

В охлажденный раствор (0°C) 3,4-диметилфуран-2,5-диона (3 г, 24 ммоль) и N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (7 г, 29,8 ммоль) в дихлорметане (75 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (75 мкл). Перемешивали в течение ночи, обеспечивая медленное нагревание раствора до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в этилацетате (100 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (2×100 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле (градиент: от 20% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата) получали (3аR,6аS)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-дион в виде желтого масла (3,5 г, 56%).

Стадия 2. Получение рацемического (цис)-(1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 302

В охлажденный (0°C) раствор (3аR,6аS)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-диона (3,5 г, 13,4 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (50 мл) добавляли медленно гранулы алюмогидрида лития (1,5 г, 40 ммоль) тремя порциями. Раствор перемешивали в течение ночи с нагреванием до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и очень медленно гасили с помощью 1,5 мл 5 М NaOH, затем с помощью 1,5 мл воды. Перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли сульфат магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (2,7 г).

Стадия 3. Получение рацемического (цис) (3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 303

В раствор ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола (10 г, 40 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле во влажном состоянии (1 г). Раствор перемешивали энергично в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения раствор фильтровали через целит и концентрировали досуха с

получением ((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (5,5 г, 86%).

Стадия 4. Получение рацемического (цис) метил-10-(3,4-бис(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoата 304

Раствор **3** (1,3 г, 8,2 ммоль) и монометилсебацата (1,8 г, 8,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (3,41 г, 9,02 ммоль) и основания Хунига (5,71 мл, 32,8 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь промывали с помощью NaHCO_3 (насыщ. водн.), воды и солевого раствора, затем сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 20%) с получением **4** (1,8 г, 61%).

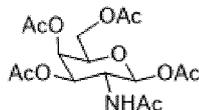
Стадия 5. Получение рацемического (цис)-метил-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoата 305

Раствор **304** (1,8 г, 5,0 ммоль) и 4,4'-диметокситритилхлорида (1,7 г, 5,0 ммоль) в пиридине (180 мл) перемешивали в течение ночи. Затем пиридин удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 10%) с получением **5** (1,4 г, 42%) в виде желтого масла.

Стадия 6. Получение рацемического (цис)-литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoата 306

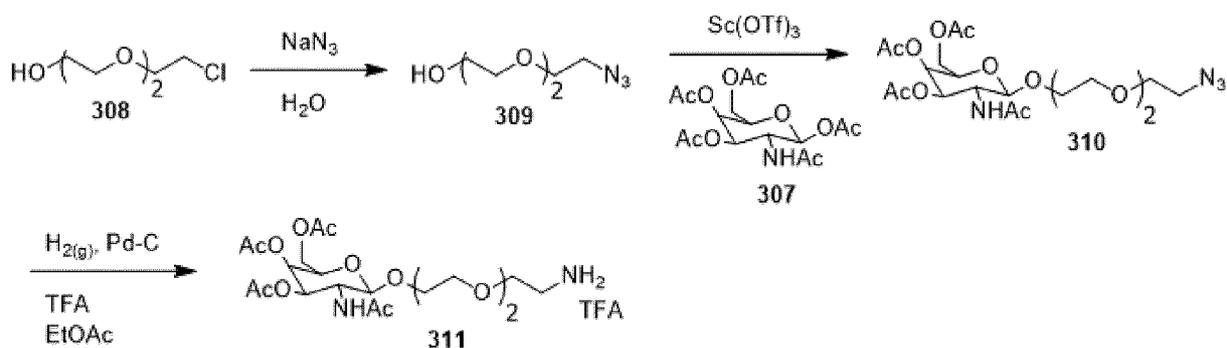
В раствор соединения **305** (3,0 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл) добавляли гидроксид лития (121 мг, 5,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем концентрировали для удаления ТГФ. Оставшийся водный раствор лиофилизировали в течение ночи с получением бледно-розового твердого вещества (2,9 г, количественно). Соединение **306** получали в виде смеси двух *цис*-диастереомеров.

Схема 51. Синтез перацетилированного галактозамина 307



D-гидрохлорид галактозамина (250 г, 1,16 моль) в пиридине (1,5 л) обрабатывали с помощью ангидрида уксусной кислоты (1,25 л, 13,2 моль) в течение 45 минут. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделяли на три части объемом 1 л. Каждую часть объемом 1 л выливали в 3 л ледяной воды и перемешивали в течение одного часа. После перемешивания твердые вещества отфильтровали, объединяли, замораживали над жидким азотом и затем лиофилизировали в течение пяти дней с получением перацетилированного галактозамина **7** (369,4 г, 82%) в виде белого твердого вещества. R_f (0,58, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Схема 52. Синтез мономера GalNAc



Стадия 1. Получение соединения 309

Раствор 2-[2-(2-хлорэтокси)]этанола **308** (100 г, 593 ммоль) в воде (1 л) обрабатывали с помощью NaN_3 (77 г, 1,19 моль) и нагревали (90°C). После перемешивания (72 часа) раствор охлаждали (к. т.) и экстрагировали (4х) с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и использовали без дополнительной обработки. Соединение **9** (88,9 г, 86%) получали в виде бледно-желтого масла.

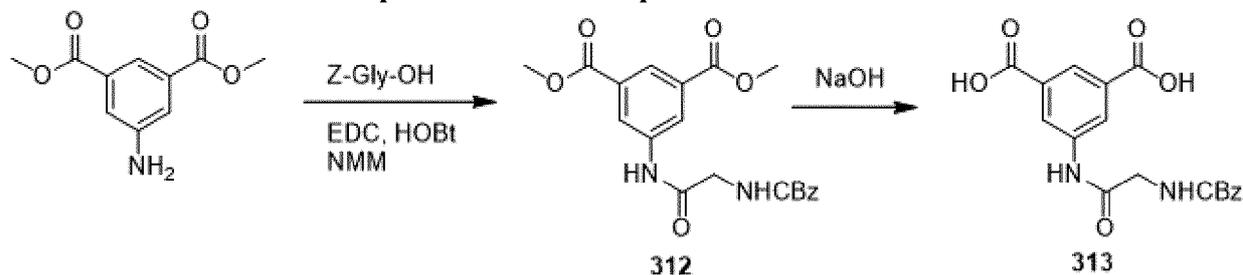
Стадия 2. Получение соединения 310

Раствор **7** (2,76 г, 7,1 ммоль) и **309** (1,37 г, 7,8 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) обрабатывали с помощью $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (174 мг, 0,36 ммоль) и нагревали (85°C). После перемешивания (2 часа) смесь охлаждали (к. т.) и гасили добавлением TEA (4 мл) и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **310** (3,03 г, 85%) в виде бледно-желтой пены.

Стадия 3. Получение соединения 311

Раствор **310** (3,02 г, 5,99 ммоль) и Pd/C (300 мг, 10% Pd загрузка - мокрое основание) в EtOAc (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (576 мкл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью водорода (45 мин.), затем продували с помощью азота (10 мин.), затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и затем подвергали хроматографии с получением **311** (2,67 г, 75%) в виде коричневой пены.

Схема 53. Синтез ароматического ядра



Стадия 1. Получение диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1 λ^2 -этил)амино)ацетида)-изофталата **312**

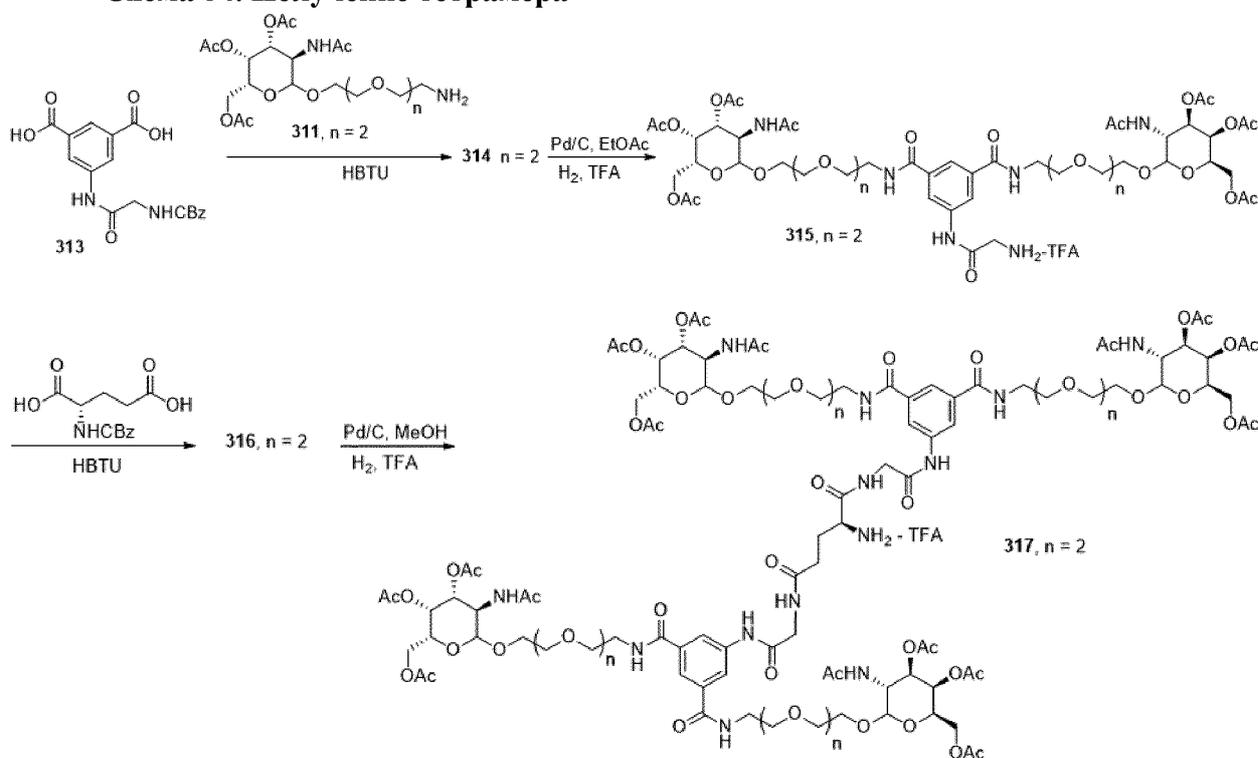
Раствор диметил-5-аминоизофталата (5 г, 24 ммоль), $Z\text{-Gly-OH}$ (5 г, 24 ммоль), EDC (5 г, 26,3 ммоль), HOBT (3,6 г, 26,3 ммоль), NMM (2,9 мл, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали с помощью каждой 1

М НСl (2×100 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1×100 мл) и солевого раствора (2×100 мл). Сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)-ацетамидо)изофталата в виде бесцветного масла (7,2 г, 79%).

Стадия 2. Получение 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталевой кислоты **313**

В раствор метил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)изофталата (7,2 г) в метаноле (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли 1 М NaOH (25 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали для удаления ТГФ и MeOH. Оставшийся водный раствор разбавляли водой (75 мл), охлаждали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 с помощью 6 М НСl. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (3×100 мл). Твердое вещество лиофилизировали с получением 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетамидо)-изофталевой кислоты (6,9 г, количественно).

Схема 54. Получение тетрамера



Стадия 1. Получение соединения **314**

Раствор **313** (2,09 г, 5,6 ммоль) и **311** (8,34 г, 14,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) обрабатывали с помощью HBTU (6,4 г, 16,9 ммоль) и основания Хунига (7,35 мл, 42,2 ммоль). После перемешивания (в течение ночи) реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (насыщ. водн.), затем промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент 1-12% CH₃OH-CH₂Cl₂) с получением **6** (3,97 г, 55%) в виде бледно-желтой пены.

Стадия 2. Получение соединения **315**

Соединение **314** (3,92 г, 3,07 ммоль), Pd/C (400 мг, 10% загрузка - мокрое основание) и трифторуксусную кислоту (308 мкл, 4 ммоль) продували с помощью H₂.

После перемешивания в атмосфере N_2 (в течение ночи) смесь продували с помощью N_2 (15-20 мин.), затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **7** (3,36 г, 86%) в виде бело-кремовой пены.

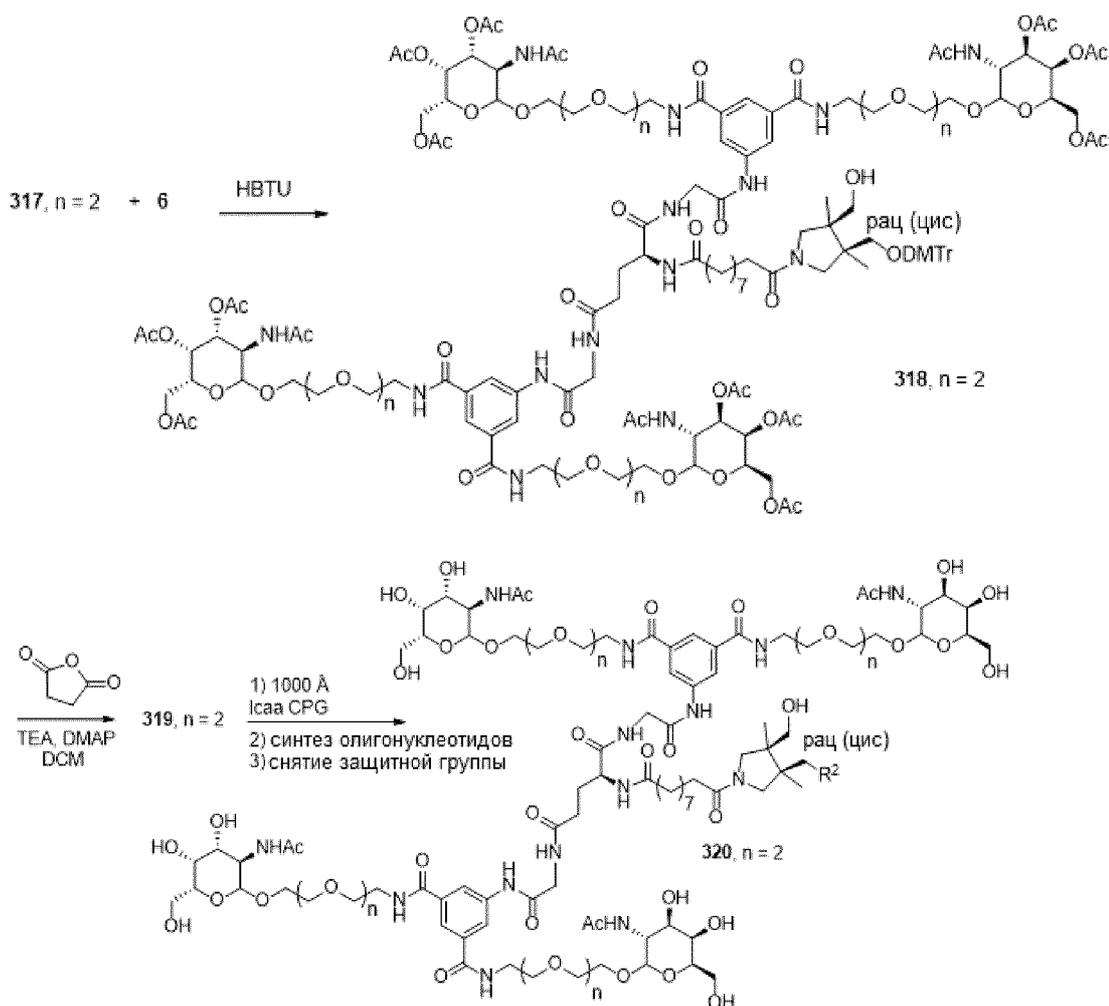
Стадия 3. Получение соединения **316**

Соединение **316** получали таким же образом как **314**, из *Z*-глутаминовой кислоты (306 мг, 1,09 ммоль) и **315** (3,3 г, 2,6 ммоль). Выход 1,66 г, 60%.

Стадия 4. Получение соединения **317**

Соединение **317** получали таким же образом, как **315**. Выход 1,65 г, колич.

Схема 55. Получение полного конъюгата



Стадия 1. Получение соединения **318**

Раствор **317** (1,91 г, 0,75 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) сначала обрабатывали основанием Хунига (392 мкл, 2,25 ммоль), затем с помощью **6** (смесь двух *цис*-диастереомеров, 509 мг, 0,79 ммоль), затем с помощью HBTU (356 мг, 0,94 ммоль). После перемешивания (в течение ночи) раствор выливали в $NaHCO_3$ (насыщ. водн.), затем промывали водой и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **318** (1,19 г, 52%) в виде белой пены.

Стадия 2. Получение соединения 319

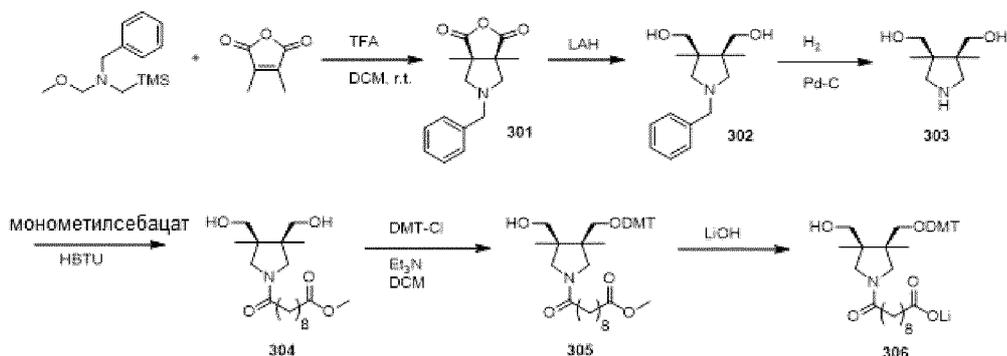
Раствор **318** (1,19 г, 0,39 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (100 мл) обрабатывали с помощью ТЕА (542 мкл, 3,9 ммоль), DMAP (238 мг, 1,95 ммоль) и ангидрида янтарной кислоты (195 мг, 1,95 ммоль) и нагревали (85°C). После перемешивания (2,5 часа) из раствора удаляли тепло и обрабатывали с помощью CH₃OH (10 мл) и обеспечивали перемешивание (1 час). После перемешивания смесь выливали в NaHCO₃ (насыщ. водн.), затем промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток использовали без дополнительной обработки. Выход=1,4 г, колич.

Стадия 3. Получение конъюгата 320

Сукцинат **319** загружали на CPG (контрольное пористое стекло) с LCAA (длинноцепочечным аминоалкилом) длиной 1000 Å с использованием стандартных химических методов сочетания амидов. Раствор диизопропилкарбодиимида (52,6 мкмоль), N-гидроксисукцинимида (0,3 мг, 2,6 мкмоль) и пиридина (10 мкл) в безводном ацетонитриле (0,3 мл) добавляли в **319** (20,6 мг, 8 мкмоль) в безводном дихлорметане (0,2 мл). Эту смесь добавляли в CPG с LCAA (183 мг). Суспензию аккуратно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После исчезновения **319** (ВЭЖХ) реакционную смесь фильтровали и CPG промывали 1 мл каждого из дихлорметана, ацетонитрила, раствора 5% ангидрида уксусной кислоты/5% N-метилимидазола/5% пиридина в ТГФ, затем ТГФ, ацетонитриле и дихлорметане. Затем CPG сушили в течение ночи в глубоком вакууме. Нагрузка была определена стандартным анализом DMTг в УФ/видимом диапазоне (504 нм) и составила 19 мкмоль/г. Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **320** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 26 . Синтез конъюгата 520

Схема 56. Получение активированного линкера



Стадия 1. Получение рацемического (цис)-5-бензил-3а,6а-диметилтетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-1,3(3аН)-диона 301

В охлажденный раствор (0°C) 3,4-диметилфуран-2,5-диона (3 г, 24 ммоль) и N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (7 г, 29,8 ммоль) в дихлорметане (75 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (75 мкл). Перемешивали в течение

ночи, обеспечивая медленное нагревание раствора до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в этилацетате (100 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (2×100 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле (градиент: от 20% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата) получали (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фууро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-дион в виде желтого масла (3,5 г, 56%).

Стадия 2. Получение рацемического (цис)-(1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 302

В охлажденный (0°C) раствор (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фууро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-диона (3,5 г, 13,4 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (50 мл) добавляли медленно гранулы алюмогидрида лития (1,5 г, 40 ммоль) тремя порциями. Раствор перемешивали в течение ночи с нагреванием до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и очень медленно гасили с помощью 1,5 мл 5 М NaOH, затем с помощью 1,5 мл воды. Перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли сульфат магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (2,7 г).

Стадия 3. Получение рацемического (цис) (3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 303

В раствор ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола (10 г, 40 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле во влажном состоянии (1 г). Раствор перемешивали энергично в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения раствор фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением ((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (5,5 г, 86%).

Стадия 4. Получение рацемического (цис) метил-10-(3,4-бис(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 304

Раствор **3** (1,3 г, 8,2 ммоль) и монометилсебацата (1,8 г, 8,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) обрабатывали с помощью НВТУ (3,41 г, 9,02 ммоль) и основания Хунига (5,71 мл, 32,8 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), воды и солевого раствора, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% CH₃OH-CH₂Cl₂ до 20%) с получением **4** (1,8 г, 61%).

Стадия 5. Получение рацемического (цис)-метил-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)-метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 305

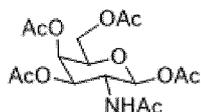
Раствор **304** (1,8 г, 5,0 ммоль) и 4,4'-диметокситритилхлорида (1,7 г, 5,0 ммоль) в пиридине (180 мл) перемешивали в течение ночи. Затем пиридин удаляли при

пониженном давлении и неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 10%) с получением **5** (1,4 г, 42%) в виде желтого масла.

Стадия 6. Получение рацемического (цис)-литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)-(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата **306**

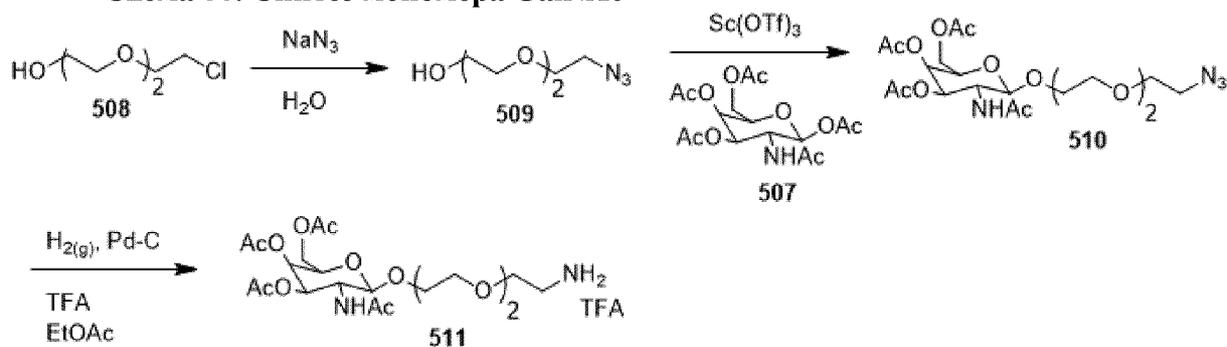
В раствор соединения **305** (3,0 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл) добавляли гидроксид лития (121 мг, 5,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем концентрировали для удаления ТГФ. Оставшийся водный раствор лиофилизировали в течение ночи с получением бледно-розового твердого вещества (2,9 г, количественно). Соединение **306** получали в виде смеси двух *цис*-диастереомеров.

Схема 57. Синтез перацетилированного галактозамина **507**



Гидрохлорид галактозамина (250 г, 1,16 моль) в пиридине (1,5 л) обрабатывали с помощью ангидрида уксусной кислоты (1,25 л, 13,2 моль) в течение 45 минут. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделяли на три части объемом 1 л. Каждую часть объемом 1 л выливали в ледяную воду объемом 3 л и перемешивали в течение одного часа. После перемешивания твердые вещества отфильтровывали, объединяли, замораживали над жидким азотом и затем лиофилизировали в течение пяти дней с получением перацетилированного галактозамина **507** (369,4 г, 82%) в виде белого твердого вещества. R_f (0,58, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Схема 58. Синтез мономера GalNAc



Стадия 1. Получение соединения **509**

Раствор 2-[2-(2-хлорэтокси)]этанола **508** (100 г, 593 ммоль) в воде (1 л) обрабатывали с помощью NaN_3 (77 г, 1,19 моль) и нагревали (90°C). После перемешивания (72 часа) раствор охлаждали (к. т.) и экстрагировали (4x) с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и использовали без дополнительной обработки. Соединение **509** (88,9 г, 86%) получали в виде бледно-желтого масла.

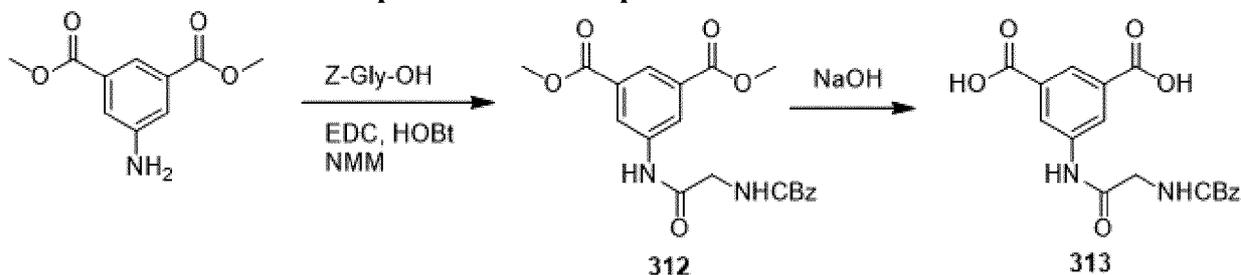
Стадия 2. Получение соединения **510**

Раствор **507** (2,76 г, 7,1 ммоль) и **509** (1,37 г, 7,8 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) обрабатывали с помощью Sc(OTf)₃ (174 мг, 0,36 ммоль) и нагревали (85°C). После перемешивания (2 часа) смесь охлаждали (к. т.) и гасили добавлением ТЕА (4 мл) и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **510** (3,03 г, 85%) в виде бледно-желтой пены.

Стадия 3. Получение соединения **511**

Раствор **510** (3,02 г, 5,99 ммоль) и Pd/C (300 мг, 10% Pd загрузка - мокрое основание) в EtOAc (30 мл) обрабатывали с помощью TFA (576 мкл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью водорода (45 мин.), затем продували с помощью азота (10 мин.), затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и затем подвергали хроматографии с получением **511** (2,67 г, 75%) в виде коричневой пены.

Схема 59. Синтез ароматической сердцевины



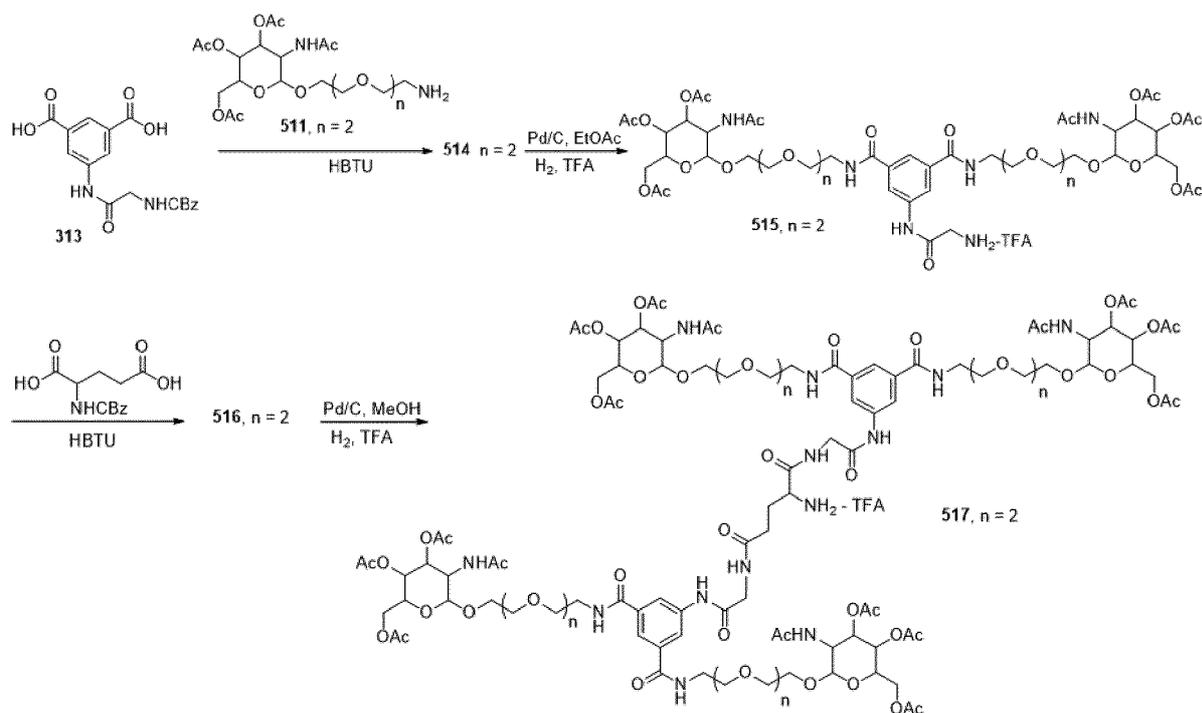
Стадия 1. Получение диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетиламино)-изофталата **312**

Раствор диметил-5-аминоизофталата (5 г, 24 ммоль), Z-Gly-OH (5 г, 24 ммоль), EDC (5 г, 26,3 ммоль), HOBT (3,6 г, 26,3 ммоль), NMM (2,9 мл, 26,3 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали с помощью каждой 1 М HCl (2×100 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (1×100 мл) и солевого раствора (2×100 мл). Сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением диметил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)-ацетиламино)изофталата в виде бесцветного масла (7,2 г, 79%).

Стадия 2. Получение 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетиламино)изофталевой кислоты **313**

В раствор метил-5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетиламино)изофталата (7,2 г) в метаноле (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли 1 М NaOH (25 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали для удаления ТГФ и MeOH. Оставшийся водный раствор разбавляли водой (75 мл), охлаждали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 с помощью 6 М HCl. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (3×100 мл). Твердое вещество лиофилизировали с получением 5-(2-((2-оксо-2-фенил-1λ²-этил)амино)ацетиламино)-изофталевой кислоты (6,9 г, количественно).

Схема 60. Получение тетрамера



Стадия 1. Получение соединения 514

Раствор **313** (2,09 г, 5,6 ммоль) и **511** (8,34 г, 14,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) обрабатывали с помощью HBTU (6,4 г, 16,9 ммоль) и основания Хунига (7,35 мл, 42,2 ммоль). После перемешивания (в течение ночи) реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (насыщ. водн.), затем промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент 1-12% CH₃OH-CH₂Cl₂) с получением **6** (3,97 г, 55%) в виде бледно-желтой пены.

Стадия 2. Получение соединения 515

Соединение **514** (3,92 г, 3,07 ммоль), Pd/C (400 мг, 10% загрузка - мокрое основание) и трифторуксусную кислоту (308 мкл, 4 ммоль) продували с помощью H₂. После перемешивания в атмосфере H₂ (в течение ночи) смесь продували с помощью N₂ (15-20 мин.), затем фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии с получением **7** (3,36 г, 86%) в виде бело-кремовой пены.

Стадия 3. Получение соединения 516

Соединение **516** получали таким же способом, как **514**, из Z-глутаминовой кислоты (306 мг, 1,09 ммоль) и **515** (3,3 г, 2,6 ммоль). Выход 1,66 г, 60%.

Стадия 4. Получение соединения 517

Соединение **517** получали таким же способом, как **515**. Выход 1,65 г, колич.

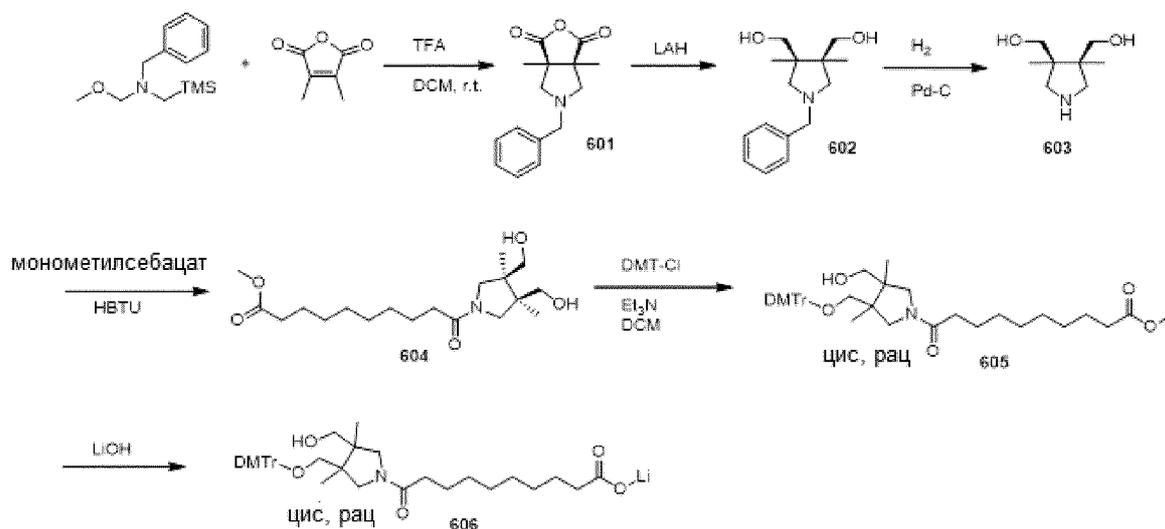
Схема 61. Получение полного конъюгата

Сукцинат **519** загружали на CPG (контрольное пористое стекло) с LCAA (длинноцепочечным аминоалкилом) длиной 1000 Å с использованием стандартных химических методов сочетания амидов. Раствор диизопропилкарбодиимида (52,6 мкмоль), N-гидроксисукцинимида (0,3 мг, 2,6 мкмоль) и пиридина (10 мкл) в безводном ацетонитриле (0,3 мл) добавляли в **519** (20,6 мг, 8 мкмоль) в безводном дихлорметане (0,2 мл). Эту смесь добавляли в LCAA CPG (183 мг). Суспензию аккуратно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После исчезновения **519** (ВЭЖХ) реакционную смесь фильтровали и CPG промывали 1 мл каждого из дихлорметана, ацетонитрила, раствора 5% ангидрида уксусной кислоты/5% N-метилимидазола/5% пиридина в ТГФ, затем ТГФ, ацетонитриле и дихлорметане. Затем CPG сушили в течение ночи в глубоком вакууме. Нагрузка была определена стандартным анализом DMTг в УФ/видимом диапазоне (504 нм) и составила 19 мкмоль/г. Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **520** GalNAc-олигонуклеотид.

Пример 27 . Синтез конъюгатов нацеленной нуклеиновой кислоты

На следующих схемах 101-122 показано получение промежуточных соединений, которые можно использовать для получения конъюгатов формулы I. Промежуточные соединения и способы синтеза, проиллюстрированные на схемах 1-22, являются вариантами осуществления настоящего изобретения.

Схема 101 . Получение соединения 606



Стадия 1. Получение (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-диона 601

В охлажденный раствор (0°C) 3,4-диметилфуран-2,5-дионом (40 г, 317 ммоль) и N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (94,1 г, 396,5 ммоль) в ДХМ (600 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (732 мкл). Перемешивали в течение

ночи, обеспечивая медленное нагревание раствора до к. т. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в EtOAc (500 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (2×500 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле (градиент: от 20% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата) получали (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-дион в виде желтого масла (53,7 г, 65%). Rf 0,85 40% EtOAc-гексан

Стадия 2. Получение ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 602

В охлажденный (0°C) раствор (3aR,6aS)-5-бензил-3a,6a-диметилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол-1,3(3aH)-диона (53,7 г, 205,7 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (750 мл) добавляли медленно гранулы алюмогидрида лития (17,6 г, 463 ммоль) по частям во второй половине дня. Раствор перемешивали в течение ночи с нагреванием до комнатной температуры по мере таяния ледяной бани. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и очень медленно гасили с помощью 25 мл 5 М NaOH, затем 12 мл воды. Перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли сульфат магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (33,6 г, 65%). Rf 0,25 10% CH₃OH-CH₂Cl₂

Стадия 3. Получение ((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола 603

В раствор ((3R,4S)-1-бензил-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола (40,1 г, 161 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле в мокром состоянии (4 г). Раствор перемешивали энергично в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения раствор фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением ((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-3,4-диил)диметанола в виде бесцветного масла (24 г, 94%). Rf 0,05 10% CH₃OH-CH₂Cl₂

Стадия 4. Получение метил-10-((3R,4S)-3,4-бис(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 604

Раствор **3** (24 г, 151 ммоль) и монометилсебацата (34,2 г, 159 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 л) обрабатывали с помощью HBTU (62,9 г, 166 ммоль) и основания Хунига (105 мл, 604 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), воды и солевого раствора, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% CH₃OH-CH₂Cl₂ до 20%) с получением **604** (41,5 г, 77%). Rf 0,55 10% CH₃OH-CH₂Cl₂

Стадия 5. Получение метил-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоата 605

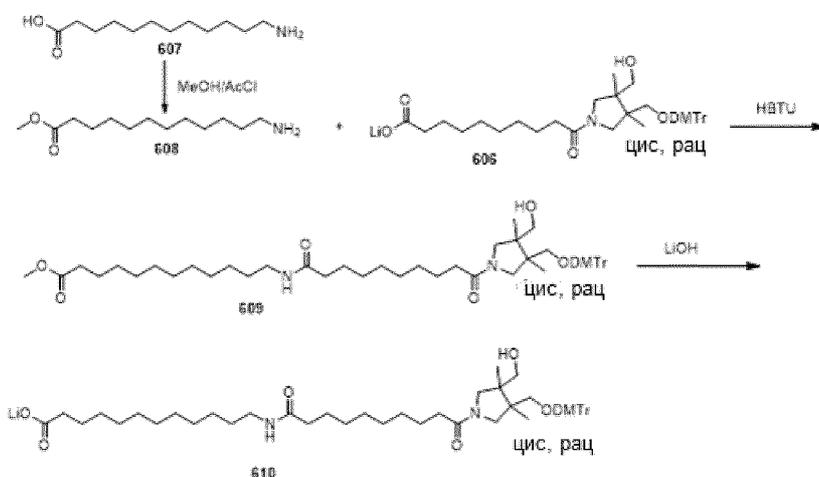
Раствор **604** (41,5 г, 116 ммоль) и 4,4'-диметокситритилхлорида (38,8 г, 116 ммоль) в пиридине (400 мл) перемешивали в течение ночи. Затем пиридин удаляли при

пониженном давлении и неочищенный материал подвергали хроматографии (градиент: от 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 10%) с получением **605** (29,5 г, 39%) в виде желтого масла. R_f 0,5 5% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Стадия 6. Получение литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoата 606

В раствор соединения **605** (29,5 г, 45 ммоль) в ТГФ (250 мл) и воде (250 мл) добавляли гидроксид лития (1,19 г, 50 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, затем концентрировали для удаления ТГФ. Оставшийся водный раствор лиофилизировали в течение ночи с получением **606** в виде бледно-фиолетового твердого вещества (28,5 г, 98%). R_f 0,56 10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Схема 102 Получение соединения 610



Стадия 1. Получение метил-12-аминододеcanoата 608

12-Аминоундекановую кислоту **607** (10 г, 4,64 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Ацетилхлорид (856 мкл, 12 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме остаток поглощали в МТВЕ и охлаждали в холодильнике в течение ночи. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью ледяного МТВЕ и сушили в глубоком вакууме с получением метил-12-аминододеcanoата **608**.

Стадия 2. Получение метил-12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеcanoата 609

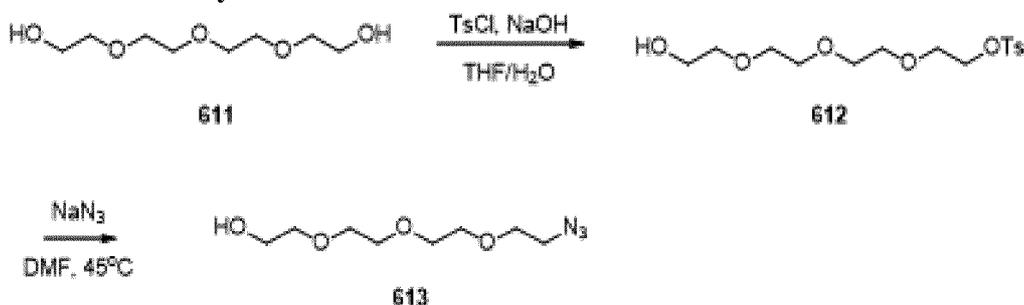
Литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoат (**606**) (2 г, 3,1 ммоль), метил-12-аминододеcanoат (**608**) (778 мг, 3,1 ммоль), NBTU (1,2 г, 3,1 ммоль) и TEA (1,4 мл, 10 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение ночи. Осадок удаляли посредством фильтрации, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% MeOH, ДХМ). ТСХ продемонстрировала две близко расположенные точки с одинаковой массой, которые были отнесены к геометрическим

изомерам и объединены в метил-12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканоат (**609**) количественно.

Стадия 3. Получение литий-12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканоата **610**

Метил-12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканоат **609** (3,1 ммоль) перемешивали в ТГФ:Н₂O (50:50) с LiOH (88 мг, 3,7 ммоль) при к. т. в течение ночи. Реакцию подтверждали посредством ТСХ и ТГФ удаляли в вакууме. Водный раствор замораживали в жидком N₂ и лиофилизировали в течение 48 часов с получением литий-12-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)додеканоата **610** количественно.

Схема 103 Получение соединения **613**



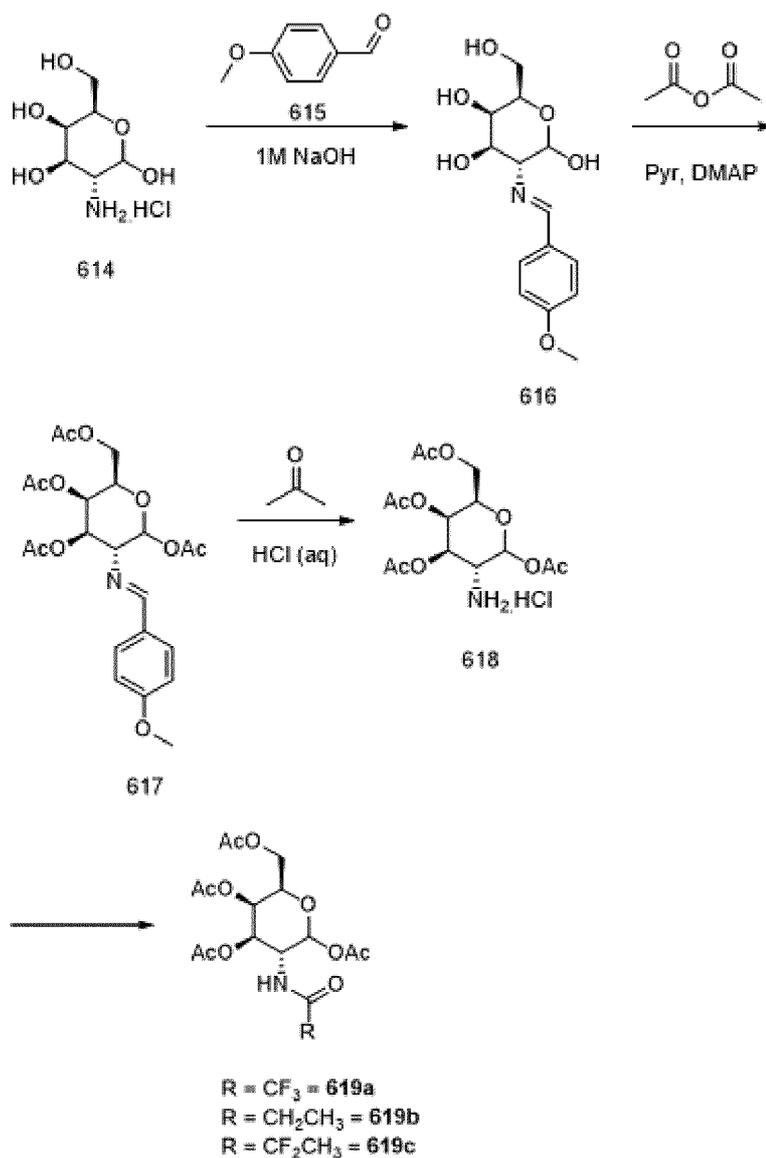
Стадия 1. Получение 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната **612**

Раствор тетраэтиленгликоля (**611**) (934 г, 4,8 моль) в ТГФ (175 мл) и водном растворе NaOH (5 М, 145 мл) охлаждали (0°C) и обрабатывали с помощью *n*-толуолсульфонилхлорида (91,4 г, 480 ммоль), растворенного в ТГФ (605 мл), и затем перемешивали в течение двух часов (0°C). Реакционную смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали (3x 500 мл) с помощью CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната (**612**) (140 г, 84%) в виде бледно-желтого масла. R_f (0,57, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 2. Получение 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола **613**

Раствор **612** (140 г, 403 ммоль) в DMF (880 мл) обрабатывали с помощью азид натрия (131 г, 2,02 моль) и нагревали (45°C) в течение ночи. Большую часть DMF удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в CH₂Cl₂ (500 мл) и промывали (3x 500 мл) соевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток пропускали через тонкий слой силикагеля (5% MeOH-CH₂Cl₂) и концентрировали с получением 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола **613** (65 г, 74%) в виде желтого масла. R_f (0,56, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Схема 104. Получение соединений **619а-619с**



Стадия 1. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола **616**

HCl D-галактозамина (**614**) (9 г, 41,7 ммоль) перемешивали в 1 М растворе NaOH при к. т. Анисовый альдегид (51 мл, 420 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали энергично до затвердевания. Твердую реакционную смесь выдерживали при 4°C в течение 16 ч. Ледяную воду (200 мл) добавляли и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ледяным EtOH/Et₂O (1:1). Твердое вещество сушили до постоянного веса с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(гидроксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (**616**) (9,81 г, 78%).

Стадия 2. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата **617**

(3R,4R,5R,6R)-6-(Гидроксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триол (**616**) (9,81 г, 30 ммоль) перемешивали в пиридине при 0°C. Ангидрид уксусной кислоты (34 мл), а затем DMAP (100 мг, кат.) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., обеспечивая медленное нагревание до

к. т. Полученный раствор выливали на дробленый лед и выдерживали при 4°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 3) и объединенные органические вещества промывали с помощью H₂O и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**617**) (6,0 г, 43%).

Стадия 3. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата гидрохлорида 618

(3R,4R,5R,6R)-6-(Ацетоксиметил)-3-(((E)-4-метоксибензилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат (**617**) (6,0 г, 43%) нагревали с обратным холодильником в ацетоне (300 мл). HCl (водн.) (5 н., 3,0 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. После охлаждения добавляли Et₂O (400 мл) и реакционную смесь выдерживали при 4°C в течение 16 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, дважды промывали ледяным Et₂O. Твердое вещество сушили до постоянного веса с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата гидрохлорида (**618**) (4,17 г, 84,4%).

Стадия 4а. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата 619а

(3R,4R,5R,6R)-6-(Ацетоксиметил)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата гидрохлорид (**618**) (13,5 г, 35,2 ммоль) и ТЕА (7,83 г, 77,4 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. TFAA (8,13 г, 38,7 ммоль) в ДХМ добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**619а**) (9,64 г, 61,8%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 4б. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-пропионамидотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата 619б

Это соединение получали аналогично (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетату (**619а**) с использованием пропионового ангидрида вместо TFAA с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-пропионамидотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**619б**) (1,2 г, 85,3%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

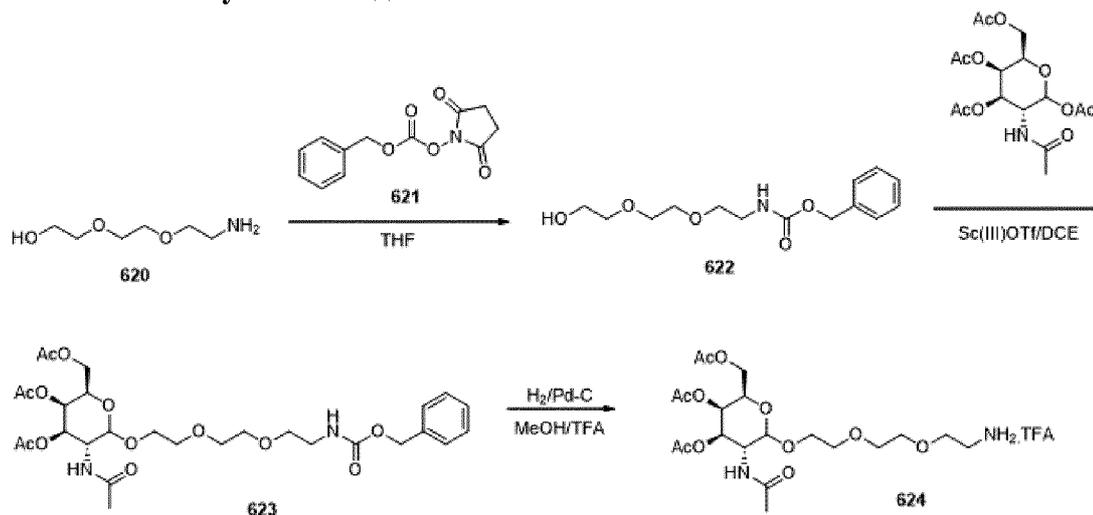
Стадия 4с. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2-дифторпропанамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата 619с

(3R,4R,5R,6R)-6-(Ацетоксиметил)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата гидрохлорид (**618**) (15,34 г, 39,98 ммоль), 2,2-дифторпропионовую кислоту (4,4 г, 39,98 ммоль), НАТУ (24,37 г, 64 ммоль) и ТЕА (12,14 г, 120 ммоль) перемешивали в DMF при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между

EtOAc и водой. Органические вещества разделяли, последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (3% MeOH/ДХМ) с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2-дифторпропанамидо)-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**619c**) (15,8 г, 90%). Продукт подтверждали посредством

МС (положительная ИЭР).

Схема 105 Получение соединения **624**



Стадия 1. Получение бензил-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этил)карбамата **622**

Раствор аминспирта (**620**) (313,6 г, 2,1 моль) в ТГФ (3,5 л) частями обрабатывали с помощью N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимида (**621**) (550 г, 2,21 моль). После завершения реакции (18 ч.) ТГФ удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в CH₂Cl₂ (2,5 л), затем промывали равным объемом HCl (1 М), NaHCO₃ (насыщ. водн.), H₂O и соевым раствором. Органический экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал (600 г) подвергали хроматографии (4 кг силикагеля; 1-12% CH₃OH-CH₂Cl₂) с получением HO-Trig-NHZ (**622**) (468 г, 78%) в виде прозрачного желтого густого масла.

Стадия 2. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10-триокса-4-азадекан-12-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилтриацетата **623**

Неоднородную смесь галактозамина пентаацетата (715,2 г, 1,84 моль) и HO-Trig-NHZ (**622**) (400 г, 1,41 моль) в 1,2-дихлорэтане (10 л) обрабатывали с помощью 5 мол.% Sc(OTf)₃ (34,6 г, 70,5 ммоль) и нагревали (85 °С). После перемешивания (5,5 ч.) раствор становился прозрачным и однородным, реакцию смесь охлаждали и промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), HCl (1 М), H₂O и солевого раствора. Органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал (900 г) обрабатывали с помощью EtOAc (900 мл), что обеспечивало молочную неоднородную смесь, которую фильтровали через грубую фритту, тем самым удаляя

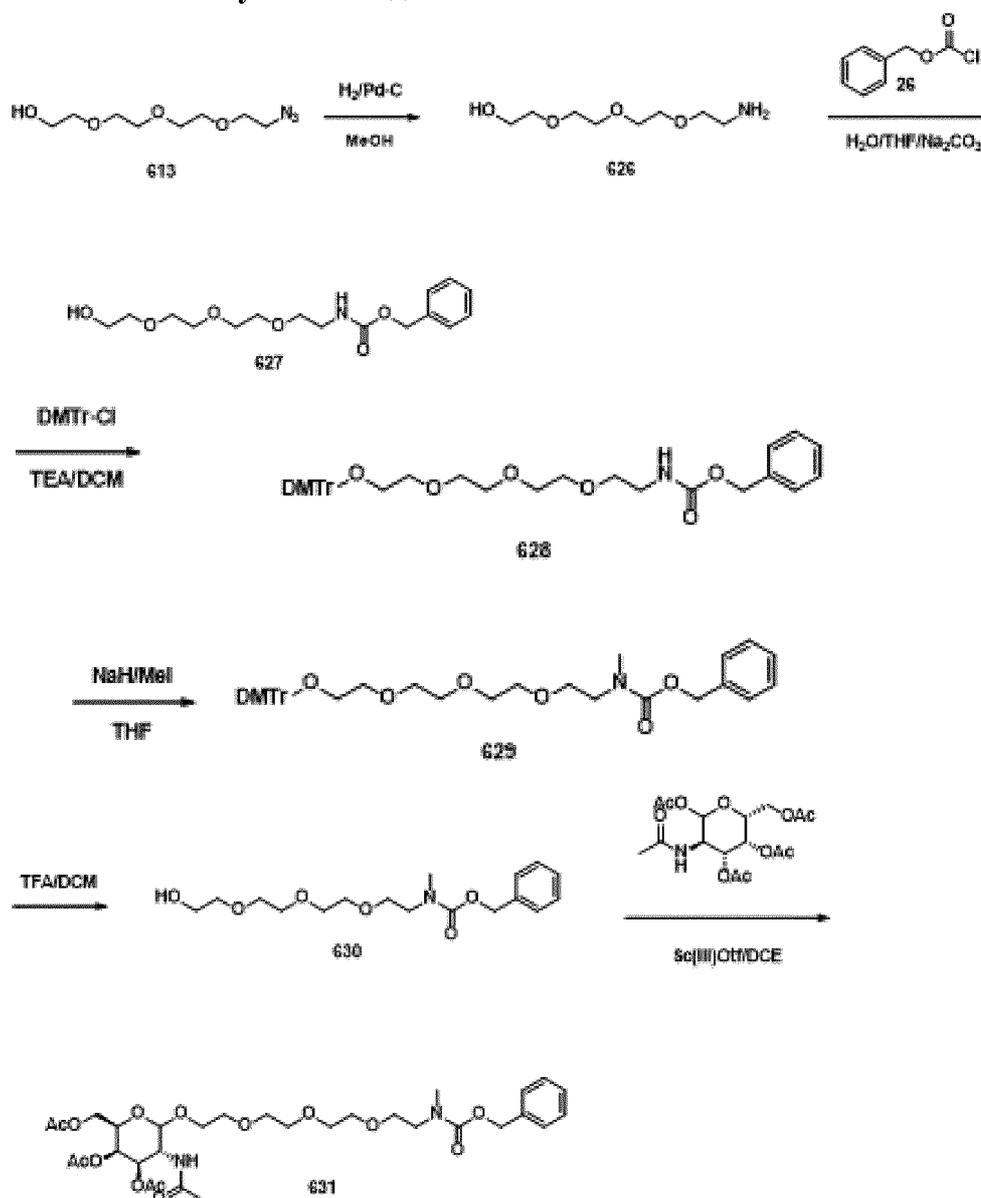
остаточный пентаацетат. Фильтрат концентрировали, и неочищенный материал подвергали хроматографии (5 кг силикагеля; 0-10% $\text{CH}_3\text{OH-EtOAc}$) с получением продукта гликозилирования (**623**) (751 г, 87%) в виде бледно-коричневой пены.

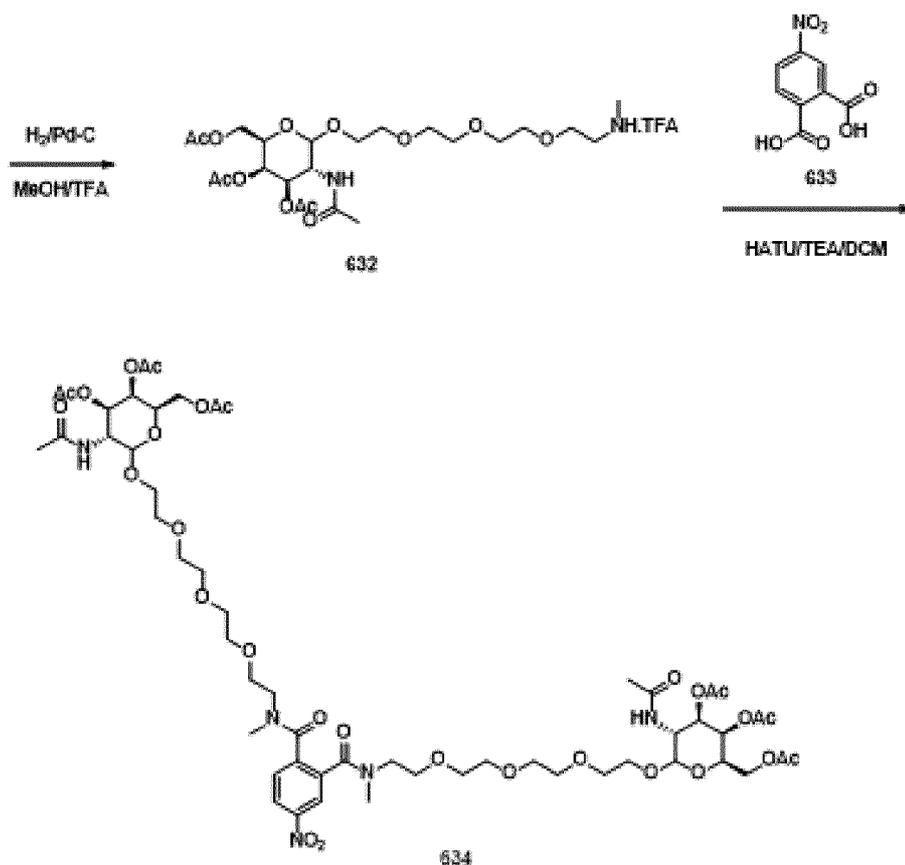
Стадия 3. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(2-(2-((2,2,2-

трифторацетил)-14-азанил)этоксид)этоксид)этоксид)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 624

Раствор Gal-trig-NHZ (**623**) (750 г, 1,22 моль), TFA (103,8 мл, 1,35 моль) и Pd/C (10% - мокрое основание, 75 г) продували с помощью H_2 . После энергичного перемешивания (4,5 ч.) реакционную смесь продували с помощью N_2 (30 мин.), затем фильтровали через целит и концентрировали. Полученную коричневую пену (712 г, 99%) использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Схема 106 . Получение соединения 634





Стадия 1. Получение 2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола **625**

2-(2-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ол (**613**) (70,0 г, 318 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% PD-C (7 г) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола (**625**) (61,4 г, 100%), который использовали без дополнительной очистки. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 2. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)-карбамата **627**

2-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ол (**625**) (61,4 г, 318 ммоль) перемешивали в H₂O (500 мл) с Na₂CO₃ (50,51 г, 476 ммоль) при 5°C. Бензилхлорформиат (**626**) (65,0 г, 381 ммоль) в ТГФ (480 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., обеспечивая нагревание до к. т. ТГФ удаляли в вакууме и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (× 3). Объединенные органические вещества сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/DCM) с получением бензил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамата (**627**) (23,6 г, 22,7%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 3. Получение бензил-(1,1-бис(4-метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)карбамата **628**

(2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамат (**627**) (23,6 г, 72,1 ммоль) и ТЕА (7,7 г, 75,7 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. DMTr-Cl (25,65 г, 75,7 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (50% EtOAc/Hex) с получением (1,1-бис(4-метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)карбамата (**v28**) (25,5 г, 56,2%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 4. Получение бензил-(1,1-бис(4-метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)(метил)карбамата 629

(1,1-бис(4-Метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)карбамат (**628**) (25,5 г, 40,5 ммоль) и MeI (46,0 г, 324 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ при 0°C. NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (2,92 г, 121,5 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 0°C, затем при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органические вещества разделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (50% EtOAc/Hex) с получением бензил-(1,1-бис(4-метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)(метил)карбамата (**629**) (26,06 г, 100%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 5. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)(метил)карбамата 630

Бензил-(1,1-бис(4-метоксифенил)-1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)(метил)карбамат (**629**) (26,06 г, 40,5 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. TFA (5,1 г, 44,5 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 1 ч. 2 дополнительных эквивалента TFA добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 h. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5%MeOH/ДХМ) с получением бензил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)(метил)карбамата (**630**) (6,76 г, 48,9%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 6. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((4-метил-3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 631

(2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)(метил)карбамат (**630**) (6,76 г, 19,8 ммоль), (3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетат (7,71 г, 19,8 ммоль) и Sc(III)OTf (0,49 г, 1,0 ммоль) нагревали с обратным холодильником в DCE в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили с помощью ТЕА и последовательно промывали с помощью 1 M HCl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((4-метил-3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-

тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата (**631**) (9,37 г, 70,6%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

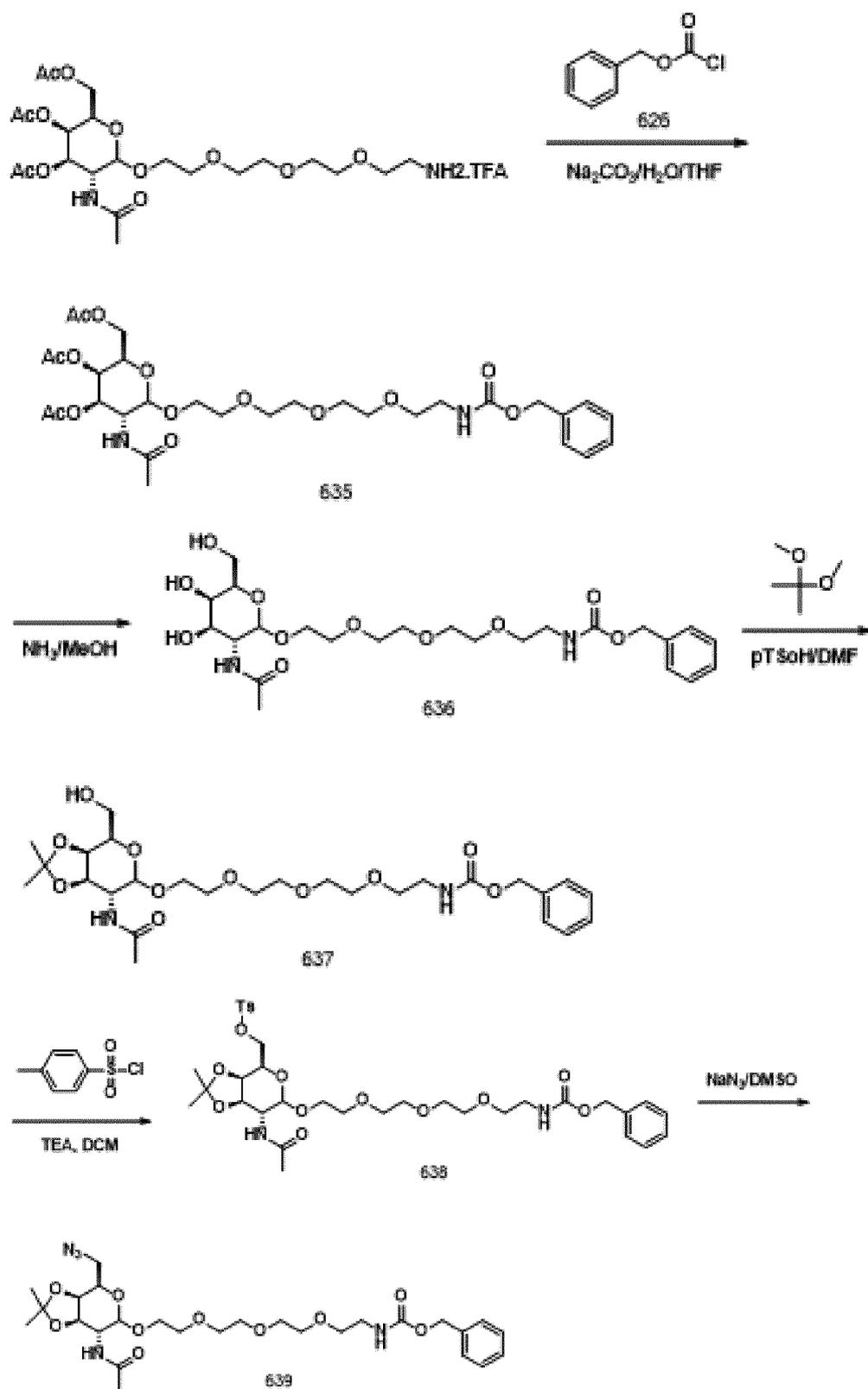
Стадия 7. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((1,1,1-трифтор-3-метил-2-оксо-6,9,12-триокса-3 λ 4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата 632

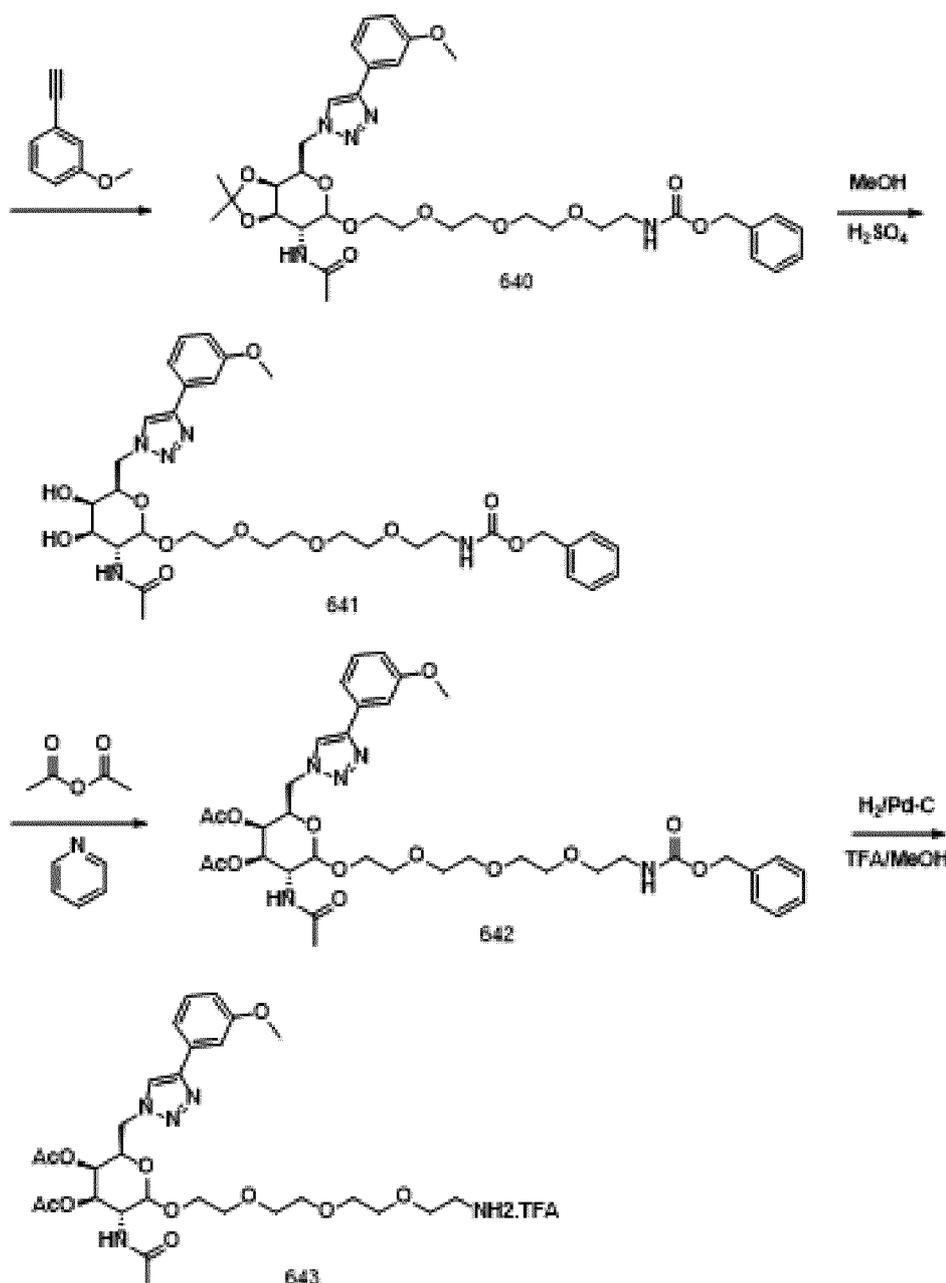
(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((4-метил-3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетат (**631**) (9,37 г, 14,0 ммоль) и TFA (1,76 г, 15,4 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% Pd-C (1g) в течение прибл. 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((1,1,1-трифтор-3-метил-2-оксо-6,9,12-триокса-3 λ 4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата (**632**) (9,0 г, 98,9%). Продукт использовали без очистки. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 8. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((4-нитро-1,2-фенилен)бис(2-метил-1-оксо-5',8',11'-триокса-2'-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил) тетраацетата 634

(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((1,1,1-трифтор-3-метил-2-оксо-6,9,12-триокса-3 λ 4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетат (**32**) (4,5 г, 6,93 ммоль), 4-нитрофталевою кислоту (**33**) (0,73 г, 3,46 ммоль), NATU (8,45 г, 22,18 ммоль) и TEA (4,21 г, 41,6 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ и последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической колоночной флеш-хроматографии (10% MeOH/ДХМ) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((4-нитро-1,2-фенилен)бис(2-метил-1-оксо-5',8',11'-триокса-2'-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**634**) (5,0 г, 57,4%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Схема 107 Получение соединения 643





Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата

(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((1,1,1-трифтор-2-оксо-6,9,12-триокса-3λ4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетат (45,0 г, 70,8 ммоль) и Na₂CO₃ (11,3 г, 106 ммоль) перемешивали в ТГФ/Н₂О (50:50) при к. т. Бензилхлорформиат (**626**) (14,5 г, 85 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (× 3). Органические вещества последовательно промывали с помощью 1 М НСl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-

ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата (**635**) (25,12 г, 54%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 2. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамата **636**

(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетат (**635**) (25,12 г, 38,3 ммоль) перемешивали в 7 н. растворе аммиака в MeOH в воздухонепроницаемом герметичном реакционном сосуде при к. т. в течение 16 ч. Обеспечивали выпаривание реакционной смеси при 50°C для удаления аммиака и остальную часть концентрировали в вакууме с получением бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамата (**636**) (20,3 г, 100%), который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 3. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aR,4R,7R,7aR)-7-ацетамидо-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)-этокси)этокси)этил)карбамата **637**

Бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат (**636**) (20,3 г, 38,3 ммоль) перемешивали в DMF (200 мл) при к. т. 2,2-Диметоксипропан (274 г, 1,6 моль) и pTsOH (кат.) добавляли и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., TEA (20 мл) добавляли и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме, остаток поглощали в MeOH/H₂O (10:1) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (азеотропная перегонка толуолом (× 2) и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (10% MeOH/ДХМ) с получением бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aR,4R,7R,7aR)-7-ацетамидо-4-(гидрокси-метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)-этокси)этил)карбамата (**637**) (24,9 г, 100%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 4. Получение ((3aR,4R,7R,7aR)-7-ацетамидо-2,2-диметил-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-4Н-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната **638**

Бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aR,4R,7R,7aR)-7-ацетамидо-4-(гидроксиметил)-2,2-диметил-тетрагидро-4Н-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат (**637**) (25,5 г, 44,8 ммоль) и TEA (9,97 г, 98,5 ммоль) перемешивали в ДХМ при 0°C. p-Толуол-сульфонилхлорид (18,8 г, 98,5 ммоль) в ДХМ добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., позволяя нагреваться до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением ((3aR,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-2,2-диметил-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (**638**) (25,5 г, 78,8%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 5. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-(азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата 639

((3aR,4R,7R,7aR)-7-Ацетиамидо-2,2-диметил-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (**638**) (25,0 г, 34,5 ммоль) и NaN₃ (28,7 г, 434,6 ммоль) нагревали в ДМСО/Н₂O (200 мл/20 мл) при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой дополнительно экстрагировали еще два раза и объединенные органические вещества промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-(азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата (**639**) (16,1 г, 78,2%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 6. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата 640

Бензил (2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-(азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат (**39**) (16,1 г, 27,0 ммоль) перемешивали в MeOH (200 мл) при к. т. 1-Этинил-3-метоксибензол (4,28 г, 32,4 ммоль), трис(бензилтриазолилметил)амин (0,72 г, 1,35 ммоль), CuSO₄ (0,07 г, 0,27 ммоль в 1 мл Н₂O) и аскорбат натрия (0,53 г, 2,7 ммоль в 5 мл Н₂O) добавляли последовательно, и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток поглощали в ДХМ (200 мл) и промывали водой. Водный слой обратно экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные органические вещества промывали соевым раствором и сушили (Na₂SO₄). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (10%MeOH/EtOAc) с получением бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата (**640**) (15,0 г, 76,4%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 7. Получение бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиамидо-4,5-дигидрокси-6-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата 641

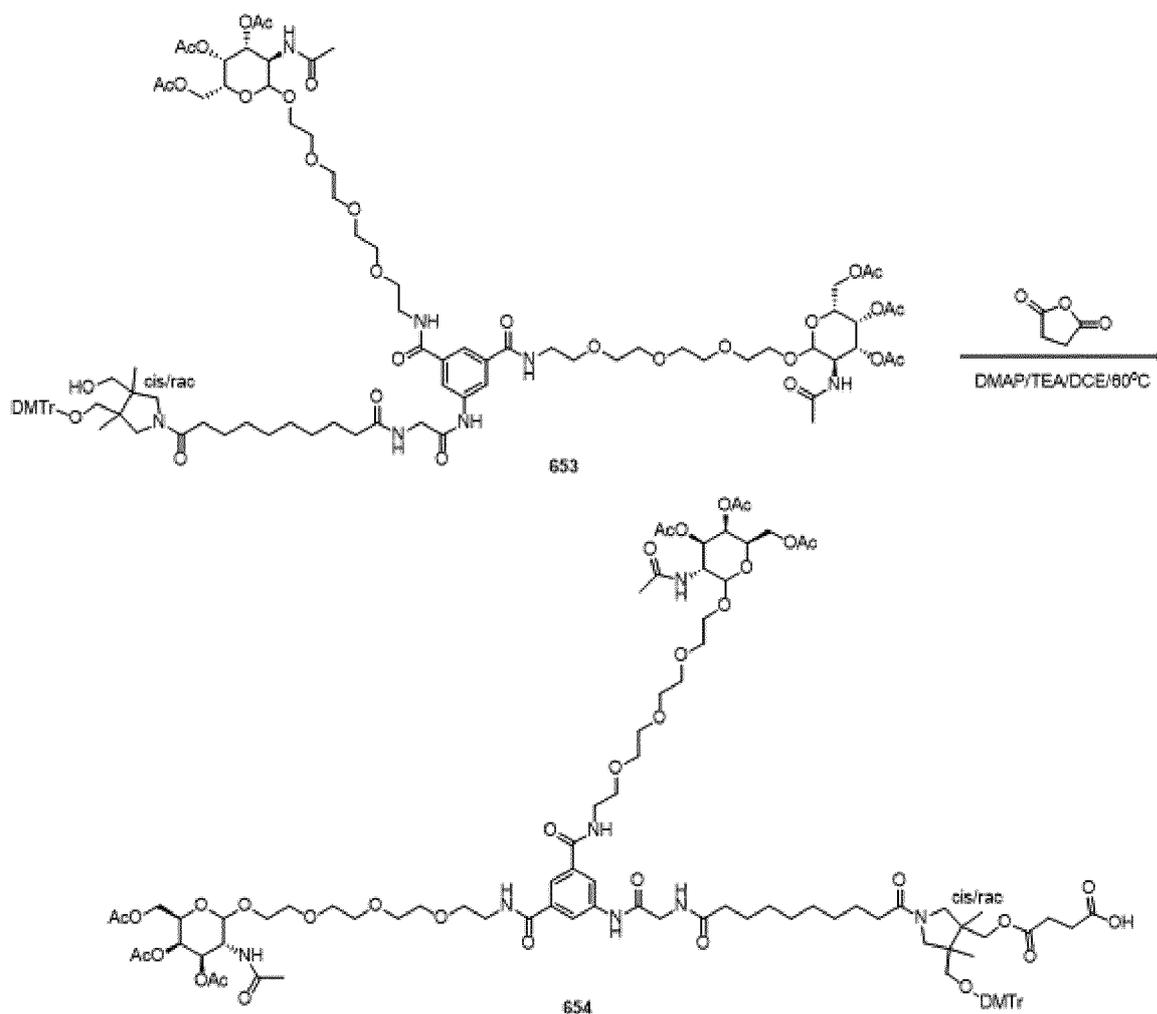
Бензил-(2-(2-(2-(2-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-ацетиамидо-4-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-6-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат (**640**) (15,0 г, 20,6 ммоль) перемешивали в MeCN (200 мл) и 1,84% H₂SO₄ (180 мл) при к. т. в течение 96 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл), промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиамидо-4,5-дигидрокси-6-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)-карбамата (**641**) (11,0 г, 16,0 ммоль). Продукт использовали неочищенным в последующих реакциях. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 8. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 642

Бензил-(2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиамидо-4,5-дигидрокси-6-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)-этил)карбамат (**641**) (11,0 г, 16,0 ммоль) перемешивали в пиридине (200 мл) при к. т. Ангидрид уксусной кислоты (16,3 г, 160 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т., затем при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали три раза с помощью ДХМ (250 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (×2), 1 н. HCl (×2), воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением (2R,3S,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**642**) (10,7 г, 86,7%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 9. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((1,1,1-трифтор-2-оксо-6,9,12-триокса-3λ4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 643

(2R,3S,4R,5R)-5-Ацетиамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((3-оксо-1-фенил-2,7,10,13-тетраокса-4-азапентадекан-15-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетат (**642**) (9,06 г, 11,74 ммоль) и TFA (1,47 г, 12,91 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% Pd-C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4R,5R)-5-ацетиамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((1,1,1-трифтор-2-оксо-6,9,12-триокса-3λ4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-



Стадия 1. Получение перацетилизованного галактозамина **644**

Гидрохлорид D-галактозамина **614** (250 г, 1,16 моль) в пиридине (1,5 л) обрабатывали с помощью ангидрида уксусной кислоты (1,25 л, 13,2 моль) в течение 45 минут. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделяли на три части объемом 1 л. Каждую часть объемом 1 л выливали в 3 л ледяной воды и перемешивали в течение одного часа. После перемешивания твердые вещества отфильтровали, объединяли, замораживали над жидким азотом и затем лиофилизировали в течение пяти дней с получением перацетилизованного галактозамина **644** (369,4 г, 82%) в виде белого твердого вещества. Rf (0,58, 10% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 2. Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетида-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата **645**

Перацетилованный галактозамин (**644**) (25 г, 64,21 ммоль) нагревали с трифлатом скандия (1,58 г, 3,21 ммоль) в сухом DCE при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили 5 мл ТЕА и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической колоночной хроматографии (2-10% MeOH/ДХМ) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетида-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**645**) (27 г, 76,5%). Продукт подтверждали посредством МС.

Стадия 3. Получение 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-аминий-2,2,2-трифторацетата 646

Раствор азида **645** (7,12 г, 13 ммоль) в EtOAc (150 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) обрабатывали с помощью палладиевой черни (1,5 г, 10 мас.% мокрого основания). Затем реакционную смесь продували водородом и перемешивали энергично в течение ночи. После продувки азотом смесь фильтровали через целит, ополаскивая с помощью MeOH. **6Rf** (0,34, 15% MeOH-CH₂Cl₂).

Стадия 4. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-нитро-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 648

(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетидамо-2-(ацетоксиметил)-6-((1,1,1-трифтор-2-оксо-6,9,12-триокса-314-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетат (**646**) (13,25 г, 20,84 ммоль), 5-нитроизофталевою кислоту (**647**) (2,0 г, 9,5 ммоль), NATU (12,3 г, 32,21 ммоль) и ТЕА (5,75 г, 59,0 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-нитро-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**648**) (4,43 г, 38,3%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 5. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-амино-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 649

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-Нитро-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**648**) (26,1 г, 23,05 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% Pd-C (2,6 г) при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-амино-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетидамо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**649**) (28,0 г, 99,9%), который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 6. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-ацетидамо-6-(((1-(3-(((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-5-ацетокси-6-(ацетоксиметил)-4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетидамо)фенил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-

азатридекан-13-ил)окси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 651

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-Амино-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**649**) (0,5 г, 0,45 ммоль) и CBZ-gly (**650**) (0,09 г, 0,45 ммоль) перемешивали в EtOAc при к. т. ТЗР (50% раствор в EtOAc) (0,29 г, 0,91 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Дополнительное количество ТЗР (0,3 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (10% MeOH/ДХМ) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-6-((1-(3-((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-5-ацетокси-6-(ацетоксиметил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетамидо)фенил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ил)окси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**651**) (0,33 г, 56,8%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 7. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-((2,2,2-трифторацетил)-14-азанил)ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 652

(2R,3R,4R,5R)-5-Ацетамидо-6-((1-(3-((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-5-ацетокси-6-(ацетоксиметил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)ацетамидо)фенил)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ил)окси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетат (**651**) (3,3 г, 2,39 ммоль) и TFA (0,29 г, 2,51 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% Pd-C (400 мг) в течение 2 ч., фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-((2,2,2-трифторацетил)-14-азанил)-ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**652**) (3,21 г, 98,7%), который использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

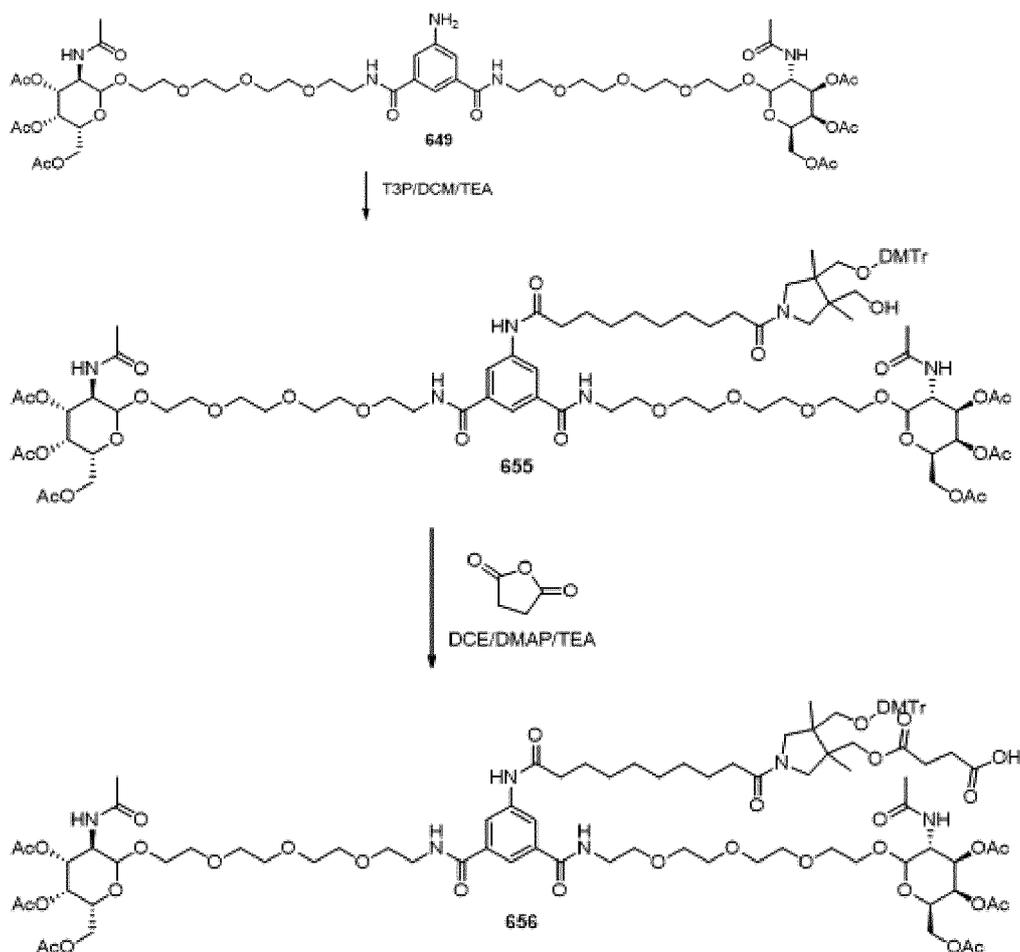
Стадия 8. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-(10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 653

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-((2,2,2-Трифторацетил)-14-азанил)ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**652**) (1,0 г, 0,73 ммоль), литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметил-пирролидин-1-ил)-10-оксодеcanoат (**606**) (0,45 г, 0,73 ммоль), НАТУ (0,47 г, 1,25 ммоль) и ТЕА (0,22 г, 2,2 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ и последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , воды и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-(10-(3-((бис(4-метокси-фенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоамидо)ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**653**) (1,02 г, 75,2%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 9. Получение 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканоил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты **654**

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(2-(10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоамидо)ацетамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**653**) (1,05 г, 0,57 ммоль), ангидрид янтарной кислоты (0,28 г, 2,84 ммоль), DMAP (0,35 г, 2,84 ммоль) и ТЕА (0,58 г, 5,68 ммоль) нагревали в сухом DCE при 60°C в течение 2 часов. MeOH (5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин., затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток поглощали в ДХМ и последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (x 4), воды и солевого раствора. Органические вещества сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканоил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты (**654**) (1,1 г, 99,4%), которую использовали в виде неочищенного продукта в последующих реакциях. Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Схема 109 Получение соединения 656



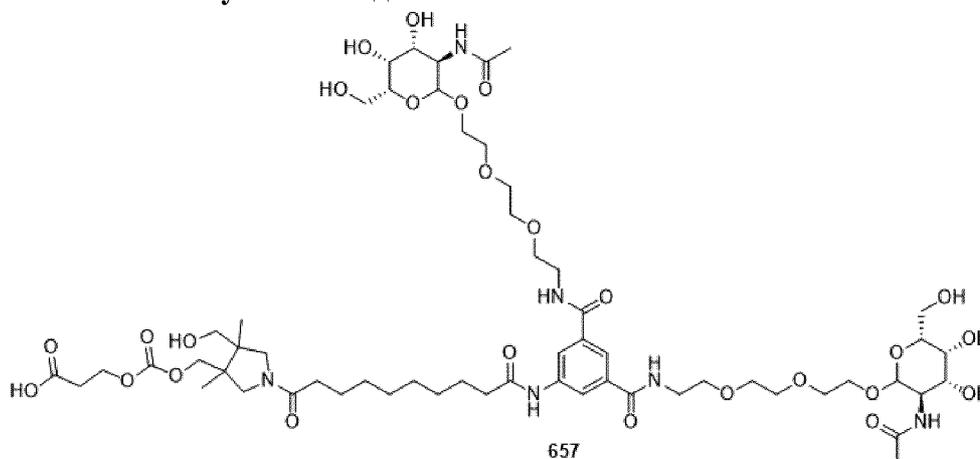
Стадия 1. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 655

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-Амино-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**649**) (4 г, 3,36 ммоль), литий-10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоат (**6**) (2,13 г, 3,36 ммоль), TEA (1 мл, 6,7 ммоль) и ТЗР (50 мас.% раствор в EtOAc) (4,3 г, 6,72 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (10% MeOH/ДХМ) с получением 2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-(10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоамидо)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетиамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**655**) (1,37 г, 22,5%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 2. Получение 4-(((1-(10-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 656

Данное соединение получали аналогично 4-(((1-(10-((2-(((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоте (654).

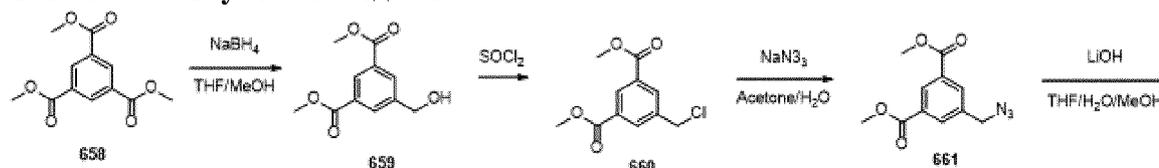
Схема 110 Получение соединения 657

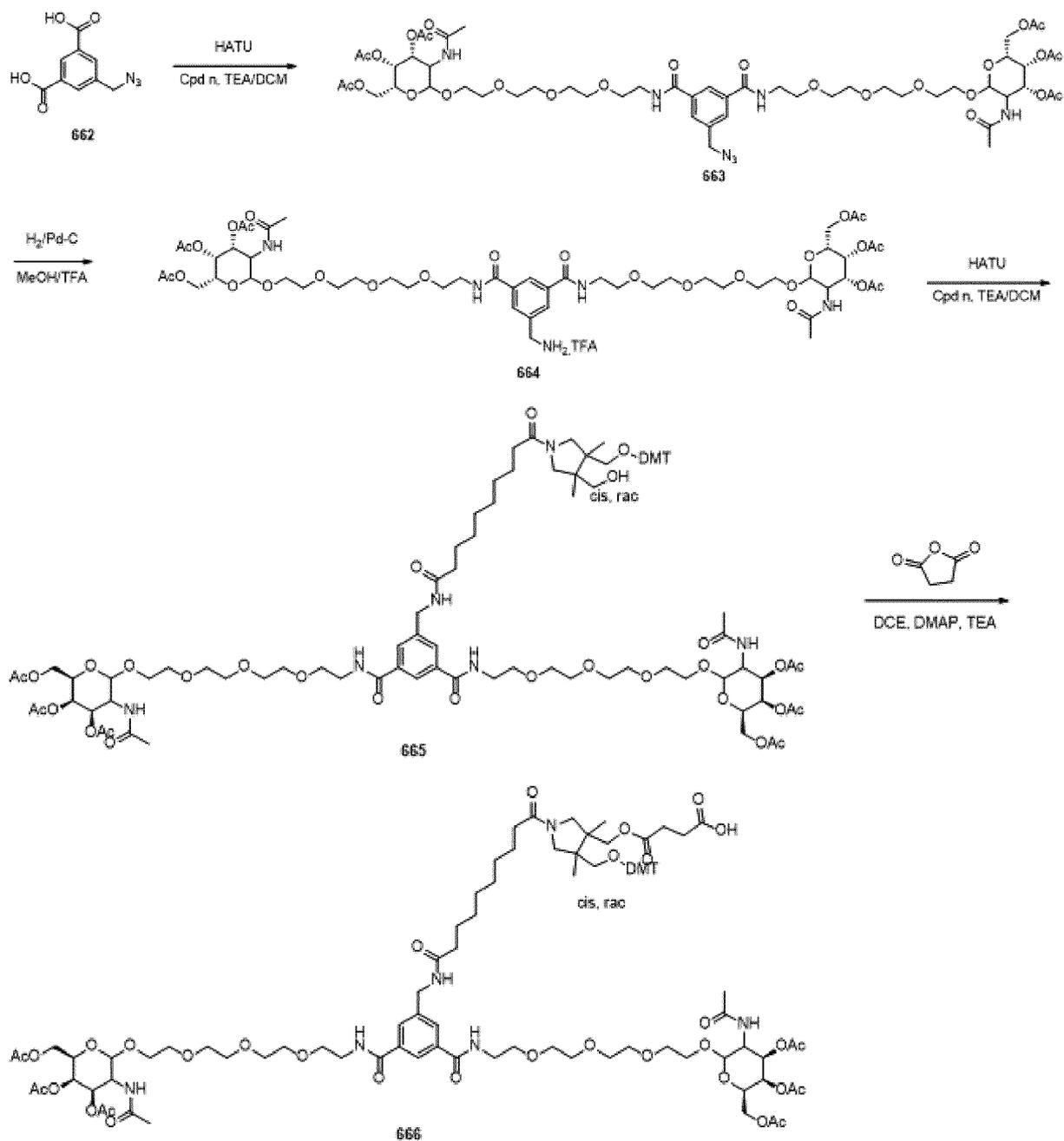


Синтез 3-(((1-(10-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)карбонил)окси)пропановой кислоты 657

Данное соединение получали аналогично 4-(((1-(10-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты (654)

Схема 111 Получение соединения 666





Стадия 1. Получение диметил-5-(гидроксиметил)изофталата 659

Триметилбензол-1,3,5-трикарбоксилат (**658**) (40 г, 159 ммоль) и NaBH_4 перемешивали в ТГФ при к. т. MeOH (30 мл) в ТГФ (120 мл) медленно добавляли по каплям. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl и экстрагировали в EtOAc . Органические вещества последовательно промывали с помощью 1 М HCl , NaHCO_3 , воды и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (50/50 EtOAc/hex) с получением диметил-5-(гидроксиметил)изофталата (**659**) (20,5 г, 53,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,95 (s, 6H). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 2. Получение диметил-5-(хлорметил)изофталата 660

Диметил-5-(гидроксиметил)изофталат (**659**) (20,5 г, 80,5%) нагревали с обратным холодильником в SOCl_2 (11,1 г, 94 ммоль) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью ДХМ и последовательно промывали с помощью 0,1 М NaOH ($\times 2$), воды и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (20% EtOAc/Hex) с получением диметил-5-(хлорметил)изофталата (**660**) (10,84 г, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,97 (s, 6H). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 3. Получение диметил-5-(азидометил)изофталата **661**

Диметил-5-(хлорметил)изофталат (**660**) (10,84 г, 45 ммоль) и NaN_3 (18 г, 270 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетоне/воде (3/1) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и остаток поглощали в ДХМ. Органические вещества промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (15% EtOAc/Hex) с получением диметил-5-(азидометил)изофталата (**661**) (9,84 г, 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (s, 2H), 8,2 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,97 (s, 2H). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 4. Получение 5-(азидометил)изофталевой кислоты **662**

Диметил-5-(азидометил)изофталат (**661**) (9,84 г, 39,5 ммоль) и LiOH (2,1 г, 87 ммоль) перемешивали в ТГФ/ H_2O /MeOH при к. т. в течение 48 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме и остаток подкисляли с помощью 1 М HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$) и объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 5-(азидометил)изофталевой кислоты (**662**) (8,0 г, 91,6%), которую использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Стадия 5. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(азидометил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата **663**

5-(Азидометил)изофталевую кислоту (**662**) (4,42 г, 20 ммоль), 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-аминия 2,2,2-трифторацетат (**646**) (25 г, 40 ммоль), NATU (24,4 г, 64 ммоль) и TEA (17 мл, 120 ммоль) перемешивали в ДХМ при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь последовательно промывали с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора NaHCO_3 , воды и солевого раствора, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (7% MeOH/ДХМ) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(азидометил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**663**) (10,9 г, 44,5%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 6. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(((2,2,2-трифторацетил)-1,4-азанил)метил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 664

(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(Азидометил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (**663**) (10,9 г, 8,9 ммоль) и TFA (0,68 мл, 8,9 ммоль) перемешивали в MeOH при к. т. Реакционную смесь гидрогенизировали над 10% Pd-C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (15% MeOH/ДХМ) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(((2,2,2-трифторацетил)-1,4-азанил)метил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**664**) (6,41 г, 54,7%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 7. Получение (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-((10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)метил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата 665

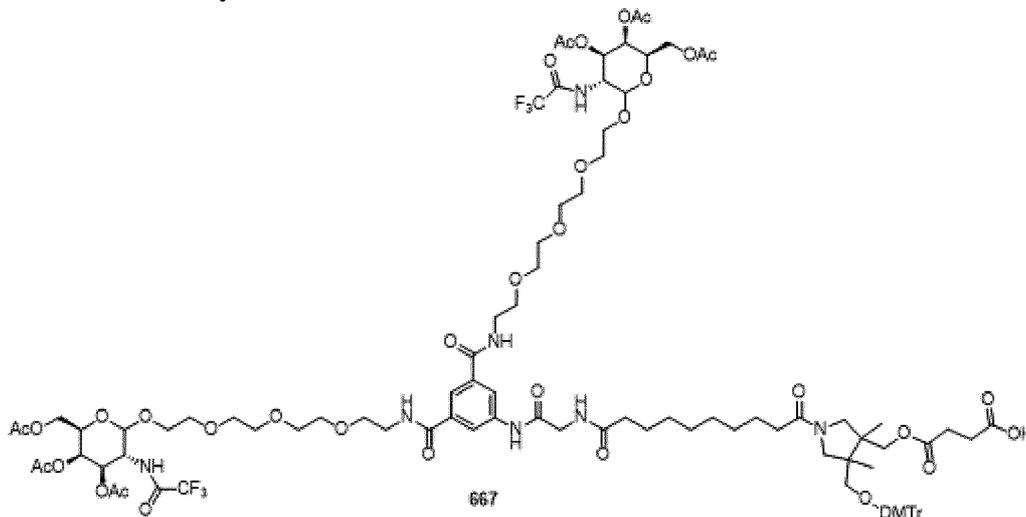
(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-(((2,2,2-трифторацетил)-1,4-азанил)метил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетат (3,0 г, 2,3 ммоль), литий-10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканоеат (**665**) (1,5 г, 2,3 ммоль), НАТУ (1,4 г, 3,7 ммоль) и ТЕА (1 мл, 7,0 ммоль) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, промывали с помощью насыщенного NaHCO₃, воды и солевого раствора, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством автоматической флеш-хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R)-(((5-((10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)метил)-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**665**) (1,8 г, 43,0%). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Стадия 8. Получение 4-((1-(10-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетокси метил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)бензил)амино)-10-оксодеканоеил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 666

Данное соединение получали аналогично 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоте (**654**). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

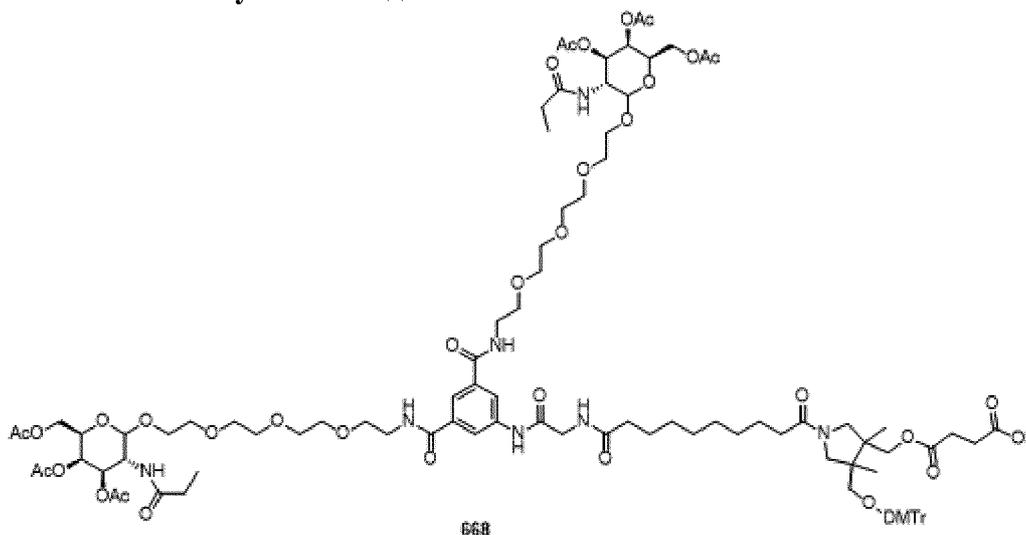
Схема 112 Получение соединения 667



Синтез 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетида)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеcanoил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты **667**

Это соединение получали способом, аналогичным **654** (схема 8), с использованием (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетида)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата вместо перацетилированного галактозамина (**606**). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Схема 113. Получение соединения 668

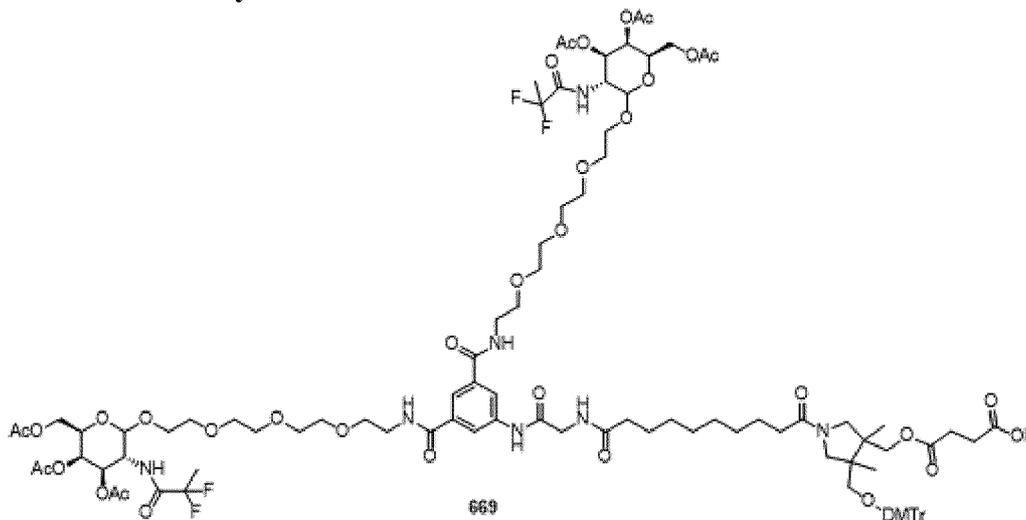


Синтез 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)-3-пропионамид)тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканонил)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 668

Это соединение получали способом, аналогичным **654** (схема 8), с использованием (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-пропионамидотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**619b**) вместо перацетилированного галактозамина (**644**). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

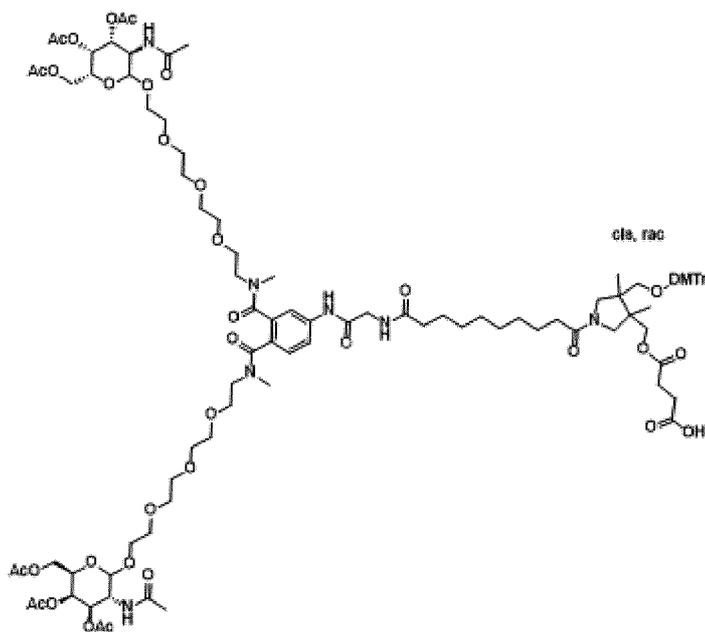
Схема 114 . Получение соединения 669



Синтез 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-диацетокси-6-(ацетокси метил)-3-(2,2-дифторпропанамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканонил)-4-((бис(4-метокси фенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 669

Это соединение получали способом, аналогичным для **654** (схема 8), с использованием (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2-дифторпропанамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (**619c**) вместо перацетилированного галактозамина (**644**). Продукт подтверждали посредством МС (положительная ИЭР).

Схема 115 Получение соединения 670

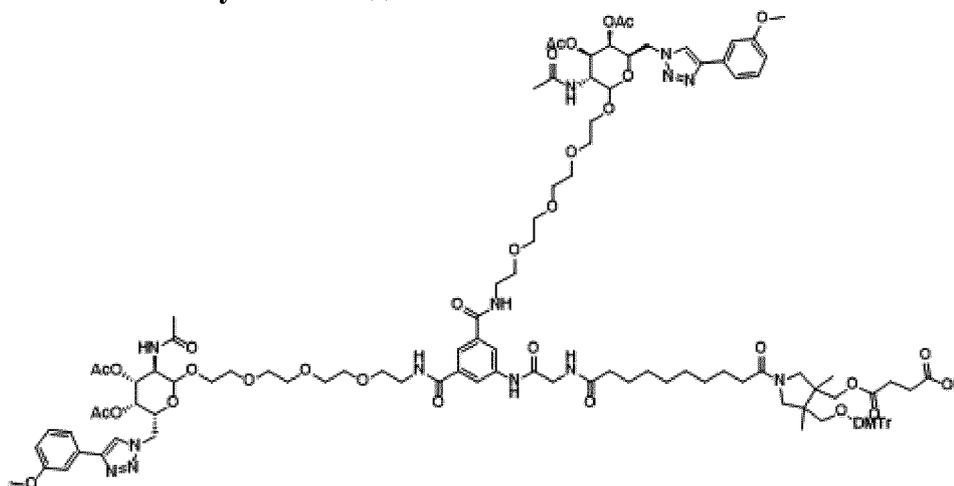


670

Синтез 4-(((1-(10-(((3,4-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканойл)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты **670**

Данное соединение получали аналогично соединению **654** (схема 8) с использованием (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((4-нитро-1,2-фенилен)бис(2-метил-1-оксо-5',8',11'-триокса-2'-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**634**) вместо (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(((5-нитро-1,3-фенилен)бис(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-1,13-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата (**648**).

Схема 116 Получение соединения **671**

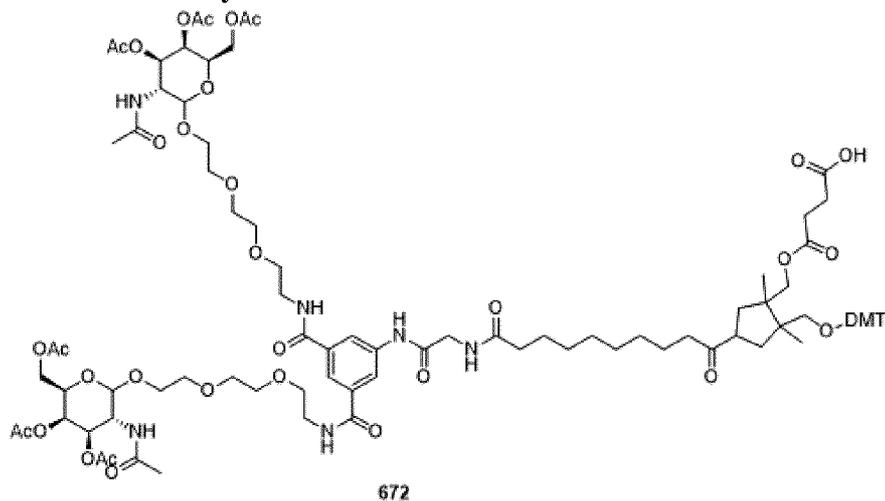


671

Синтез 4-((1-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(((3R,4R,5S,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканойл)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 671

Данное соединение получали аналогично соединению **654** (схема 8) с использованием (2R,3S,4R,5R)-5-ацетамидо-2-((4-(3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-6-((1,1,1-трифтор-2-оксо-6,9,12-триокса-3λ4-азатетрадекан-14-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**643**) вместо 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-аминия 2,2,2-трифторацетата (**646**).

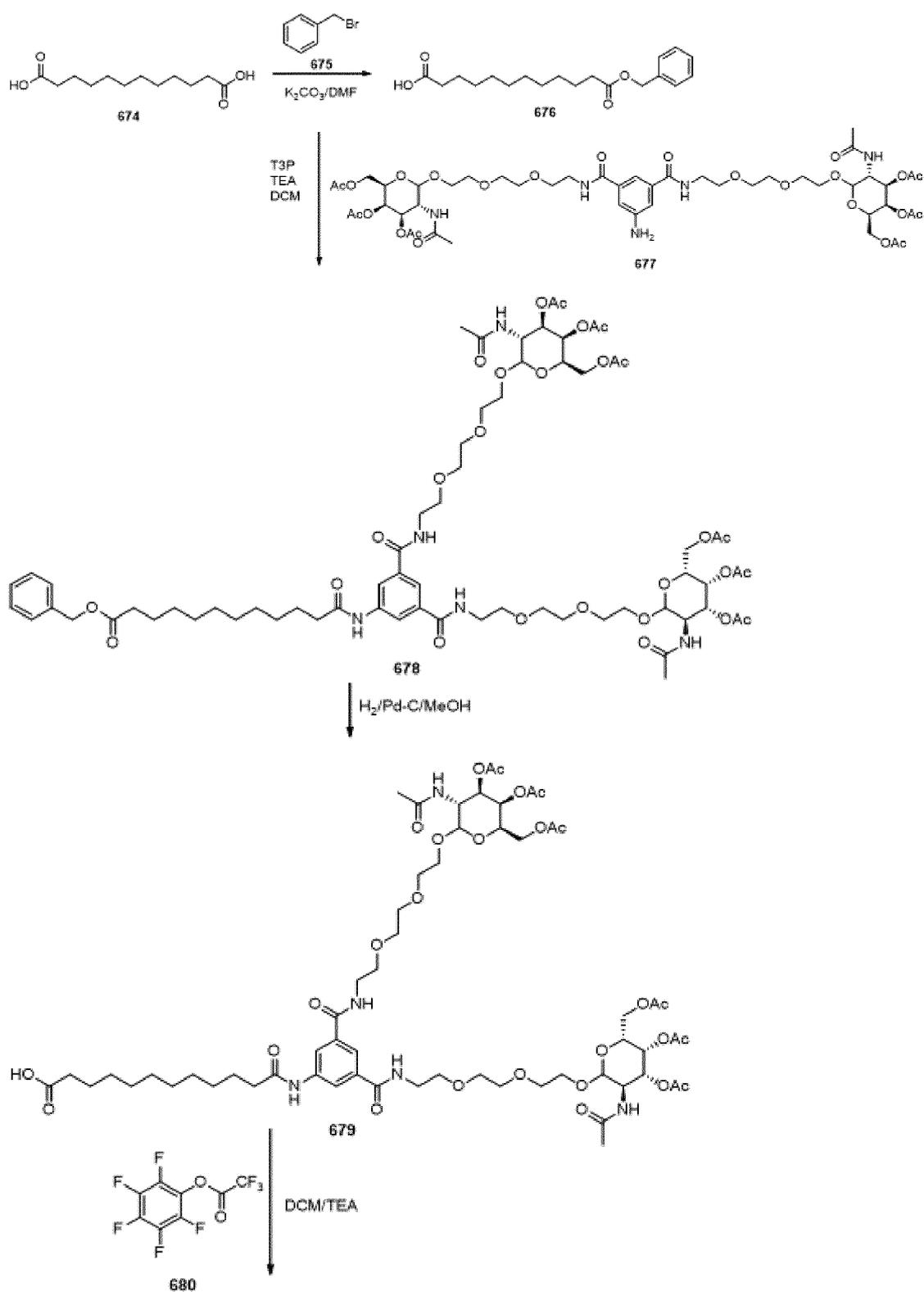
Схема 117 Получение соединения 672

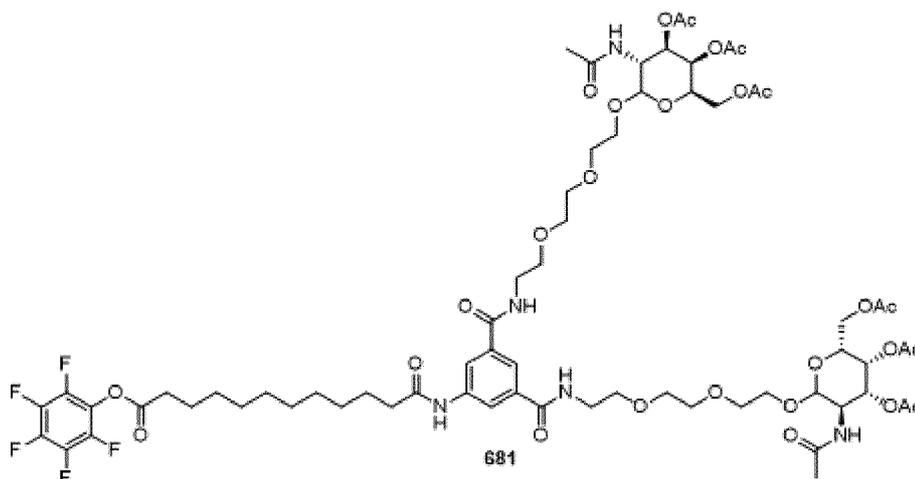


Синтез 4-((4-(10-((2-((3,5-бис((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканойл)-2-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-1,2-диметилциклопентил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 672

Данное соединение получали аналогично соединению **654** (схема 8) с использованием (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-(2-(2-(2-((2,2,2-трифторацетил)-1λ4-азанил)этокси)этокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**624**) вместо 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-аминия 2,2,2-трифторацетата (**646**).

Схема 118 Получение соединения 681





Стадия 1. Получение 12-(бензилокси)-12-оксододекановой кислоты 676

В раствор додекановой кислоты (**674**) (21,0 г, 91,3 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли карбонат калия (10 г, 72,4 ммоль) и бензилбромид (**675**) (10 мл, 84,2 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали до 0°C, затем осторожно подкисляли с помощью 6 М HCl. Разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Экстракт этилацетата промывали солевым раствором (3×250 мл), сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Твердое вещество суспендировали в дихлорметане (200 мл) и фильтровали. Фильтрат, который был теперь добавлен в продукт, концентрировали, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 0 до 10% метанола в ДХМ) с получением 12-(бензилокси)-12-оксододекановой кислоты **6** (**76**) в виде бесцветного масла (13 г, 45%). Структуру подтверждали масс-спектроскопией.

Стадия 2. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетиамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(12-(бензилокси)-12-оксододеканамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата **678**

В раствор (2S,3S,4S,5S)-5-ацетиамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-аминобензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)-тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**677**) (4,0 г, 3,6 ммоль), 12-(бензилокси)-12-оксододекановой кислоты (**676**) (1,3 г, 4,1 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл, 10,8 ммоль) в дихлорметане (75 мл) добавляли по каплям ТЗР (4,5 г, ~9 мл, 50% раствор в этилацетате). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и осторожно гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Двухфазный раствор перемешивали энергично в течение 30 минут. Слой ДХМ отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1×100 мл). Объединенные экстракты сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле 60 (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,5 г, 30%).

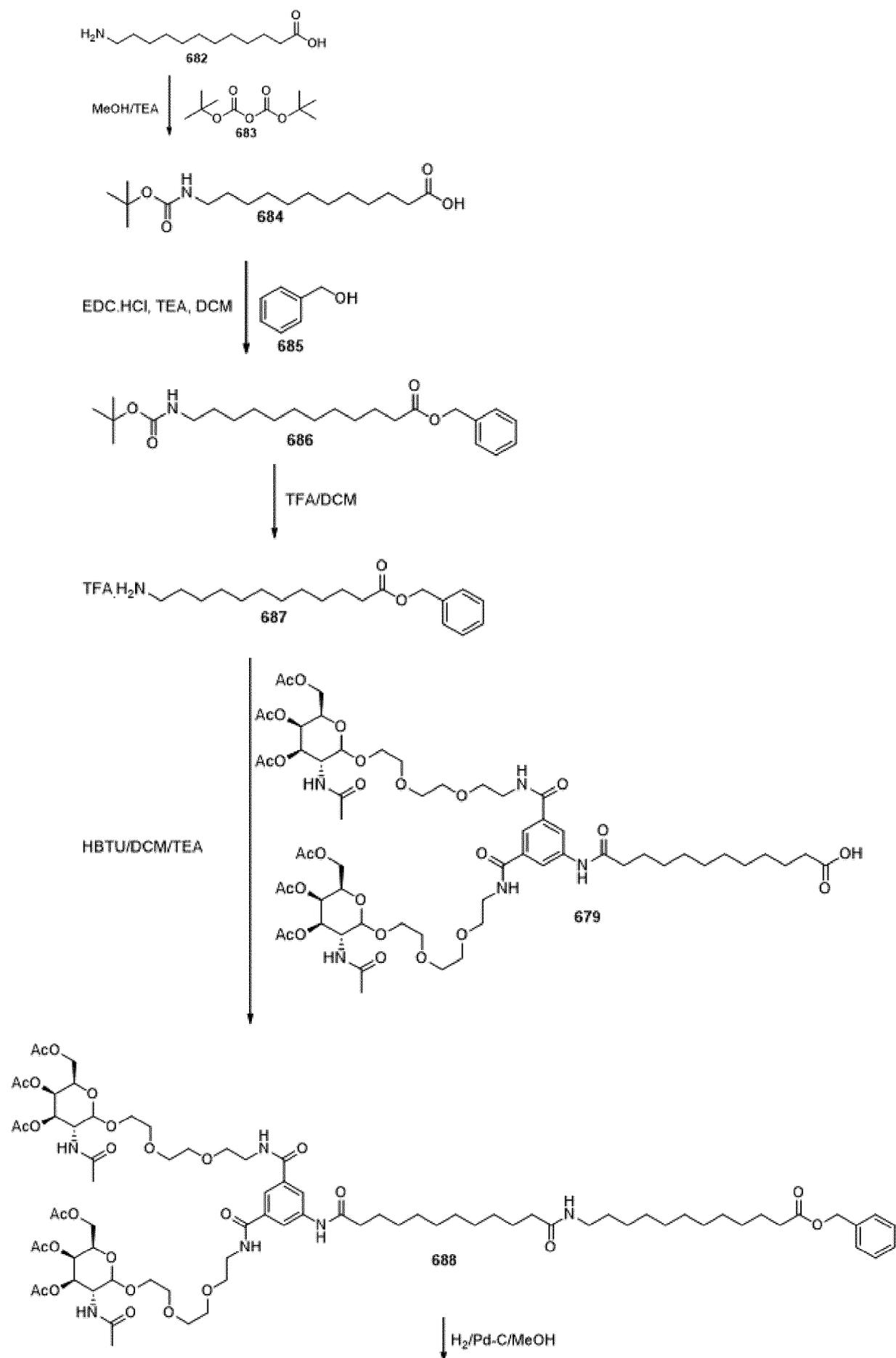
Стадия 3. Получение 12-((3-((2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетокси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-((3S,4S,5S,6S)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-12-оксододекановой кислоты 679

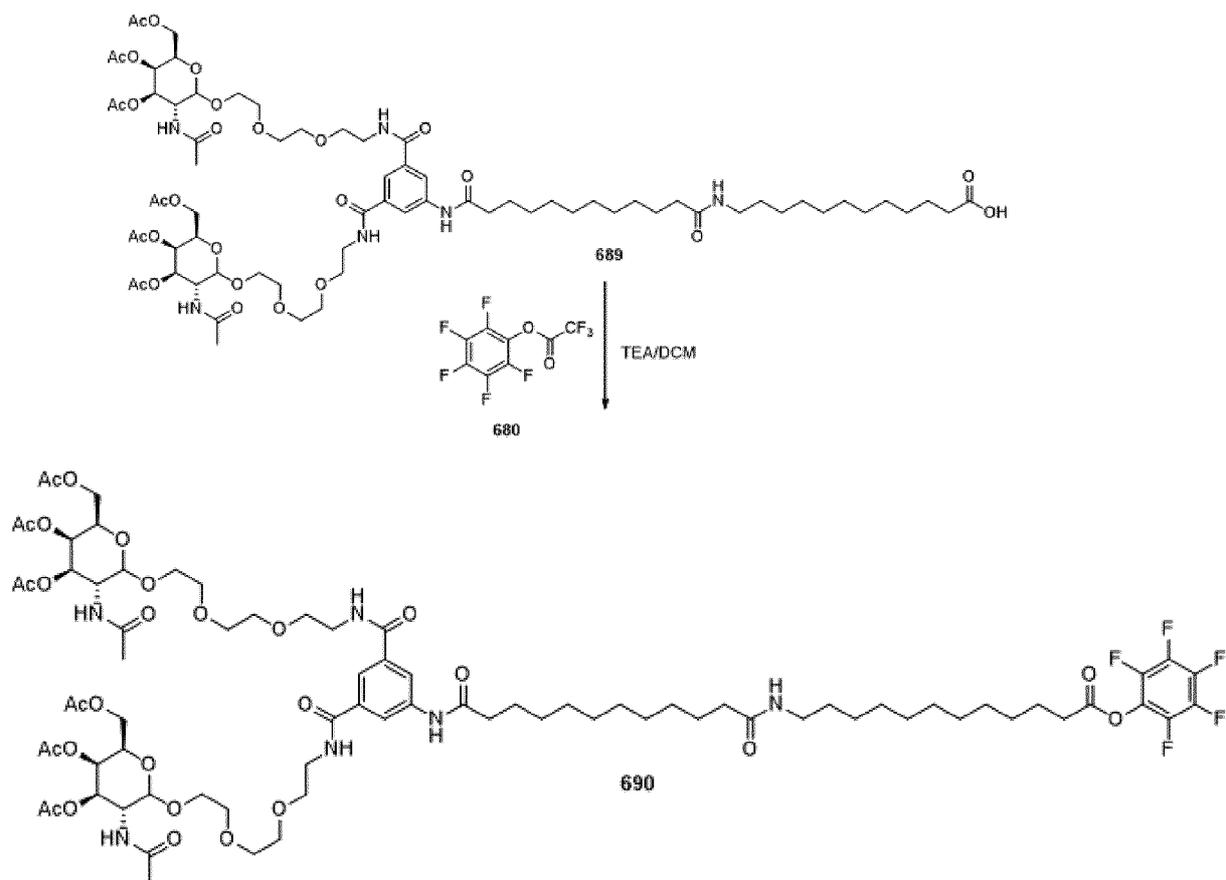
В раствор (2S,3S,4S,5S)-5-ацетидамо-6-(2-(2-(2-(3-((2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этил)карбамоил)-5-(12-(бензилокси)-12-оксододеканамидо)бензамидо)этокси)этокси)-этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (**678**) (1,5 г, 1,1 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли 10% палладий на угле (мокрое основание, 150 мг, 10 мас.%). Раствор барботировали водородом медленно в течение 1 часа. После завершения раствор промывали азотом, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме досуха с получением бесцветного твердого вещества (1,1 г, 79%).

Стадия 4. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетидамо-6-(2-(2-(2-(3-((2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(12-оксо-12-(перфторфенокси)додеканамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 681

В раствор 12-((3-((2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-((3S,4S,5S,6S)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-12-оксододекановой кислоты (**679**) (0,6 г, 0,46 ммоль) и триэтиламина (125 мкл, 0,92 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли пентафторфенилтрифторацетат (**680**) (150 мг, 1,1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (475 мг, 70%). Масса (ИЭР+) m/z 741,0 (M+2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,52 (t, J=5,6 Гц, 2H), 8,14 (d, J=1,4 Гц, 2H), 7,91 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 5,21 (d, J=3,4 Гц, 2H), 4,97 (dd, J=11,2, 3,4 Гц, 2H), 4,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,06-3,99 (m, 7H), 3,88 (dt, J=11,2, 8,8 Гц, 2H), 3,77 (ddd, J=11,1, 5,6, 3,9 Гц, 2H), 3,62-3,46 (m, 22H), 3,46-3,38 (m, 5H), 2,77 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,31 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,10 (s, 7H), 1,99 (s, 7H), 1,89 (s, 7H), 1,77 (s, 7H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,40 -1,20 (m, 14H). Масса (ИЭР+) m/z 741,0 (M+2H).

Схема 119 Получение соединения 690





Стадия 1. Получение 12-((трет-бутоксикарбонил)амино)додекановой кислоты **684**

Раствор 12-аминододекановой кислоты (**682**) (5,0 г, 23,3 ммоль), ди-трет-бутилдекарбоната (**683**) (6,1 г, 27,9 ммоль) и триэтиламина (6,3 мл, 46,6 ммоль) в метаноле (75 мл) нагревали до 60°C в течение 3 ч., затем при комнатной температуре в течение ночи. После завершения раствор концентрировали в вакууме досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение бензил-12-((трет-бутоксикарбонил)амино)додеканоата **685**

Раствор неочищенной 12-((трет-бутоксикарбонил)амино)додекановой кислоты (**684**) (9,0 г, 30,0 ммоль), бензилового спирта (**685**) (3,1 г, 30,0 ммоль), гидрохлорида EDC (6,9 г, 36,0 ммоль) и триэтиламина (12 мл, 90,0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения раствор промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и солевого раствора (100 мл). Раствор дихлорметана сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали досуха. Посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле 60 (градиент: от 0 до 50% этилацетата в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (2,0 г, 21% с двух стадий).

Стадия 3. Получение 12-(бензилокси)-12-оксододекан-1-аминия трифторацетата **687**

Раствор бензил-12-((трет-бутоксикарбонил)амино)додеканоата (**686**) (2,0 г, 4,9 ммоль), дихлорметана (15 мл) и TFA (5 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением продукта в виде вязкого масла (2,1 г, количественно).

Стадия 4. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(12-((12-(бензилокси)-12-оксодецил)амино)-12-оксодеканамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 688

Раствор 12-(((3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-(2-(((3S,4S,5S,6S)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этил)карбамоил)фенил)амино)-12-оксодекановой кислоты (**688**) (750 мг, 0,54 ммоль), 12-(бензилокси)-12-оксодекан-1-аминия трифторацетата (**687**) (225 мг, 0,54 ммоль), HBTU (210 мг, 0,54 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,3 мл, 1,62 ммоль) в дихлорметане (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (100 мл). Дихлорметан сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (**688**) в виде бесцветного масла (605 мг, 70%).

Стадия 5. Получение 12-(12-(((3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-(2-(((3S,4S,5S,6S)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-12-оксодеканамидо)додекановой кислоты 689

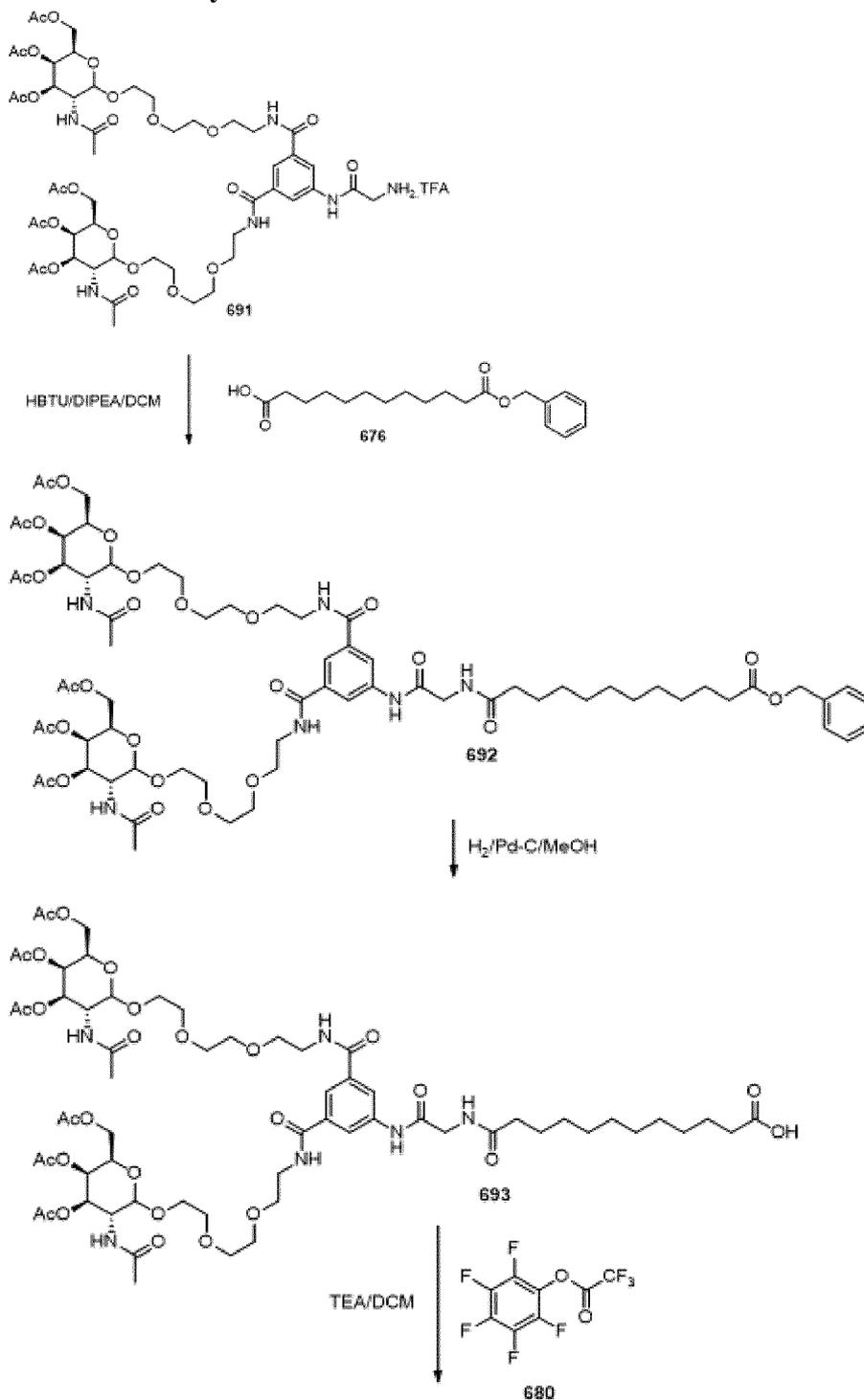
Гидрогенизацию проводили, как ранее описано с получением (**689**) (350 мг, 55%)

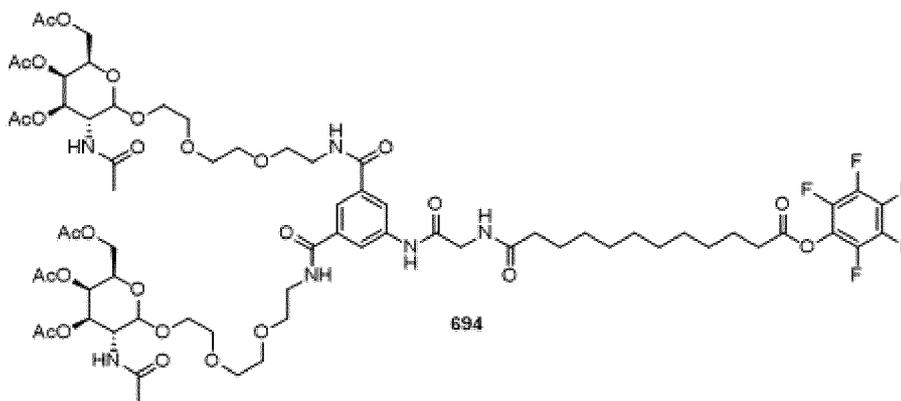
Стадия 6. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(12-оксо-12-((12-оксо-12-(перфторфенокси)-додецил)амино)додеканамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)-тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 690

Образование сложного эфира PFP проводили, как описано выше, с получением необходимого продукта (**690**) (112 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,65 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,52 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (t, J=1,4 Гц, 2H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,68 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,21 (d, J=3,4 Гц, 2H), 4,97 (dd, J=11,2, 3,4 Гц, 2H), 4,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,07-3,96 (m, 6H), 3,88 (dt, J=11,2, 8,9 Гц, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,64-3,36 (m, 24H), 3,15-3,03 (m, 6H), 2,99 (q, J=6,5 Гц, 2H),

2,76 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2,31 (t, J=7,4 Гц, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,99 (s, 7H), 1,89 (s, 7H), 1,76 (s, 6H), 1,70-1,53 (m, 3H), 1,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,40-1,10 (m, 29H). Масса (ИЭР+) m/z 839,7 (M+2H).

Схема 120 Получение соединения 694





Стадия 1. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(12-(бензилокси)-12-оксододеканамидо)ацетамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата 692

Раствор 2-((3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-(2-(((3S,4S,5S,6S)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтан-1-аминия трифторацетата (**691**) (1,0 г, 0,8 ммоль), 12-(бензилокси)-12-оксододекановой кислоты (**676**) (256 мг, 0,8 ммоль), НВТУ (341 мг, 0,9 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,4 мл, 2,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Раствор сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле 60 (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,8 г, 68%).

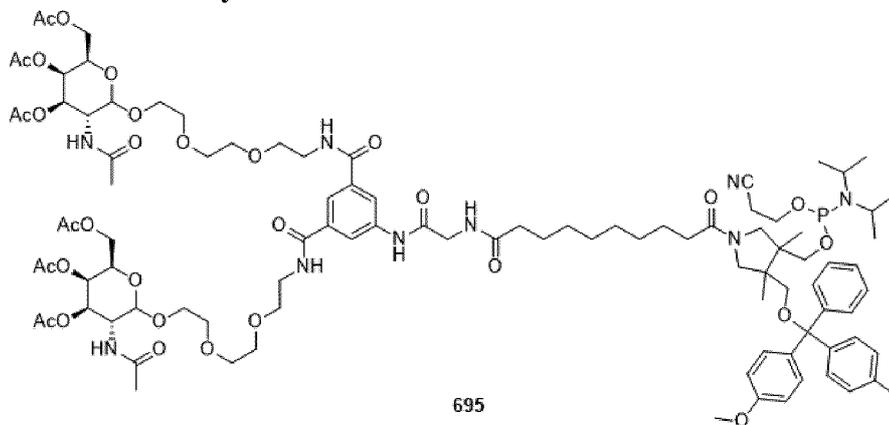
Стадия 2. Получение 12-((2-((3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-((2-(2-(2-(((3S,4S,5S,6S)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-12-оксододекановой кислоты 693

Соединение **693** получали с использованием условий, аналогичных условиям, описанным в данном документе для аналогичного превращения (450 мг, 60%).

Стадия 3. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(12-оксо-12-(перфторфенокси)додеканамидо)ацетамидо)бензамидо)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата 694

Соединение **694** получали с использованием условий, аналогичных условиям, описанным в данном документе для аналогичного превращения (460 мг, 91%). Масса (ИЭР+) m/z 1537,8 (M+H).

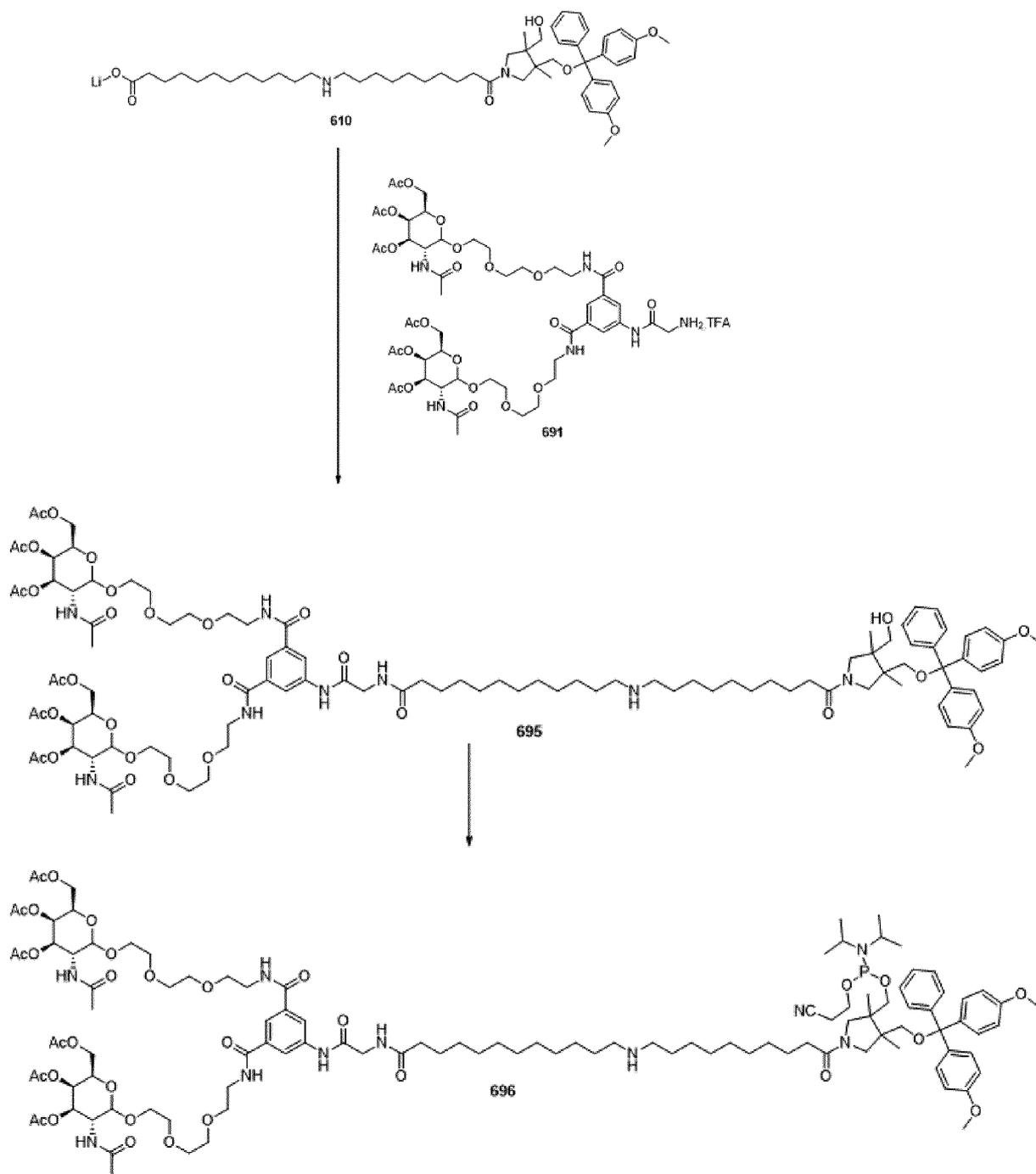
Схема 121 Получение соединения 695



Синтез (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-((((((((5-(2-(10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(((2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфанеил)-окси)метил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)ацетамидо)-изофталойл)бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))-бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-6,3,4-триил)тетраацетата **695**

В раствор (2S,3S,4S,5S)-5-ацетамидо-6-(2-(2-(2-(3-(((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)-этил)карбамоил)-5-(2-(10-(3-(((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодеканамидо)ацетамидо)бензамидо)-этоксид)этоксид)этоксид)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диил)диацетата (**672**) (1,6 г, 0,9 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,4 мл, 1,8 ммоль) в безводном дихлорметане (25 мл) добавляли 2-цианоэтил-N, N-диизопропилхлорфосфорамидит (0,3 мл, 1,35 ммоль). Раствор перемешивали в течение 75 минут при комнатной температуре, затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (градиент: от 0 до 10% MeOH в ДХМ (0,1% TEA)) с получением продукта в виде бесцветного масла (1,1 г, 62%).
 31P ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 146,76 (s), 146,42 (s, 2 перекрывающиеся сигналы), 146,34 (s). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,54 (t, J=5,6 Гц, 2H), 8,17-8,09 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,39-7,26 (m, 4H), 7,26-7,17 (m, 6H), 6,91-6,83 (m, 4H), 5,21 (d, J=3,4 Гц, 2H), 4,97 (dd, J=11,2, 3,4 Гц, 2H), 4,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,73 (s, 10H), 3,66-3,36 (m, 35H), 3,28-3,06 (m, 6H), 3,06-2,87 (m, 3H), 2,72-2,63 (m, J=11,5, 5,8 Гц, 2H), 2,10 (m, 12H), 1,99 (s, 6H), 1,89 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,47 (d, J=7,2 Гц, 4H), 1,23 (dq, J=13,9, 6,4 Гц, 18H), 1,17-1,04 (m, 10H), 0,98 (dt, J=13,4, 5,9 Гц, 10H).

Схема 122 Получение соединения 696



Стадия 1. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетидамо-6-(2-(2-(2-(3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(12-((10-(3-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-4-(гидроксиметил)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-10-оксодецил)амино)додеканамида)ацетидамо)бензамида)этокси)этокси)этокси)-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата 695

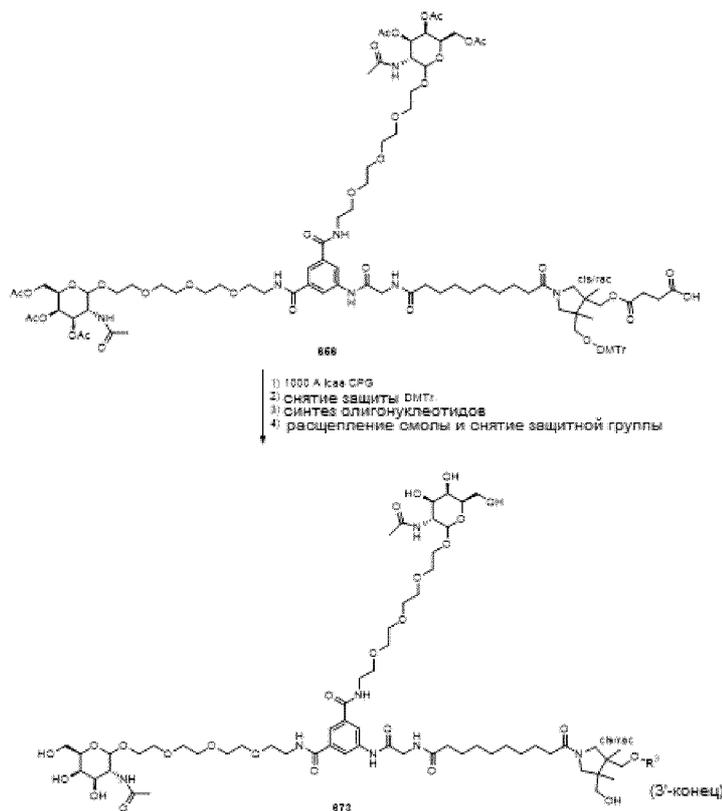
Соединение 695 получали с использованием условий, аналогичных условиям, описанным в данном документе для аналогичного превращения (1,9 г, 61%).

Стадия 2. Получение (2S,3S,4S,5S)-5-ацетидамо-6-(2-(2-(2-(3-((2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетидамо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)-этокси)этил)карбамоил)-5-(2-(12-((10-(3-((бис(4-

**метоксифенил)(фенил)метокси)-метил)-4-(((2-
цианэтоксидиизопропиламино)фосфанил)окси)метил)-3,4-диметилпирролидин-1-
ил)-10-оксодециламино)додеканамидо)ацетиламино)бензамидо)-этоксидиэтоксидиэтоксиди-
2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата 696**

Соединение **96** получали с использованием условий, подобных условиям, описанных в данном документе для подобного превращения (1,35 г, 65%). ^{31}P ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 146,79 (s), 146,76 (s), 146,42 (s), 146,36 (s). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,54 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 8,13 (dd, $J=6,1, 3,5$ Гц, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,92-6,83 (m, 4H), 5,21 (d, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,97 (dd, $J=11,2, 3,4$ Гц, 2H), 4,54 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,07-3,97 (m, 6H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,62-3,45 (m, 23H), 3,42 (m, 6H), 3,27-2,92 (m, 14H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,10 (s, 8H), 1,99 (s, 9H), 1,89 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,52-1,42 (m, 6H), 1,22 (d, $J=8,0$ Гц, 24H), 1,17 (t, $J=7,3$ Гц, 11H), 1,09 (dt, $J=6,7, 3,3$ Гц, 9H), 1,03-0,92 (m, 9H).

Схема 123 . Общий синтез конъюгатов формулы I с олигонуклеотидом, присоединенным на 3'-конце (соединение 673)



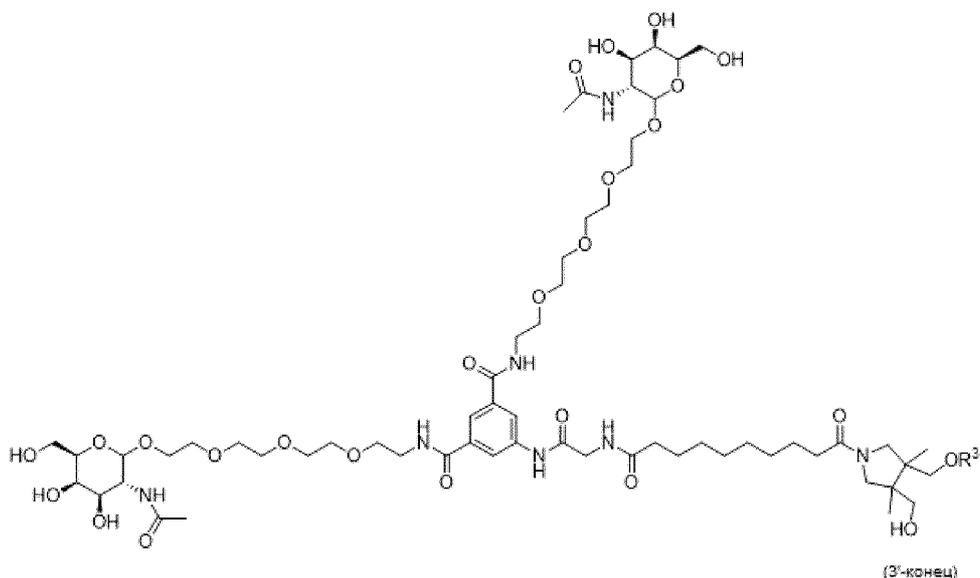
Общий способ синтеза бидентатных нацеливающихся на ASGPr лигандов из сукцинатных лигандов служил примером для 4-(((1-(10-(((3,5-бис((2-(2-(2-(2-(((3R,4R,5R,6R)-3-ацетиламино-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксидиэтоксидиэтоксиди)-этил)карбамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-10-оксодеканойл)-4-((бис(4-метоксифенил)(фенил)метокси)метил)-3,4-диметилпирролидин-3-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты 673

Сукцинат загружали на CPG (контрольное пористое стекло) с LCAA (длинноцепочечным аминоалкилом) длиной 1000 Å с использованием стандартных химических методов сочетания амидов. CPG с LCAA (2,0 г) суспендировали в ДХМ (5 мл) и MeCN (7,6 мл). Диизопропилкарбодиимид (100 мкл), N-гидроксисукцинимид (110 мкл, 30 мкм/г), пиридин (110 мкл) и **656** (200 мг, 0,1 ммоль) добавляли и суспензию аккуратно перемешивали в течение 16 ч. при к. т. CPG восстанавливали фильтрацией, промывали с помощью ДХМ (×3) и MeCN (×3) и сушили в глубоком вакууме. Раствор 5% ангидрида уксусной кислоты/5% N-метилимидазола/5% пиридина в ТГФ добавляли и суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч. CPG восстанавливали фильтрацией, промывали с помощью ДХМ (× 3) и MeCN (× 3) и сушили в глубоком вакууме. Определяли, что загрузка составляет 31,3 мкмоль/г (анализ DMTg с помощью оптической спектроскопии 504 нм). Полученную твердую подложку из CPG, нагруженную GalNAc, использовали в автоматическом синтезе олигонуклеотидов с использованием стандартных процедур. Снятие защиты нуклеотида с последующим удалением с твердой подложки (с одновременным снятием защиты ацетата галактозамина) обеспечило получение конъюгата **673** GalNAc-олигонуклеотид.

Примеры 27a-27i

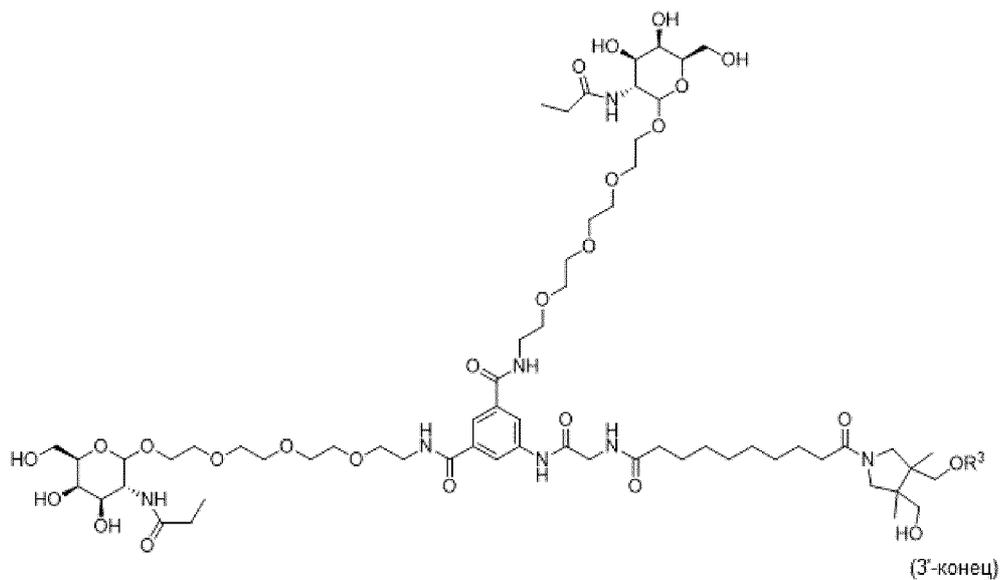
Используя общую процедуру, показанную на схемах 123, были получены следующие конъюгаты (27a-27i), где R³ представляет собой модифицированную миРНК TTR, описанную в таблице А ниже.

Пример 27a



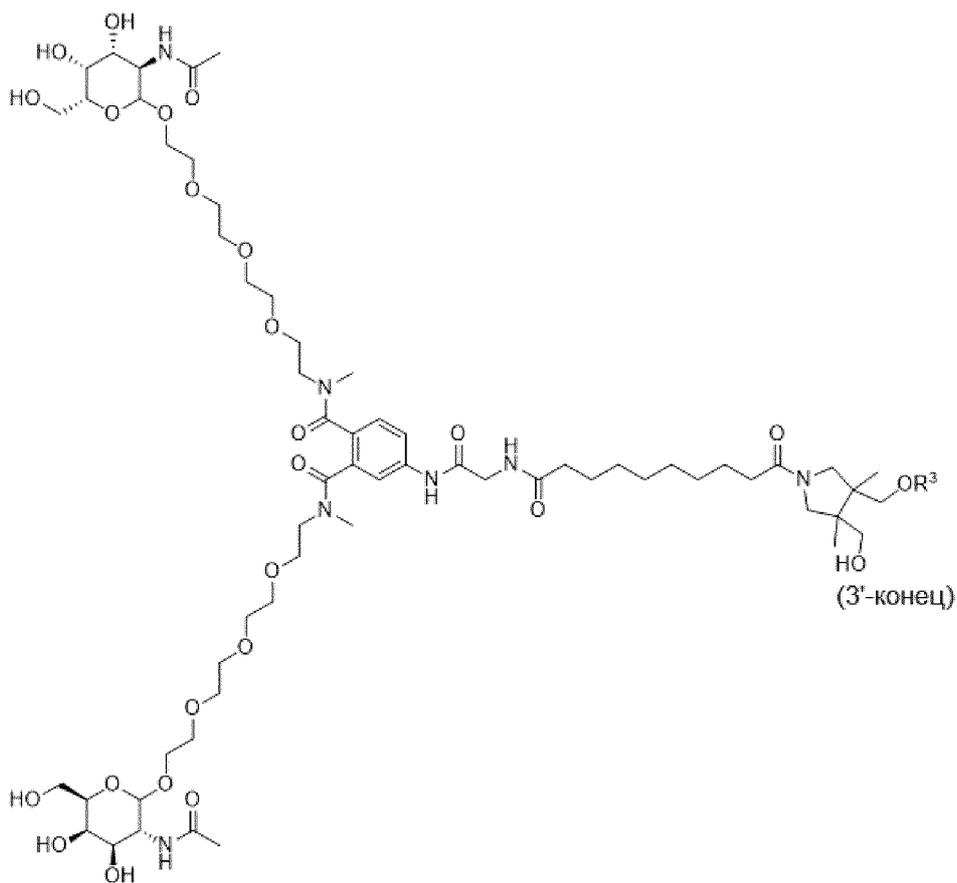
МС (положительная), рассчитано: 8184,7; измерено: 8184,2

Пример 27b



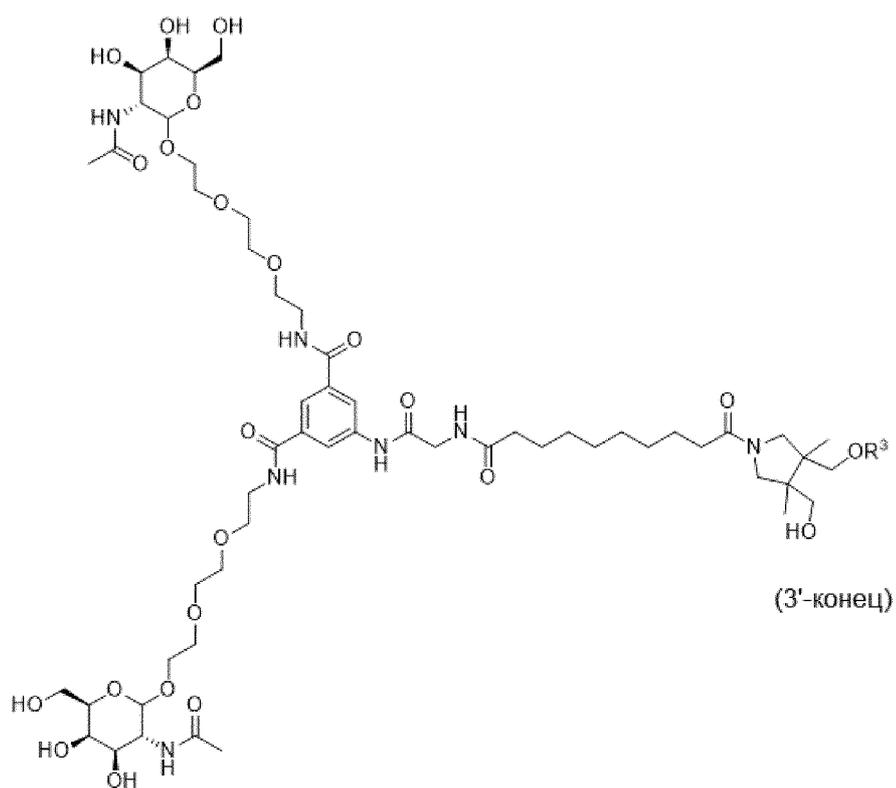
МС (положительная), рассчитано: 8212,7; измерено: 8211,9

Пример 27с



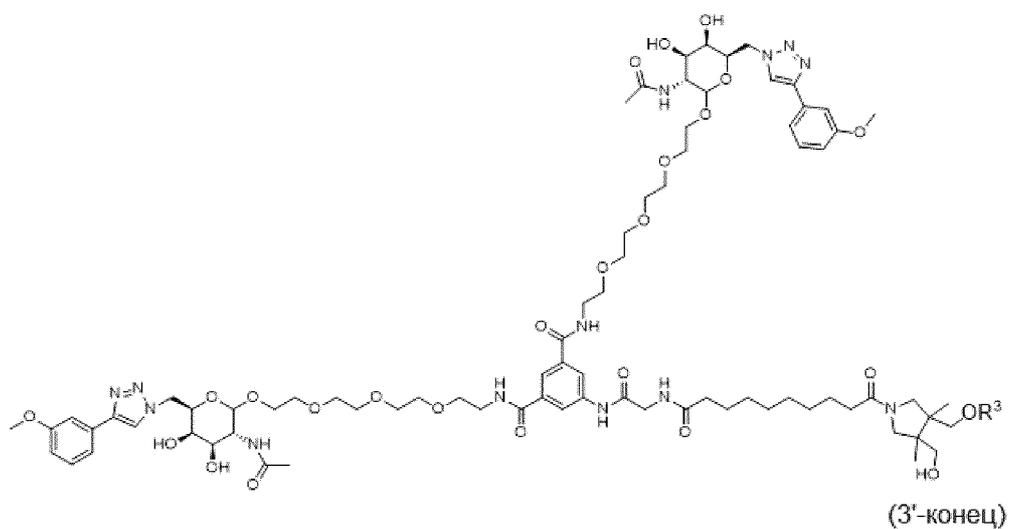
МС (положительная), рассчитано: 8212,7; измерено: 8212,8

Пример 27d



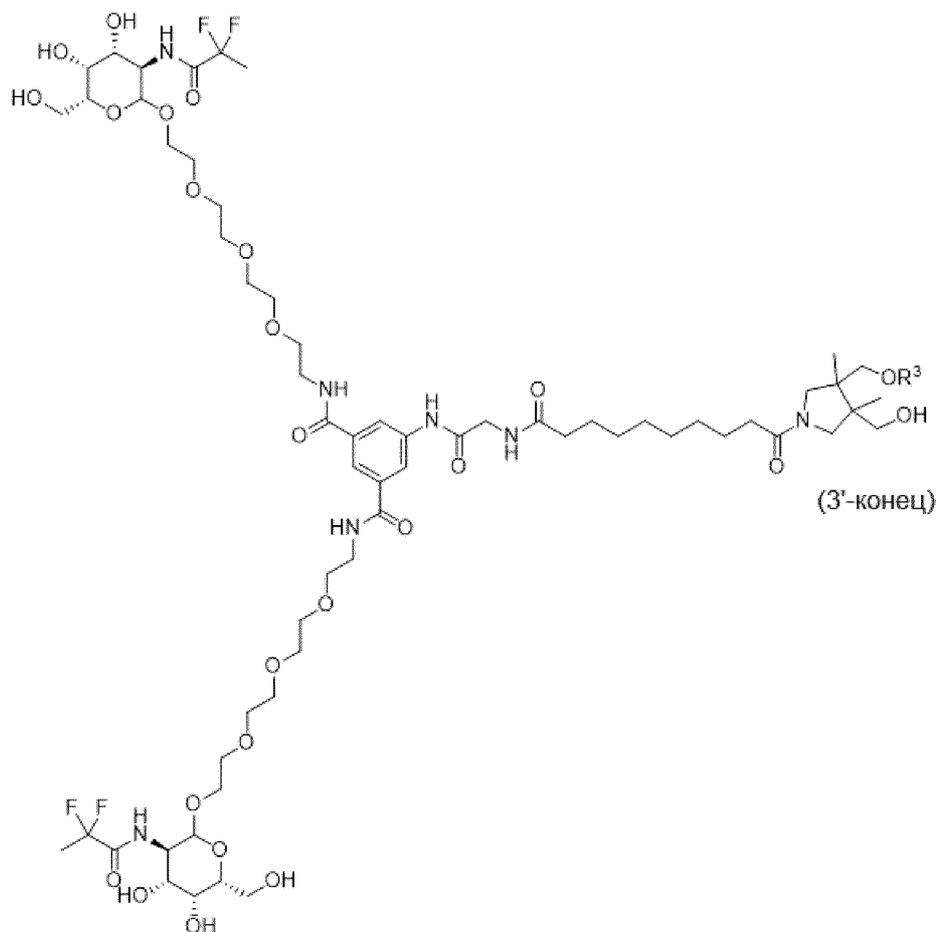
МС (положительная), рассчитано: 8096,6; измерено: 8097,0

Пример 27e



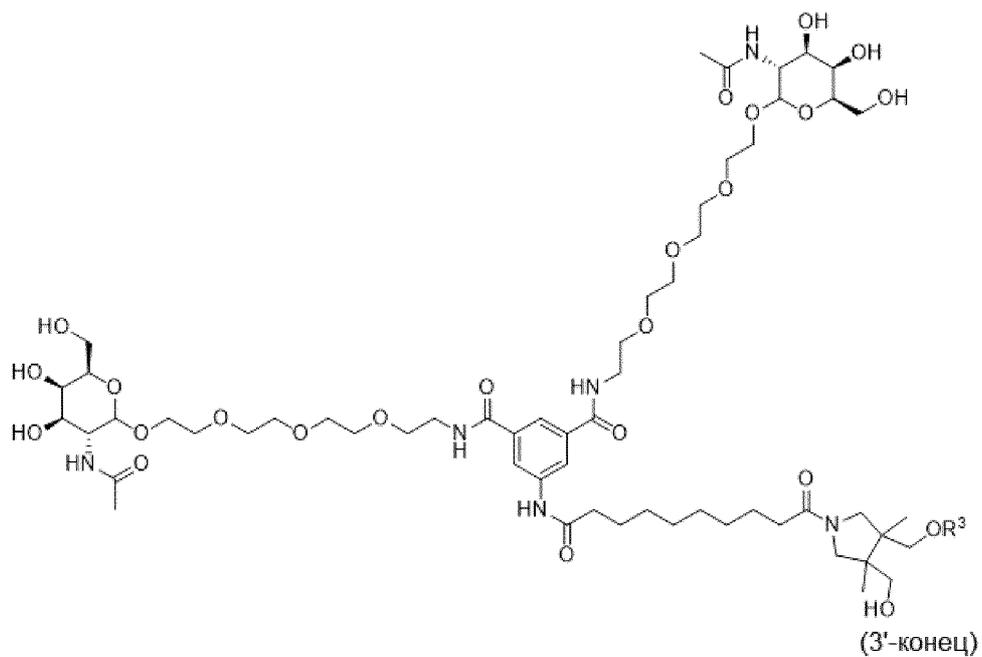
МС (положительная), рассчитано: 8499,0; измерено: 8498,7

Пример 27f



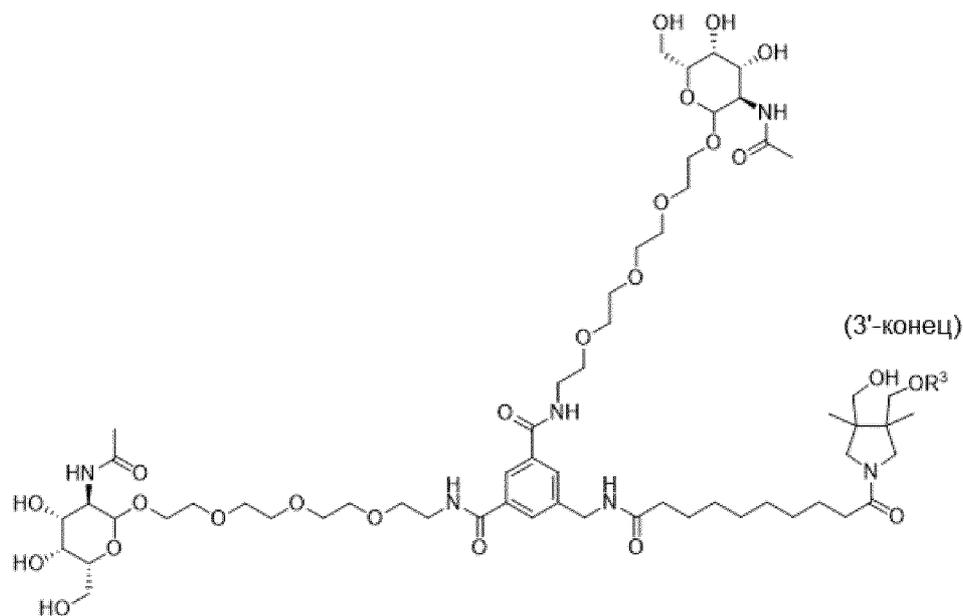
МС (положительная), рассчитано: 8284,7; измерено: 8283,8

Пример 27g

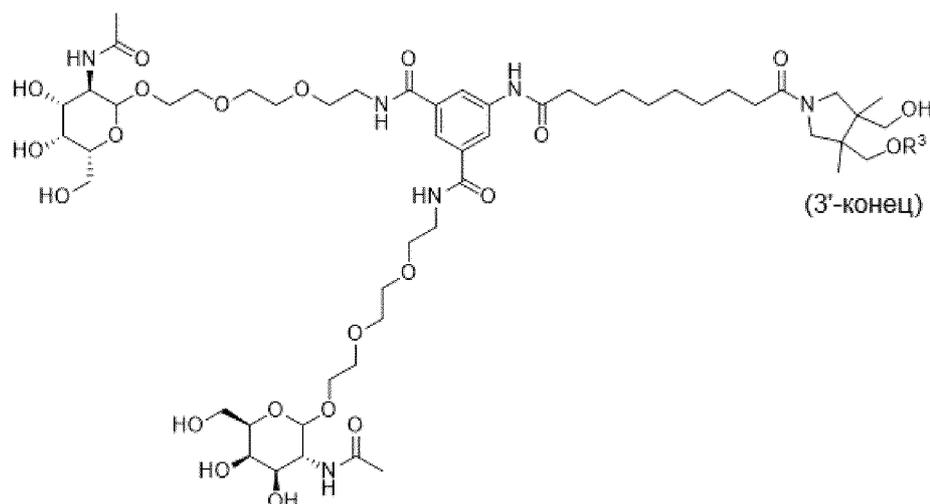


МС (положительная), рассчитано: 7596,0; измерено: 7596,8

Пример 27h

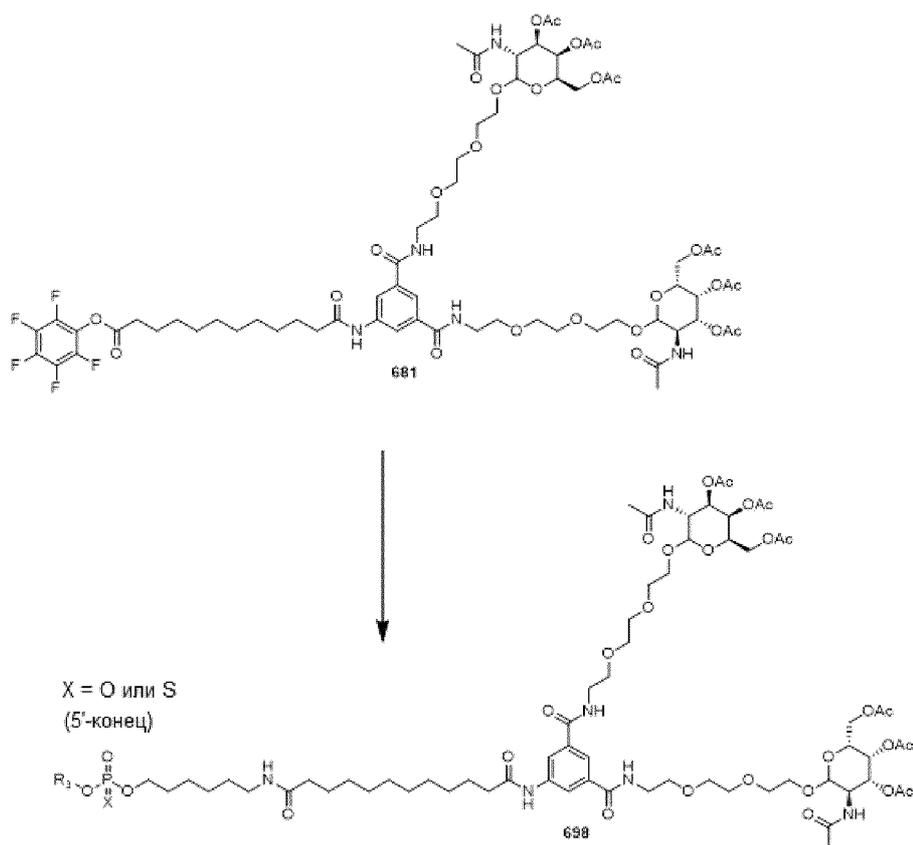


Пример 27i

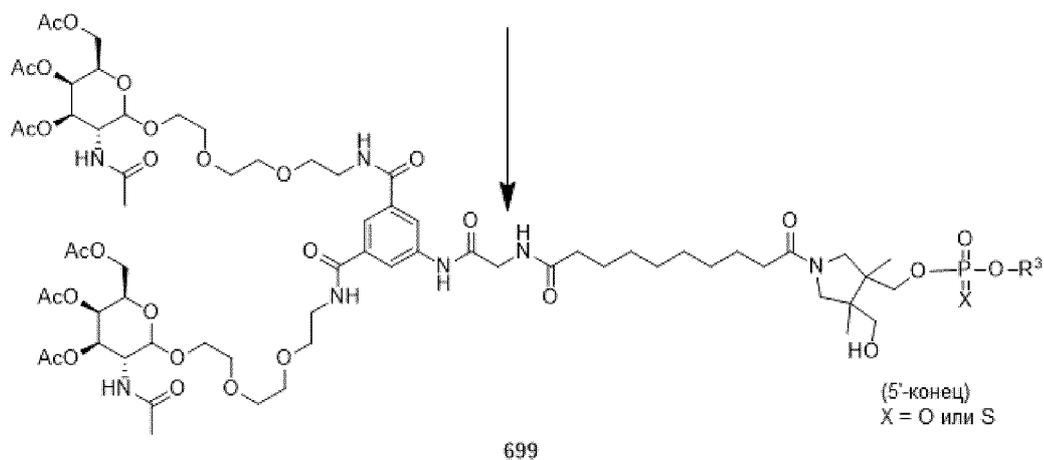
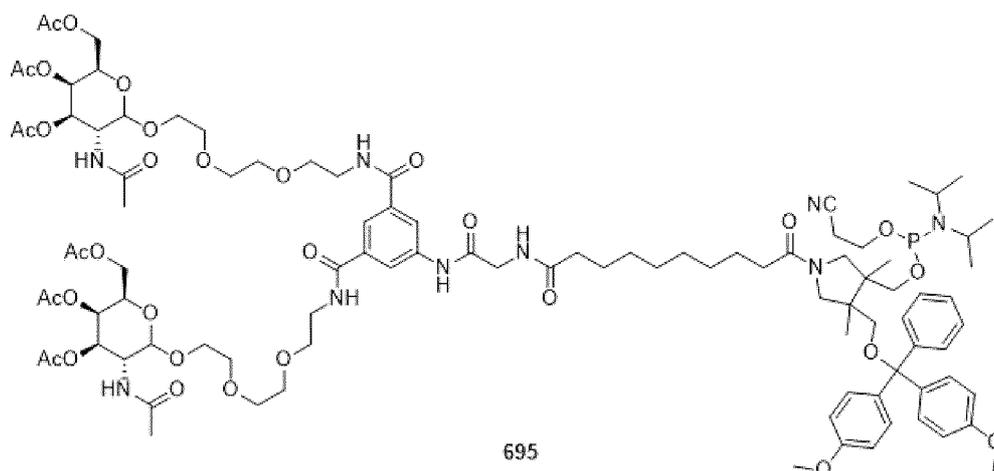


Схемы 124 и 125. Общий синтез конъюгатов формулы I с олигонуклеотидом, связанным на 5'-конце (соединение 698)

Сложные пентафторфениловые эфиры были связаны с модификатором C_6 5'-аминогруппы с фосфатной/фосфотиоатной связью на олигонуклеотиде смысловой цепи с использованием стандартных условий связывания. Стандартное расщепление и снятие защиты обеспечивало необходимый конъюгат смысловой цепи. Например, сложный пентафторфениловый эфир **681** использовали для получения конъюгата **698**, представленного ниже (схема 124).



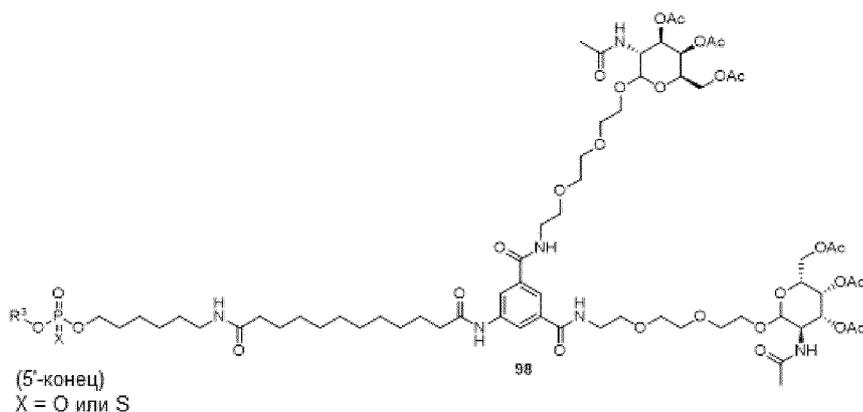
Амидофосфиты были связаны с 5'-гидроксилом концевого нуклеотида смысловой цепи с использованием стандартной химии связывания амидофосфита. Стандартное расщепление и снятие защиты обеспечивало необходимый конъюгат смысловой цепи. Например, амидофосфит **695** использовали для получения конъюгата **699**, представленного ниже (схема 125).



Примеры 27j-27k

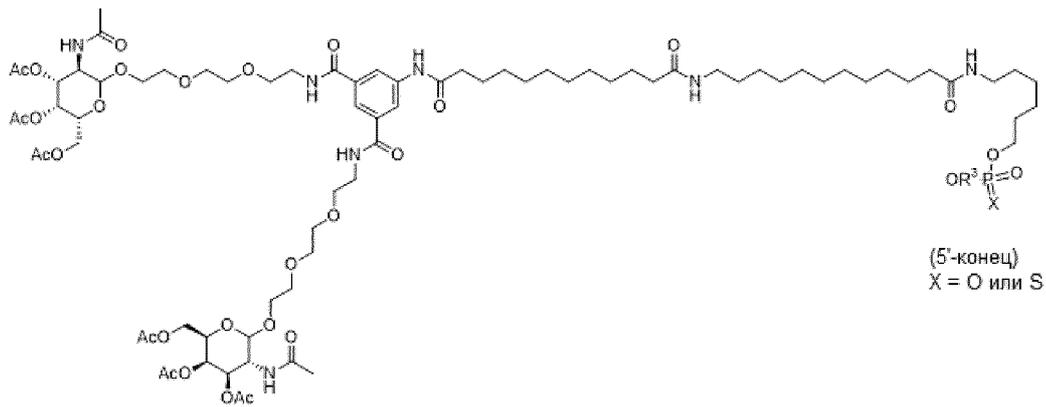
Используя общую процедуру, показанную на схемах 124 и 125, были получены следующие конъюгаты (27j-27k), где R^3 представляет собой модифицированную миРНК TTR, описанную в таблице А ниже.

Пример 27j



МС (положительная), рассчитано: 8056,7; измерено: 8056,1

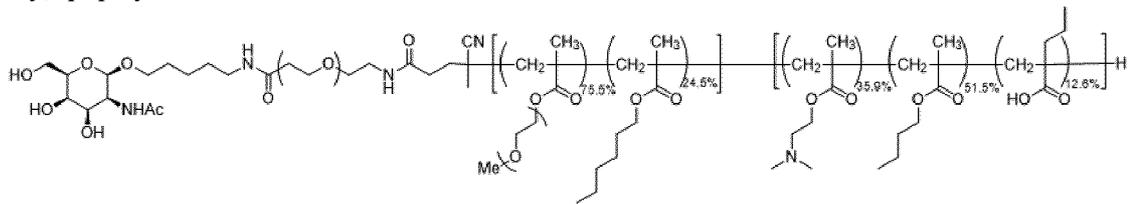
Пример 27k



МС (положительная), рассчитано: 8254,0; измерено: 8253,5

Пример 28. Тестирование *in vivo* конъюгатов миРНК ТТР, доставляемых совместно с мицеллой полимера

Конъюгат из примера 27d, где R³ представляет собой модифицированную миРНК ТТР, описанную в таблице 28-1 ниже (лиганд), тестировали на активность *in vivo* на мышинной модели блокирования ТТР дикого типа. Лиганд является возможным средством для лечения орфанного заболевания, представляющего собой амилоидоз ТТР (транстиретина). Было обнаружено, что включение полимера, дестабилизирующего мембрану, формулы:



с лигандом увеличивает высвобождение эндосом конъюгата после клеточного поглощения гепатоцитами. Известно, что у людей, страдающих амилоидозом ТТР, неправильное сворачивание и агрегация белка транстиретина связаны с прогрессированием заболевания. Используя лиганд в комбинации с полимером, дестабилизирующим мембрану, количество неправильно свернутого/агрегированного белка у пациента может быть уменьшено с возможным результатом остановки прогрессирования заболевания.

Таблица 28-1. Химически модифицированные дуплексы миРНК ТТР

Смысловая нить 5' - 3'	Антисмысловая нить 5'-3'
<u>AsasCaGuGuUCUuGcUcUaUaA</u> (SEQ ID NO:1)	<u>usUsaUaGaGcAagaAcAcUgUusus</u> (SEQ ID NO:2)

2'-О-метил-нуклеотиды=нижний регистр; 2'-фтор-нуклеотиды=ВЕРХНИЙ РЕГИСТР; фосфотиоатный линкер=s; немодифицированный=ВЕРХНИЙ РЕГИСТР

Как последовательность миРНК ТТР, так и животная модель были описаны Nair et al. J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136 (49), pp 16958-16961. Все процедуры, связанные с

животными, проводились в соответствии с письменными рабочими процедурами, в соответствии с Руководством Канадского совета по уходу за животными (ССАС) по надлежащей практике обращения с животными и одобрены местным институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IACUC).

Лечение. Три группы самок мышей C57BL/6 (n=4) получали однократную дозу лиганда 0,35 мг/кг в комбинации с 10 мг/кг, 20 мг/кг или 30 мг/кг полимера один раз в день 0 (1 доза на животное) через подкожную инъекцию в лопаточную область. В качестве контроля двум группам животных вводили дозу только лиганда 1,8 мг/кг или 0,35 мг/кг (без полимера). Животные, которым вводили только носитель (ФСБ), служили отрицательным контролем.

Сборы. У всех животных брали кровь в определенные моменты времени после введения испытуемого вещества (дни 2, 5, 7, 14 и 21) для определения максимального снижения уровней TTR в плазме крови и продолжительности фармакологической активности.

Анализ. Уровни белка TTR в образцах плазмы крови определяли с использованием набора для твердофазного ИФА Abnova Prealbumin (Mouse) (Cedar Lane, номер по каталогу KA2070) в соответствии с инструкциями производителя. Значения белка TTR в плазме крови рассчитывали для отдельных образцов плазмы крови и определяли среднее значение для каждой группы. По этим средним значениям определяли уровни белка TTR относительно контроля (% относительно животных, получавших ФСБ).

Результаты. Экспериментальные данные представлены в таблице 28-2. Значения представляют процент уровней белка TTR (относительно контроля ФСБ) в дни 2, 5, 7, 14, 21 и 28 после обработки.

Заключение. Животные, получавшие лиганд в комбинации всего с 10 мг/кг полимера, демонстрировали заметное увеличение блокирования целевой мРНК по сравнению с одним лигандом. Кроме того, в присутствии полимера активность проявлялась быстрее, а продолжительность эффекта резко увеличивалась. У мышей, получавших только полимер в дозе 30 мг/кг, не наблюдалось снижения белка TTR по сравнению с ФСБ.

Уровни белка TTR в плазме крови мышей после однократного подкожного введения лиганда из таблицы 28-1 в присутствии или отсутствии различных количеств полимера.

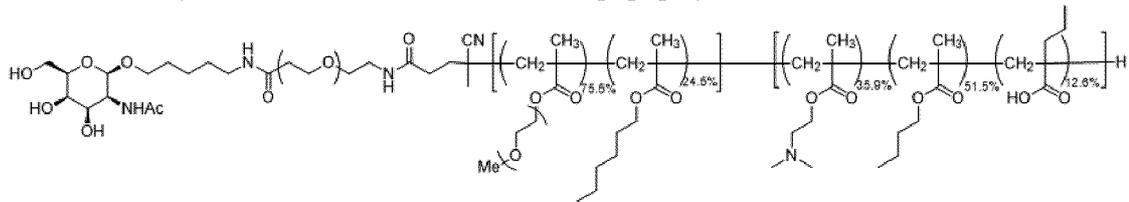
Данные по белку TTR выражены в процентах от значений мышей, получавших ФСБ.

Лиганд Доза (мг/кг)	Доза полимера (мг/кг)	День 2	День 5	День 7	День 14	День 21	День 28
1,8	0	28,2	13,9	14,2	29,5	46,7	65,6
0,35	0	59,0	49,1	49,8	66,4	87,0	94,7

0,35	10	14,4	7,6	7,8	16,0	41,6	54,1
0,35	20	6,9	2,5	2,3	2,6	4,7	11,4
0,35	30	9,8	3,0	2,7	3,4	7,8	12,8
0	30	84,6	110,3	102,6	97,3	89,3	84,5

Пример 29. Подбор дозы лиганда из примера 28, совместно доставляемого подкожно с полимером, дестабилизирующим мембрану.

Лиганд из примера 28 тестировали в отношении *in vivo* активности в модели блокирования TTR у мышей дикого типа. Полимер формулы:



был совместно введен с лигандом.

Лечение. Самкам мышей C57BL/6 ($n=3$) вводили однократную подкожную дозу (область лопатки) либо ФСБ, либо только лиганда (в дозах 2,5 мг/кг, 0,50 мг/кг и 0,05 мг/кг конъюгата), либо лиганда в комбинации с полимером (конъюгат в дозе 0,50 или 0,05 мг/кг и полимер в дозе 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг).

Сборы. У всех животных брали кровь в определенные моменты времени после введения испытуемого вещества (дни 1, 2, 6, 9, 14 и 21) для определения максимального снижения уровней TTR в плазме крови и продолжительности фармакологической активности.

Анализ. Уровни белка TTR в образцах плазмы крови определяли с использованием набора для твердофазного ИФА Abnova Prealbumin (Mouse) (Cedar Lane, номер по каталогу КА2070) в соответствии с инструкциями производителя. Значения белка TTR в плазме крови рассчитывали для отдельных образцов плазмы крови и определяли среднее значение для каждой группы. По этим средним значениям определяли уровни белка TTR относительно контроля (% относительно животных, получавших ФСБ).

Результаты. Экспериментальные данные представлены в таблице 29-1. Значения представляют процент уровней белка TTR (относительно контроля ФСБ) в дни 1, 2, 6, 9, 14 и 21 после обработки.

Заключение. Животные, получавшие лиганд в комбинации с ≥ 10 мг/кг полимера, демонстрировали заметное увеличение блокирования целевой мРНК по сравнению с животными, получавшими только лиганд. Титрование полимера показало, что доза полимера 10 мг/кг или более усиливает высвобождение эндосом, особенно при более низких дозах конъюгата (например, 0,05 мг/кг). Когда доза полимера увеличивалась до 30 мг/кг, подобное блокирование TTR наблюдалось между дозами конъюгата 0,05 мг/кг и 0,50 мг/кг. Также наблюдались быстрое начало активности и увеличенная продолжительность эффекта.

Уровни белка TTR в плазме крови мышей после однократного подкожного введения лиганда в присутствии или отсутствии различных количеств полимера.

Данные по белку TTR выражены в процентах от значений мышей, получавших ФСБ.

Лиганд Доза (мг/кг)	Доза полимера (мг/кг)	День 1	День 2	День 6	День 9	День 14	День 21
2,5	0	52,1	8,8	5,1	6,8		
0,05	0	102,6	74,8	90,8	99,0		
0,05	0,3	106,2	100,8	93,0	92,5		
0,05	1	93,5	92,6	73,5	92,3		
0,05	3	103,7	78,9	82,3	94,3		
0,05	10	60,8	12,8	26,0	30,6		
0,05	30	25,3	3,3	2,0	2,4		
0,50	0	77,1	41,3	32,5	44,6	56,2	79,7
0,50	0,3	92,9	30,9	29,2	38,8	51,1	79,4
0,50	1	77,5	33,2	26,7	41,1	43,0	67,3
0,50	3	70,3	16,6	18,6	28,0	38,9	65,0
0,50	10	30,5	3,1	2,4	5,1	3,0	16,8
0,50	30	26,3	3,2	2,0	2,4	1,7	1,8

Все публикации, патенты и патентные документы включены в данный документ посредством ссылки, как если бы они были включены посредством ссылки по отдельности. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и технологии. Однако следует понимать, что можно сделать множество вариаций и модификаций, не выходя за пределы сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ доставки нуклеиновой кислоты в клетку, включающий приведение клетки в контакт с 1) полимером, дестабилизирующим мембрану; и 2) конъюгатом нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту;

где полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XX):

$$T^5-L-[PEGMA_m-M^2_n]_v-[DMAEMA_q-RAA_r-BMA_s]_w \text{ (XX)}$$

где:

PEGMA представляет собой полиэтиленгликольметакрилатный остаток с 2-20 этиленгликолевыми единицами; M^2 представляет собой метакрилатный остаток, выбранный из группы, состоящей из

(C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

разветвленного (C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

холестерилметакрилатного остатка;

(C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора; и

разветвленного (C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора;

BMA представляет собой бутилметакрилатный остаток;

RAA представляет собой остаток пропилакриловой кислоты;

DMAEMA представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный остаток;

каждый m и n представляют собой мольную долю больше 0, где m больше чем n и $m+n=1$;

q представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

r представляют собой мольную долю от 0,05 до 0,6;

s представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

$q+r+s=1$;

v составляет от 1 до 25 кДа;

w составляет от 1 до 25 кДа;

T^5 представляет собой нацеливающий фрагмент; и

L отсутствует или представляет собой связывающий фрагмент.

2. Способ доставки нуклеиновой кислоты в цитозоль клетки-мишени внутри животного, при этом способ включает: введение животному (а) полимера, дестабилизирующего мембрану, и (б) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту, где нуклеиновую кислоту доставляют в цитозоль клетки-мишени;

где полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XX):



где:

PEGMA представляет собой полиэтиленгликольметакрилатный остаток с 2-20 этиленгликолевыми единицами; M^2 представляет собой метакрилатный остаток, выбранный из группы, состоящей из

(C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

разветвленного (C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

холестерилметакрилатного остатка;

(C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора; и

разветвленного (C_4-C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора;

BMA представляет собой бутилметакрилатный остаток;

РАА представляет собой остаток пропилакриловой кислоты;

DMAEMA представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный остаток;

каждый m и n представляют собой мольную долю больше 0, где m больше чем n и $m+n=1$;

q представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

r представляют собой мольную долю от 0,05 до 0,6;

s представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

$q+r+s=1$;

v составляет от 1 до 25 кДа;

w составляет от 1 до 25 кДа;

T^5 представляет собой нацеливающий фрагмент; и

L отсутствует или представляет собой связывающий фрагмент.

3. Способ, включающий введение животному 1) полимера, дестабилизирующего мембрану; и 2) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X):

A-B-C

(X),

где А представляет собой нацеливающий лиганд, В представляет собой необязательный линкер и С представляет собой нуклеиновую кислоту;

где полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XX):



где:

PEGMA представляет собой полиэтиленгликольметакрилатный остаток с 2-20 этиленгликолевыми единицами; M^2 представляет собой метакрилатный остаток, выбранный из группы, состоящей из

(C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

разветвленного (C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка;

холестерилметакрилатного остатка;

(C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора; и

разветвленного (C_4 - C_{18})алкил-метакрилатного остатка, замещенного одним или более атомами фтора;

BMA представляет собой бутилметакрилатный остаток;

РАА представляет собой остаток пропилакриловой кислоты;

DMAEMA представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный остаток;

каждый m и n представляют собой мольную долю больше 0, где m больше чем n и $m+n=1$;

q представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

r представляют собой мольную долю от 0,05 до 0,6;

s представляют собой мольную долю от 0,2 до 0,75;

$q+r+s=1$;

v составляет от 1 до 25 кДа;

w составляет от 1 до 25 кДа;

T^5 представляет собой нацеливающий фрагмент; и

L отсутствует или представляет собой связывающий фрагмент.

4. Способ по пп. 1 или 2, в котором A представляет собой нацеливающий лиганд, который специфично связывается с молекулой на поверхности клетки-мишени.

5. Способ по пп. 1 или 2, в котором T^5 специфично связывается с молекулой на поверхности клетки-мишени.

6. Способ по пп. 2 или 3, в котором конъюгат нуклеиновой кислоты и полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят отдельно.

7. Способ по пп. 2 или 3, в котором полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят после введения конъюгата нуклеиновой кислоты.

8. Способ по пп. 2 или 3, в котором конъюгат нуклеиновой кислоты и полимер, дестабилизирующий мембрану, вводят совместно в одной композиции.

9. Способ по п. 5, в котором нацеливающий лиганд и T^5 различаются и либо (i) специфично связываются с одной и той же молекулой клеточной поверхности, либо (ii) специфично связываются с другой молекулой клеточной поверхности на клетке-мишени.

10. Способ по п. 5, в котором нацеливающий лиганд и T^5 являются одинаковыми и каждый специфично связывается с одной и той же молекулой клеточной поверхности.

11. Способ по любому из пп. 1-2 и 4-10, в котором клетка представляет собой секреторную клетку, хондроцит, эпителиальную клетку, нервную клетку, мышечную

клетку, клетку крови, эндотелиальную клетку, перицит, фибробласт, глиальную клетку или дендритную клетку.

12. Способ по любому из пп. 1-2 и 4-10, в котором клетка представляет собой раковую клетку, иммунную клетку, бактериально-инфицированную клетку, вирусно-инфицированную клетку или клетку с аномальной метаболической активностью.

13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором нацеливающий лиганд специфично связывается с молекулой клеточной поверхности, выбранной из группы, состоящей из рецептора трансферрина типа 1, рецептора трансферрина типа 2, рецептора EGF, HER2/Neu, рецептора VEGF, рецептора PDGF, интегрина, рецептора NGF, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD33, CD43, CD38, CD56, CD69, рецептора асиалогликопротеина (ASGPR), простатспецифического мембранного антигена (PSMA), рецептора фолиевой кислоты и сигма-рецептора.

14. Способ по любому из пп. 5-13, в котором T⁵ специфично связывается с молекулой на клеточной поверхности, выбранной из группы, состоящей из рецептора трансферрина типа 1, рецептора трансферрина типа 2, рецептора EGF, HER2/Neu, рецептора VEGF, рецептора PDGF, интегрина, рецептора NGF, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD33, CD43, CD38, CD56, CD69, рецептора асиалогликопротеина (ASGPR), простатспецифического мембранного антигена (PSMA), рецептора фолиевой кислоты и сигма-рецептора.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором нацеливающий лиганд содержит нацеливающий фрагмент малой молекулы.

16. Способ по п. 15, в котором нацеливающий фрагмент малой молекулы представляет собой сахар, витамин, бисфосфонат или их аналог.

17. Способ по п. 16, в котором сахар выбран из лактозы, галактозы, N-ацетилгалактозамина (NAG), производных N-ацетилгалактозамина и манноза-6-фосфата (M6P).

18. Способ по п. 16, в котором витамин представляет собой фолиевую кислоту.

19. Способ по любому из пп. 1-14, в котором нацеливающий лиганд содержит белок.

20. Способ по п. 19, в котором белок представляет собой антитело, пептидный аптамер или белок, полученный из природного лиганда молекулы клеточной поверхности.

21. Способ по любому из пп. 1-14, в котором нацеливающий лиганд содержит пептид.

22. Способ по п. 21, в котором пептид представляет собой интегрин-связывающий пептид, LOX-1-связывающий пептид и пептид эпидермальный фактор роста (EGF), пептид нейротензин, пептид NL4 или пептид ламинина YIGSR.

23. Способ по любому из пп. 1-2 и 4-22, в котором клетка представляет собой гепатоцит.

24. Способ по п. 23, в котором нацеливающий лиганд специфично связывается с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR).

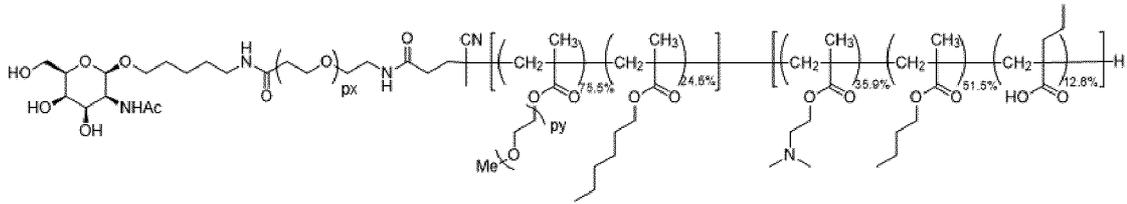
25. Способ по п. 24, в котором нацеливающий лиганд содержит остаток N-ацетилгалактозамина (NAG).

26. Способ по любому из пп. 1-25 в котором M² выбран из группы, состоящей из:
 2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутилметакрилатного остатка,
 3,3,4,4,5,6,6,6-октафтор-5(трифторметил)гексилметакрилатного остатка,
 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-пентадекафтороктил-2-метилакрилатного остатка,
 3,3,4,4,5,5,6,6,6-нонафторгексилметакрилатного остатка,
 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-тридекафтороктилметакрилатного остатка,
 1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4-метил-5-пентилметакрилатного остатка,
 2-[(1',1',1'-трифтор-2'-гидрокси)пропил]-3-норборнилметакрилатного остатка,
 2-этилгексилметакрилатного остатка,
 бутилметакрилатного остатка,
 гексилметакрилатного остатка,
 октилметакрилатного остатка,
 n-децилметакрилатного остатка,
 лаурилметакрилатного остатка,
 миристилметакрилатного остатка,
 стеарилметакрилатного остатка,
 холестерилметакрилатного остатка,
 этиленгликольфенилэфирметакрилатного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-фенилэтилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]этилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-(1H-имидазол-1-ил)этилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, циклогексилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 2-[бис(1-метилэтил)амино]этилэфирного остатка,
 2-пропеновой кислоты, 2-метил-, 3-метилбутилэфирного остатка,
 неопентилметакрилатного остатка,
 трет-бутилметакрилатного остатка,
 3,3,5-триметилциклогексилметакрилатного остатка,
 2-гидроксипропилметакрилатного остатка,
 5-нонилметакрилатного остатка,
 2-бутил-1-октилметакрилатного остатка,
 2-гексил-1-децилметакрилатного остатка и
 2-(трет-бутил амино)этилметакрилатного остатка.

27. Способ по п. 26, в котором PEGMA имеет 4-5 единиц этиленгликоля или 7-8 единиц этиленгликоля.

28. Способ по п. 27, в котором L содержит фрагмент полиэтиленгликоля (ПЭГ), имеющий 2-20 единиц этиленгликоля.

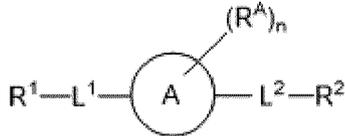
29. Способ по любому из пп. 1-25, в котором полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер формулы (XXI):



(XXI),

где px является целым числом от около 2 до около 50, *например*, от около 2 до около 20, *например*, от 4 до 12, *например*, от около 8 до около 16, *например*, px равно около 12, и py является целым числом от около 2 до около 20, *например*, py является целым числом от около 2 до около 10, *например*, py является целым числом от около 4 до около 5 (*например*, 4 или 5).

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где:

R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо A отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN , F , Cl , Br , I , $-C_{1-2}$ алкил- OR^B , C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

или его соль.

31. Способ по п. 30, в котором:

R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

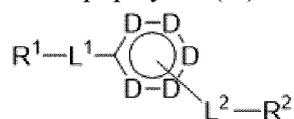
R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо А отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил-OR^B и C_{1-8} алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

32. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):

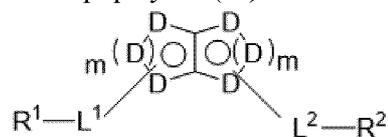


(Ia),

где:

каждый D независимо выбран из группы, состоящей из $\overset{R^A}{\text{C}}=$ и $-\text{N}=\text{}$.

33. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



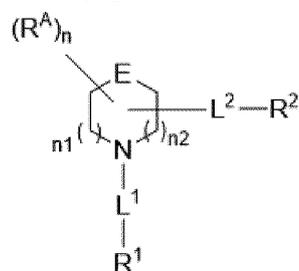
(Ib),

где:

каждый D независимо выбран из группы, состоящей из $\overset{R^A}{\text{C}}=$ и $-\text{N}=\text{}$; и

каждый m независимо равно 1 или 2.

34. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



(Ic),

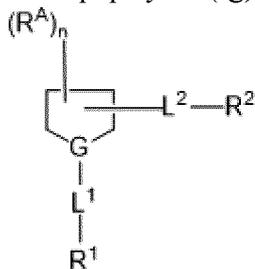
где:

E представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-$;

n выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4; и

каждое из n_1 и n_2 независимо выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

35. Способ по п. 30 в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ig):



(Ig),

где:

G представляет собой -N- или -CH-;

L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-O-, который необязательно замещен гидроксилом или галогеном; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

36. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (XXX):



(XXX),

где:

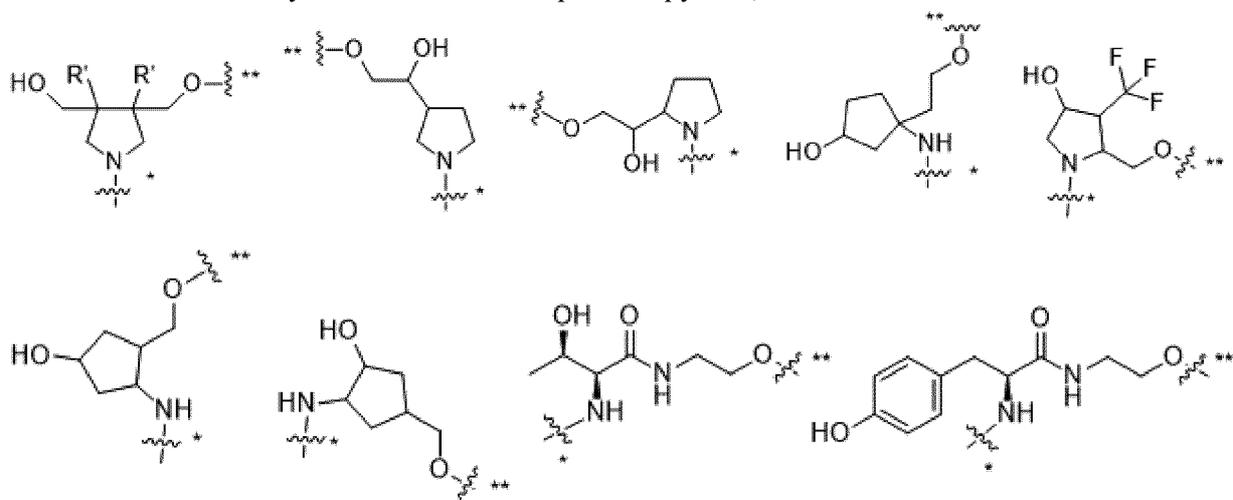
R^1 представляет собой нацеливающий лиганд;

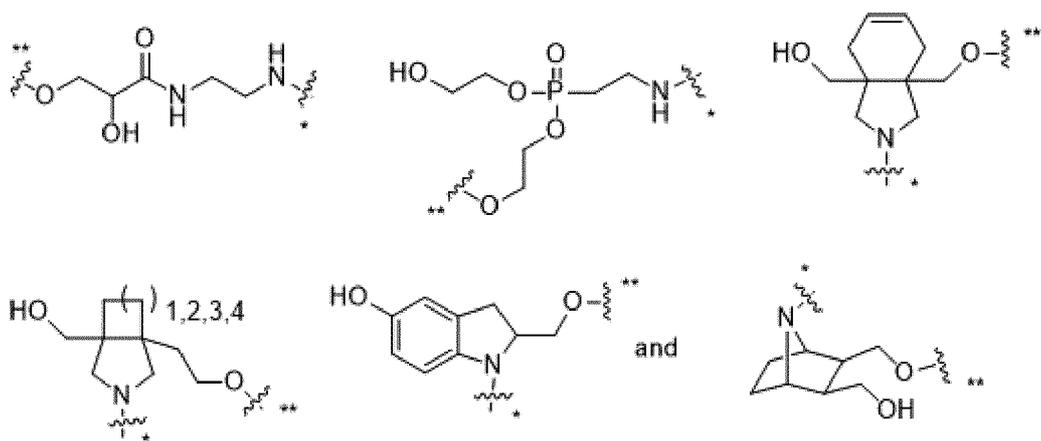
L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

B является двухвалентным и выбран из группы, состоящей из:





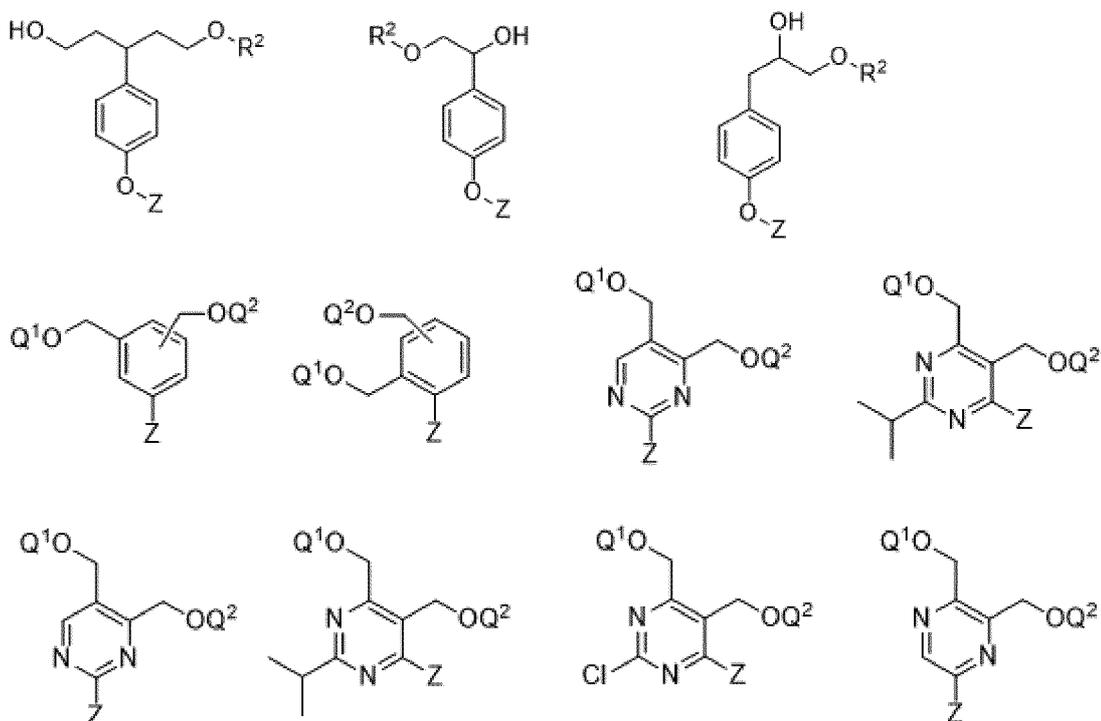
где:

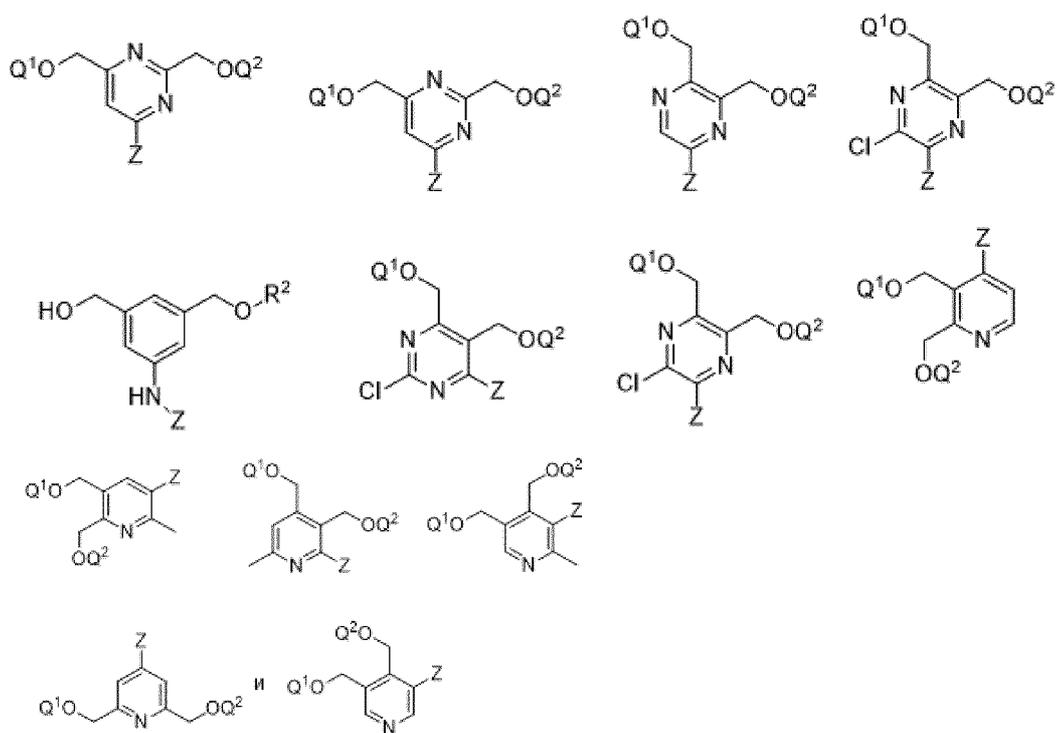
каждый R' независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил; где C_{1-9} алкил, C_{2-9} алкенил или C_{2-9} алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилом;

валентность, обозначенная *, присоединена к L^1 или присоединена к R^1 , если L^1 отсутствует; и

валентность, обозначенная **, присоединена к L^2 или присоединена к R^2 , если L^2 отсутствует.

37. Способ по п. 32, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



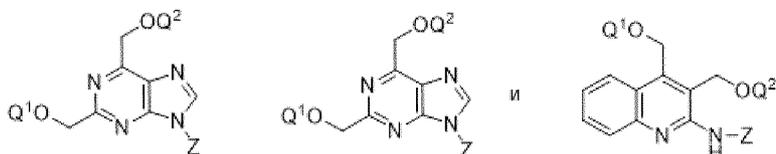


где:

Q^1 представляет собой водород и Q^2 представляет собой R^2 ; или Q^1 представляет собой R^2 и Q^2 представляет собой водород; и

Z представляет собой $-L^1-R^1$.

38. Способ по п. 33, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

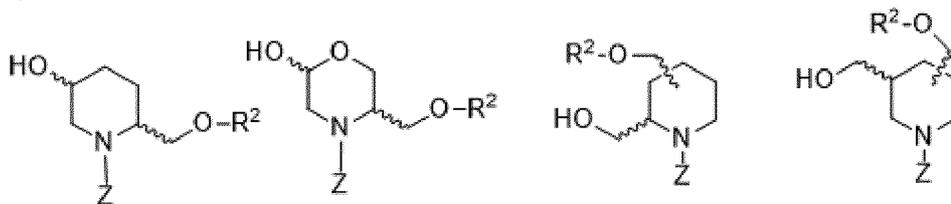


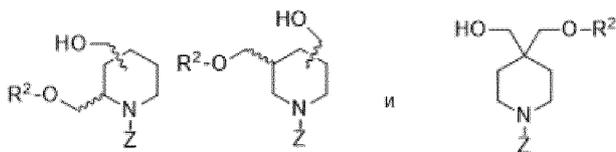
где:

Q^1 представляет собой водород и Q^2 представляет собой R^2 ; или Q^1 представляет собой R^2 и Q^2 представляет собой водород; и

Z представляет собой $-L^1-R^1$.

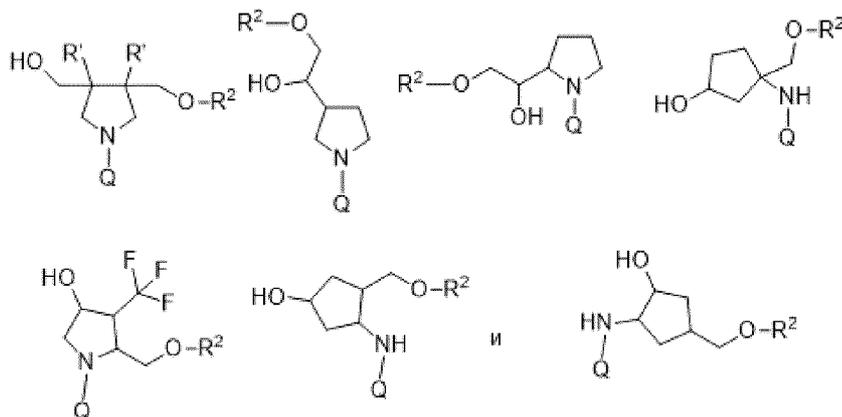
39. Способ по п. 34, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:





где: Z представляет собой $-L^1-R^1$.

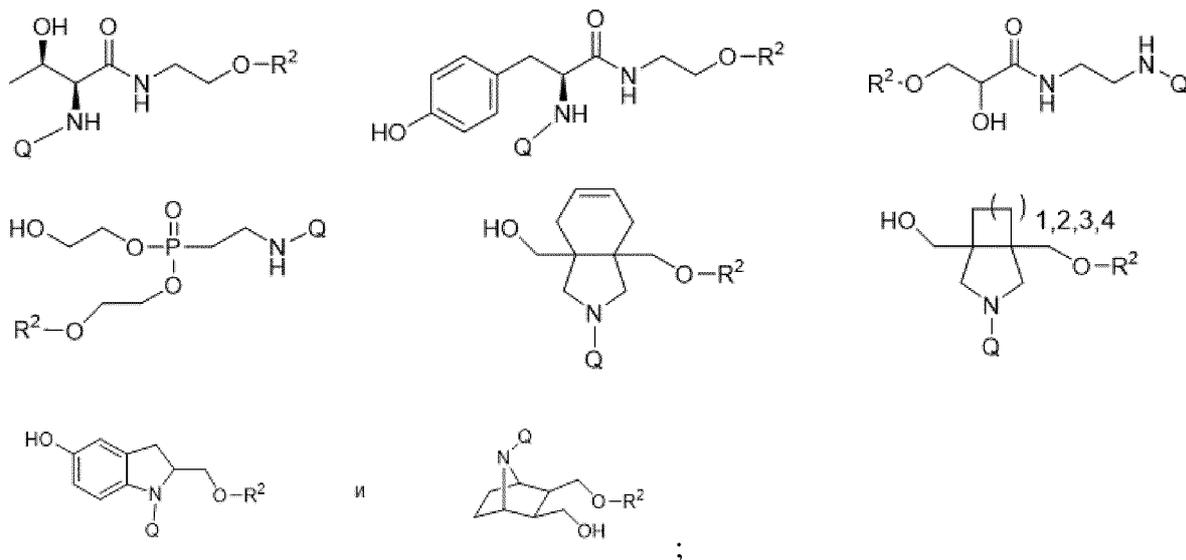
40. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



где Q представляет собой $-L^1-R^1$; и

R' представляет собой C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил; где C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилом.

41. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



где Q представляет собой $-L^1-R^1$.

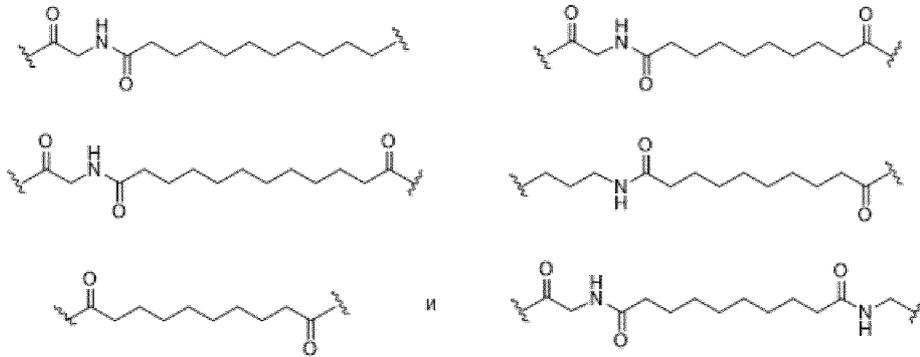
42. Способ по любому из пп. 30-31, в котором А отсутствует, представляет собой фенил, пирролидинил или циклопентил.

43. Способ по любому из пп. 34-35, в котором каждый R^A независимо представляет собой гидроксиль или C₁₋₈ алкил, который необязательно замещен гидроксилом.

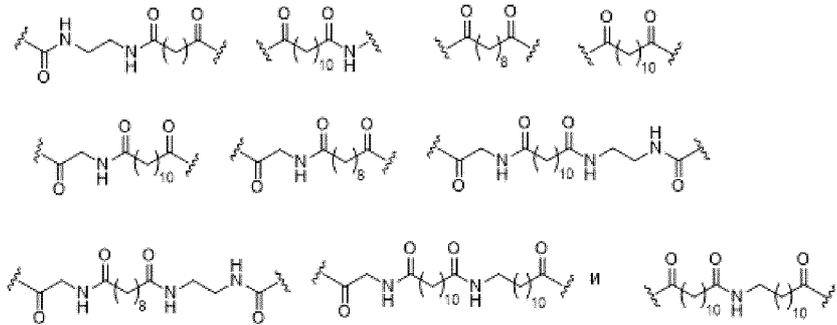
44. Способ по любому из пп. 34-35, в котором каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила и $-CH_2OH$.

45. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 соединен с R^1 посредством $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-NH-(C=O)-$, $-(C=O)-$, $-NH-(C=O)-NH-$ или $-NH-(SO_2)-$.

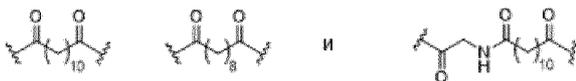
46. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 выбран из группы, состоящей из:



47. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 выбран из группы, состоящей из:

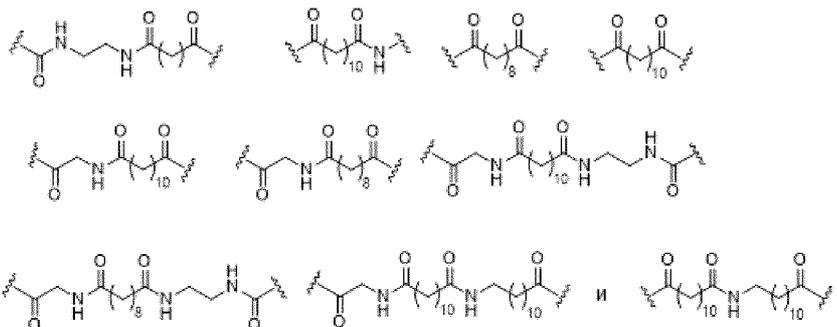


48. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 выбран из группы, состоящей из:



49. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 соединен с B^1 посредством связи, выбранной из группы, состоящей из: $-O-$, $-S-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-NH-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-NH-(C=O)-NH-$ или $-NH-(SO_2)-$.

50. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 выбран из группы, состоящей из:



51. Способ по любому из пп. 30-50, в котором L^2 соединен с R^2 посредством $-O-$.

52. Способ по любому из пп. 30-50, в котором L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен-О-, который необязательно замещен гидроксигруппой.

53. Способ по любому из пп. 30-50, в котором L^2 представляет собой $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$ или $-CH(OH)CH_2O-$.

54. Способ по любому из пп. 30-50, в котором L^2 представляет собой $-CH_2-O-$ или $-CH_2-CH_2-O-$.

55. Способ по любому из пп. 30-50, в котором L^2 отсутствует.

56. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксигруппы, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

57. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксигруппы, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

58. Способ по любому из пп. 30-44, в котором L^1 и L^2 независимо представляют собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 14 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксигруппы, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

59. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 содержит 3-8 сахаридов.

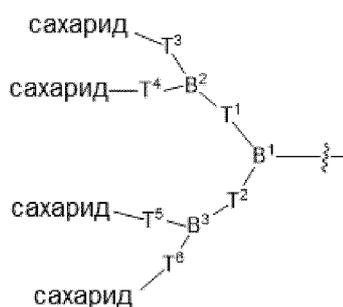
60. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 содержит 3-6 сахаридов.

61. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 содержит 3-4 сахара.

62. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 содержит 3 сахара.

63. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 содержит 4 сахара.

64. Способ по любому из пп. 30-58, в котором нацеливающий лиганд R^1 имеет следующую формулы:



где:

B^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

B^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с T^1 , T^3 и T^4 ;

B^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от около 1 до около 20 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 ;

T^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^3 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^4 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

T^5 отсутствует или представляет собой связывающую группу; и

T^6 отсутствует или представляет собой связывающую группу.

65. Способ по п. 64, в котором один из T^1 и T^2 отсутствует.

66. Способ по п. 64, в котором как T^1 , так и T^2 отсутствуют.

67. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменен $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C1-C6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C1-C6)алкокси, (C3-

(С6)циклоалкила, (С1-С6)алканоила, (С1-С6)алканоилокси, (С1-С6)алкоксикарбонила, (С1-С6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=О), карбоксии, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

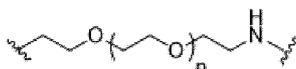
68. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменен -О-, $-NR^X$ -, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X$ - или -S-, и где R^X представляет собой водород или (С1-С6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (С1-С6)алкокси, (С3-С6)циклоалкила, (С1-С6)алканоила, (С1-С6)алканоилокси, (С1-С6)алкоксикарбонила, (С1-С6)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо (=О), карбоксии, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

69. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 50 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -О- или $-NR^X$ -, и где R^X представляет собой водород или (С1-С6)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=О).

70. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -О-, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=О).

71. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо отсутствует или представляет собой разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -О-, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и оксо (=О).

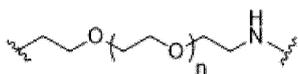
72. Способ по любому из пп. 64-66, в котором по меньшей мере один из T^3 , T^4 , T^5 и T^6 представляет собой:



где:

n равно 1, 2, 3.

73. Способ по любому из пп. 64-66, в котором каждый из T^3 , T^4 , T^5 и T^6 независимо выбран из группы, состоящей из:



где:

n равно 1, 2, 3.

74. Способ по п. 64, в котором по меньшей мере один из T^1 и T^2 представляет собой глицин.

75. Способ по п. 64, в котором каждый из T^1 и T^2 представляет собой глицин.

76. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

77. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с L^1 , T^1 и T^2 .

78. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит (C_1-C_6) алкил.

79. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит C_{3-8} циклоалкил.

80. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит силильную группу.

81. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит D- или L-аминокислоту.

82. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит сахарид.

83. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит фосфатную группу.

84. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит фосфонатную группу.

85. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит арил.

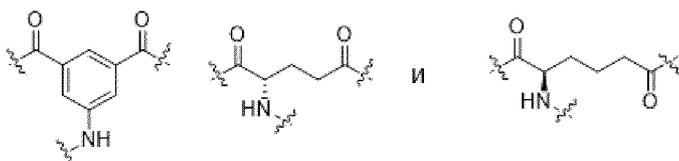
86. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит фенильное кольцо.

87. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 представляет собой фенильное кольцо.

88. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 представляет собой СН.

89. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 содержит гетероарил.

90. Способ по любому из пп. 64-75, в котором V^1 представляет собой:



91. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с T^1 , T^3 и T^4 .

92. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с T^1 , T^3 и T^4 .

93. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит (C_1-C_6) алкил.

94. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит C_{3-8} циклоалкил.

95. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит силильную группу.

96. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит D- или L-аминокислоту.

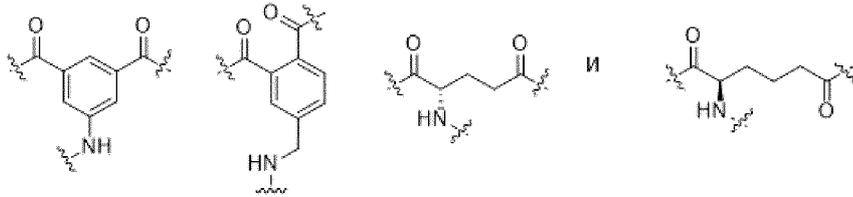
97. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит сахарид.

98. Способ по любому из пп. 64-90, в котором V^2 содержит фосфатную группу.

99. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 содержит фосфонатную группу.
 100. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 содержит арил.
 101. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 содержит фенильное кольцо.
 102. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 представляет собой фенильное

кольцо.

103. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 представляет собой СН.
 104. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 содержит гетероарил.
 105. Способ по любому из пп. 64-90, в котором B^2 выбран из группы, состоящей из:



106. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 15 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 .

107. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 представляет собой трехвалентную группу, содержащую от 1 до 10 атомов, и ковалентно связан с T^2 , T^5 и T^6 .

108. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит (C_1-C_6) алкил.

109. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит C_{3-8} циклоалкил.

110. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит силильную группу.

111. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит D- или L-аминокислоту.

112. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит сахарид.

113. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит фосфатную группу.

114. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит фосфонатную группу.

115. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит арил.

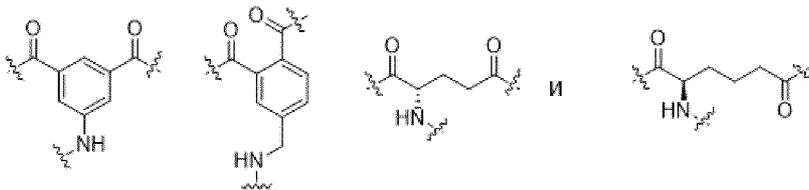
116. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит фенильное кольцо.

117. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 представляет собой фенильное кольцо.

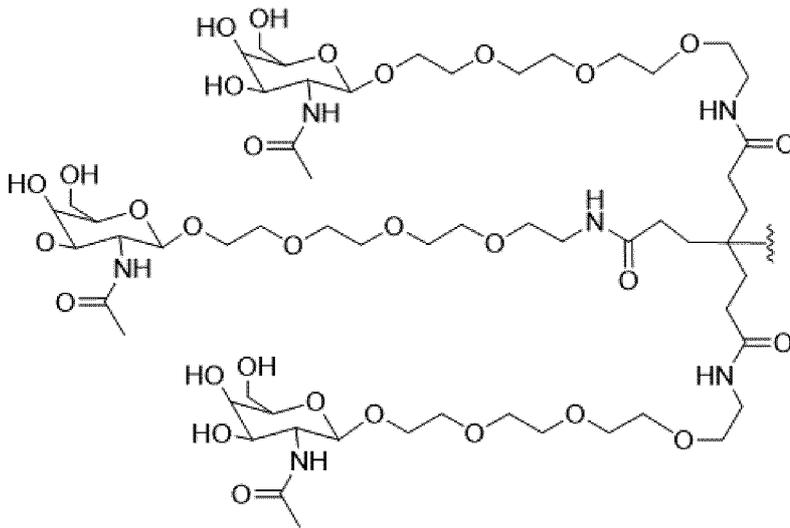
118. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 представляет собой СН.

119. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 содержит гетероарил.

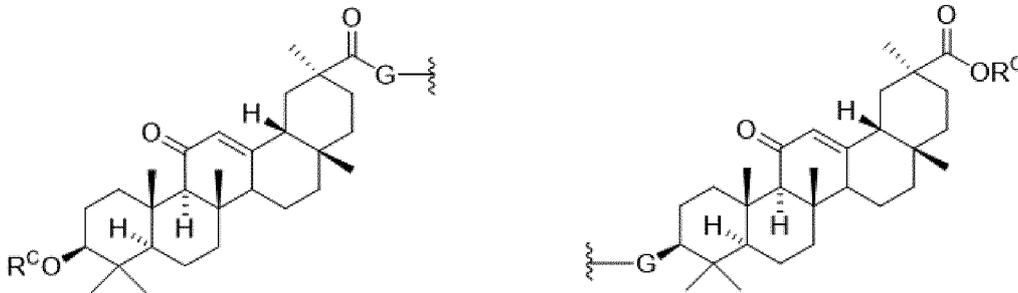
120. Способ по любому из пп. 64-105, в котором B^3 выбран из группы, состоящей из:



121. Способ по любому из пп. 30-58, в котором R^1 представляет собой:



122. Способ по любому из пп. 30-58, в котором R^1 представляет собой:

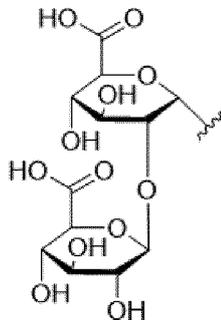


где:

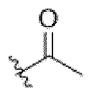
G представляет собой -NH- или -O-;

R^C представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) галогеналкил, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_{20}) циклоалкил, (C_3-C_{20}) гетероцикл, арил, гетероарил, моносахарид, дисахарид или трисахарид; и где циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил и сахарид необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, карбоксила, гидроксила, amino, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси.

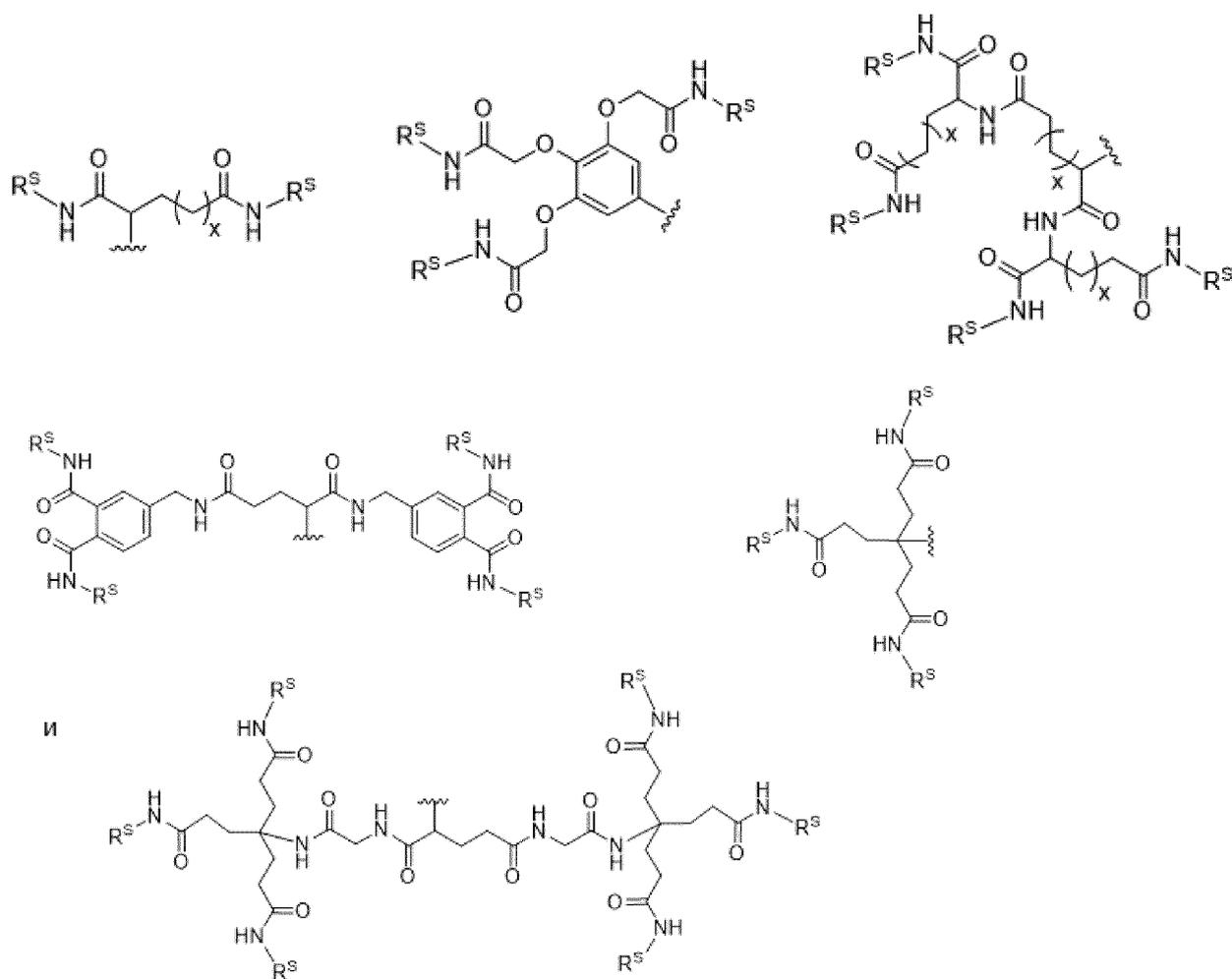
123. Способ по п. 122, в котором R^C представляет собой:



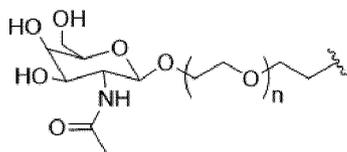
124. Способ по п. 122, в котором R^C представляет собой:



125. Способ по любому из пп. 30-58, в котором R^1 представляет собой:



где:



R^S представляет собой

;

n равно 2, 3 или 4; и

x равно 1 или 2.

130. Способ по любому из пп. 30-58, в котором R^1 представляет собой $-C(H)_{(3-p)}(L^3\text{-сахарид}^a)_p$,

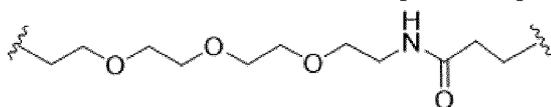
где каждый L^3 независимо представляет собой связывающую группу; p равно 1, 2 или 3; и сахарид^a представляет собой моносахарид или дисахарид.

131. Способ по п. 130, в котором каждый L^3 независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила,

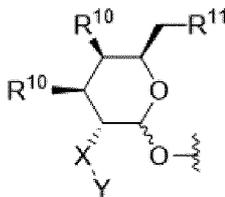
(C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

132. Способ по п. 130, в котором каждый L³ независимо представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

133. Способ по п. 130, в котором L³ представляет собой:



134. Способ по любому из пп. 59-120, в котором каждый сахарид независимо представляет собой:



где:

X представляет собой NR³, и Y выбран из -(C=O)R⁴, -SO₂R⁵ и -(C=O)NR⁶R⁷; или X представляет собой -(C=O)-, и Y представляет собой NR⁸R⁹;

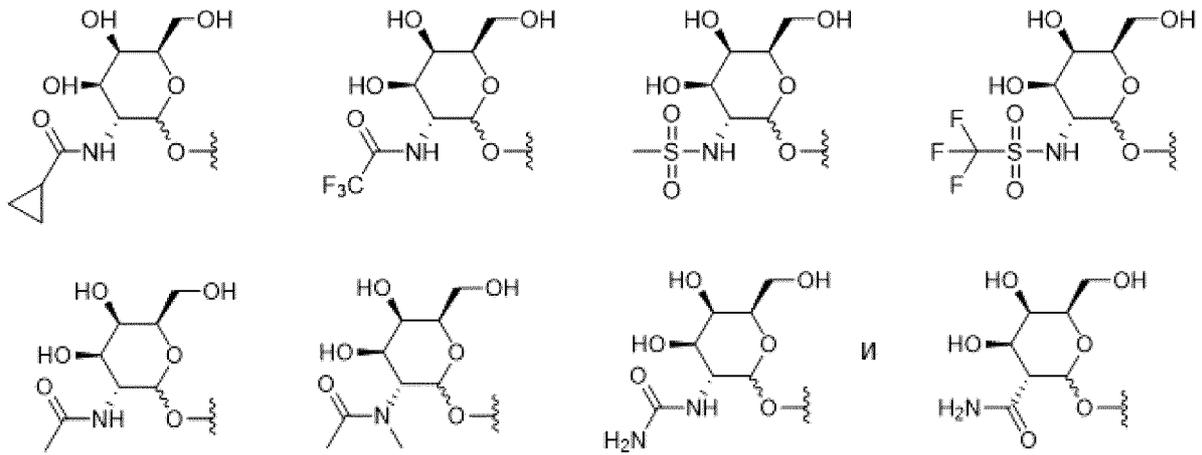
R³ представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила, (C₁-C₄)алкокси и (C₁-C₄)галогеналкокси;

R¹⁰ представляет собой -OH, -NR⁸R⁹ или -F; и

R¹¹ представляет собой -OH, -NR⁸R⁹, -F или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксид, амино, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила, (C₁-C₄)алкокси и (C₁-C₄)галогеналкокси.

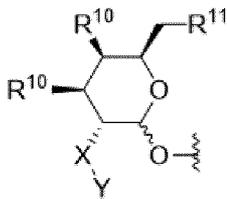
135. Способ по любому из пп. 59-120, в котором каждый сахарид независимо выбран из группы, состоящей из:



136. Способ по любому из пп. 59-120, в котором каждый сахарид независимо представляет собой:



137. Способ по любому из пп. 1-136, в котором T^5 представляет собой:



где:

X представляет собой NR^3 , и Y выбран из $-(C=O)R^4$, $-SO_2R^5$ и $-(C=O)NR^6R^7$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой NR^8R^9 ;

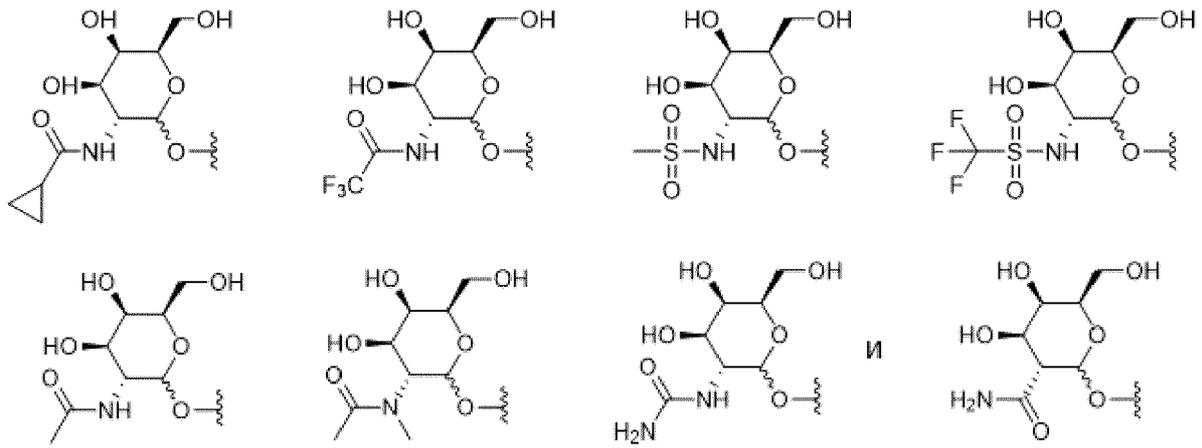
R^3 представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси;

R^{10} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$ или $-F$; и

R^{11} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$, $-F$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амино, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси.

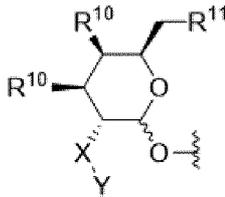
138. Способ по любому из пп. 1-136, в котором T^5 выбран из группы, состоящей из:



139. Способ по любому из пп. 1-136, в котором T^5 представляет собой:



140. Способ по любому из пп. 130-133, в котором сахарид^a представляет собой:



где:

X представляет собой NR^3 , и Y выбран из $-(C=O)R^4$, $-SO_2R^5$ и $-(C=O)NR^6R^7$; или X представляет собой $-(C=O)-$ и Y представляет собой NR^8R^9 ;

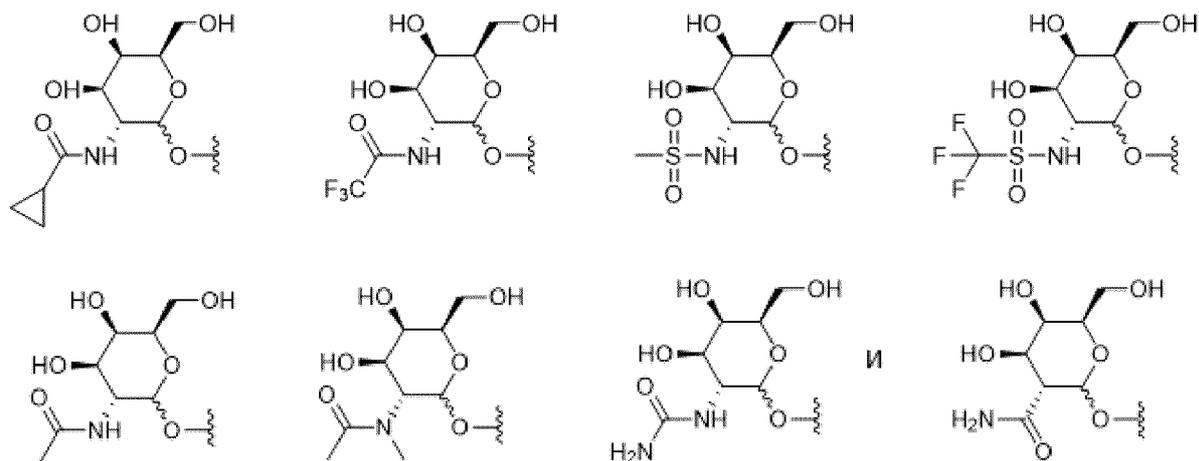
R^3 представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси;

R^{10} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$ или $-F$; и

R^{11} представляет собой $-OH$, $-NR^8R^9$, $-F$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амино, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) галогеналкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) галогеналкокси.

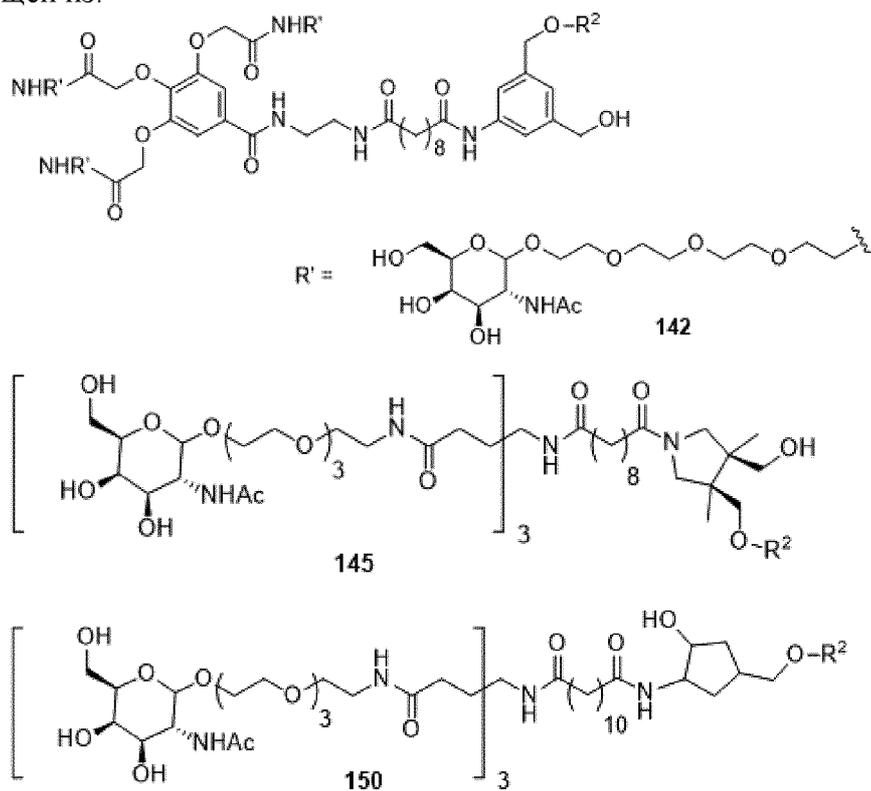
141. Способ по любому из пп. 130-133, в котором сахарид^a выбран из группы, состоящей из:

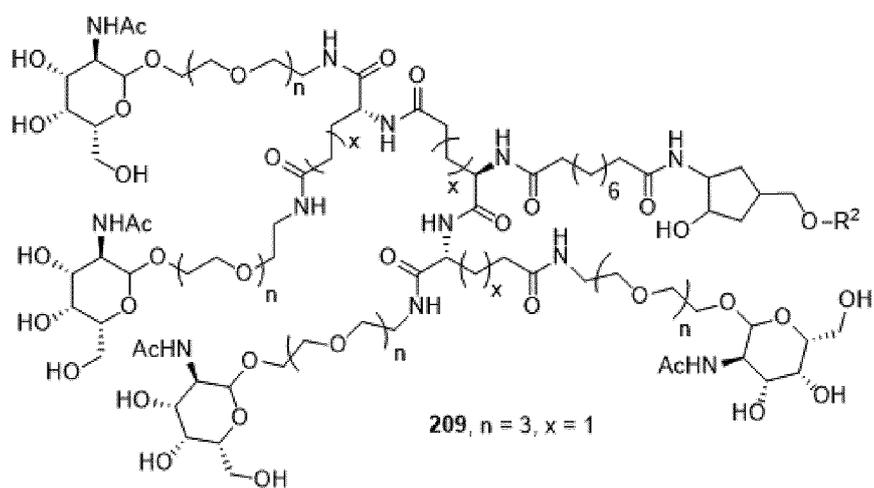
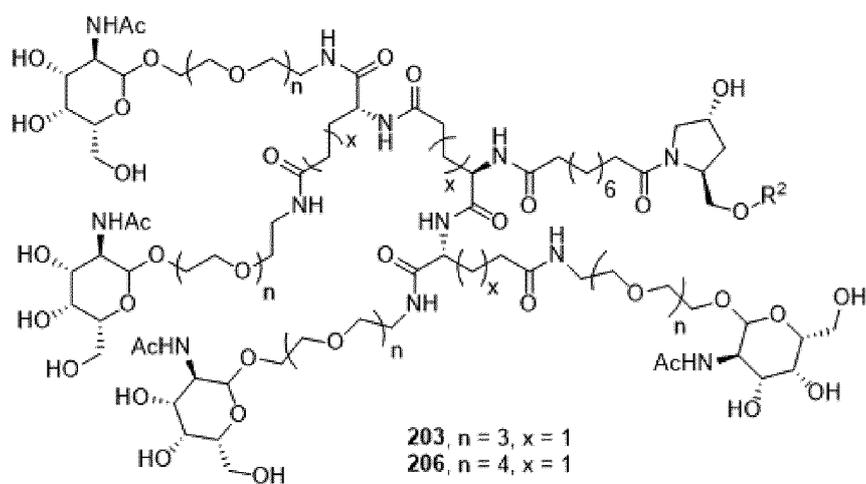
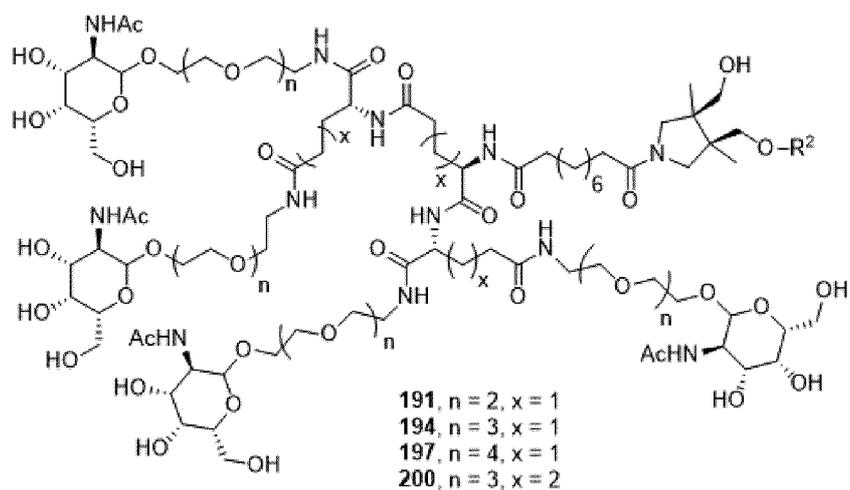


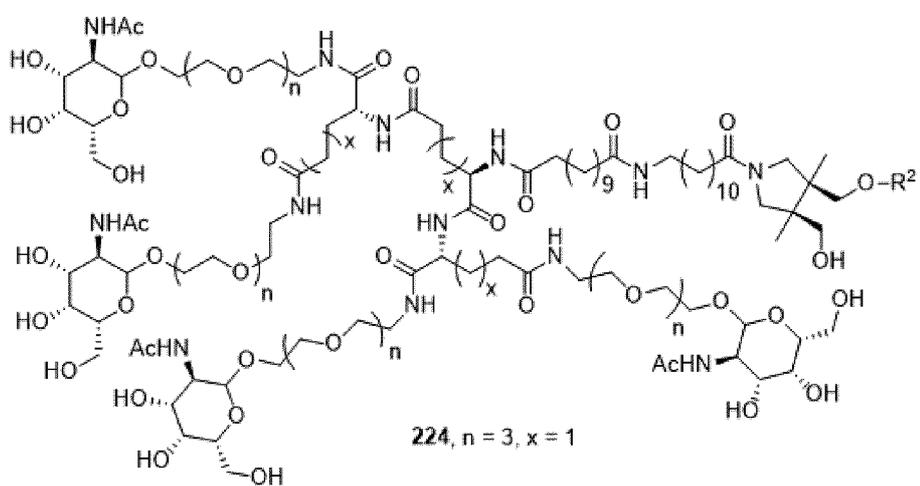
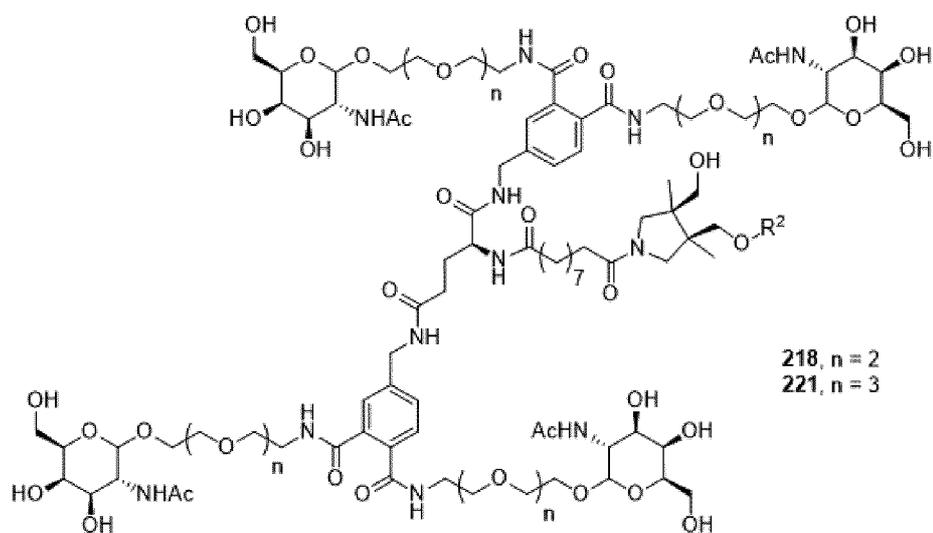
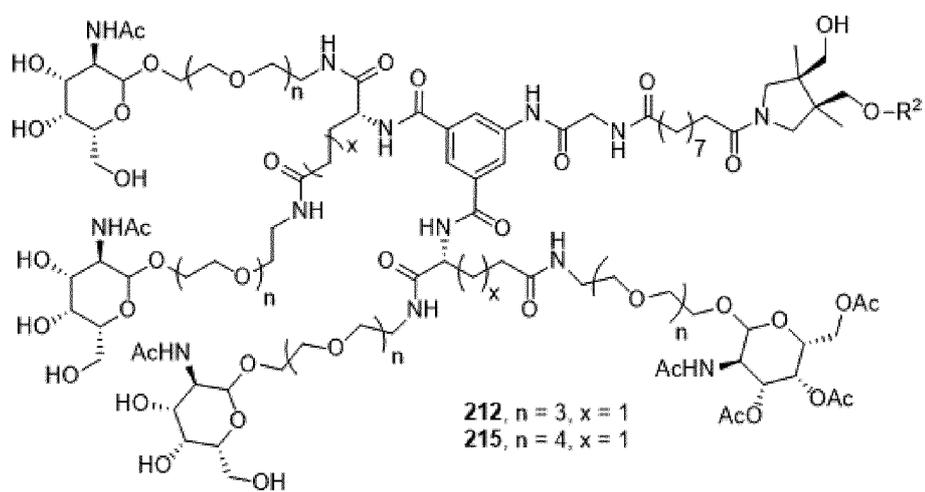
142. Способ по любому из пп. 130-133, в котором сахарид^a представляет собой:

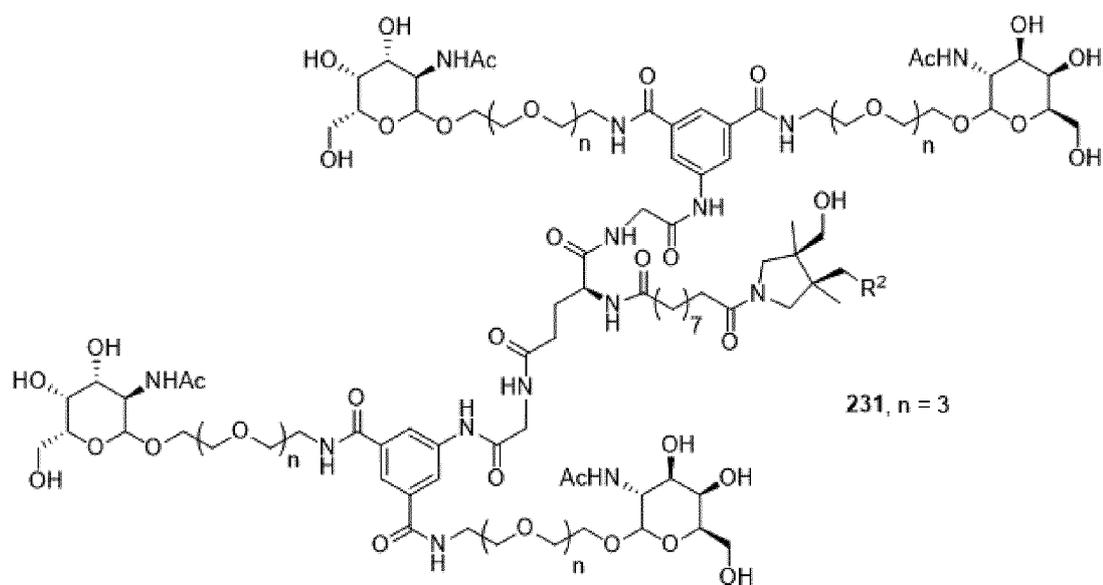


143. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



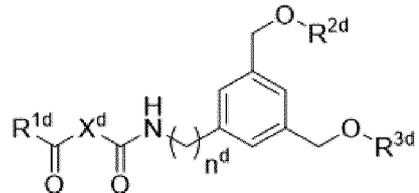






и

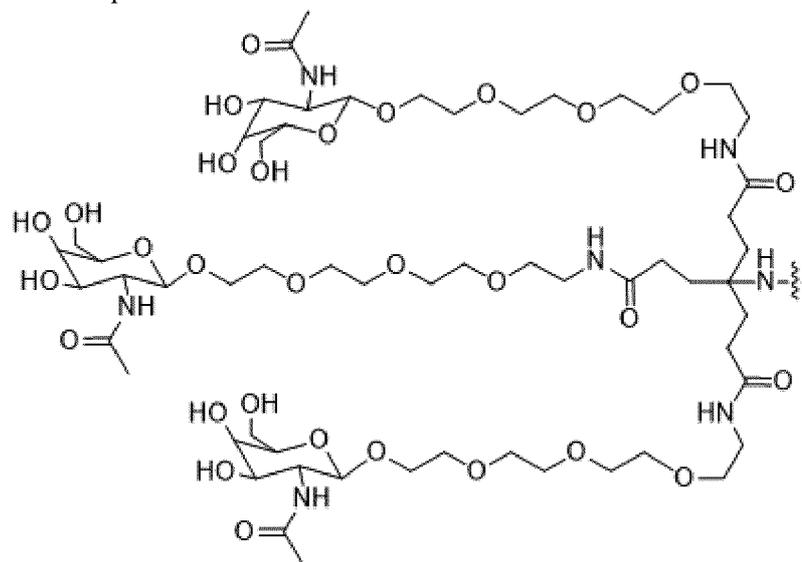
144. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



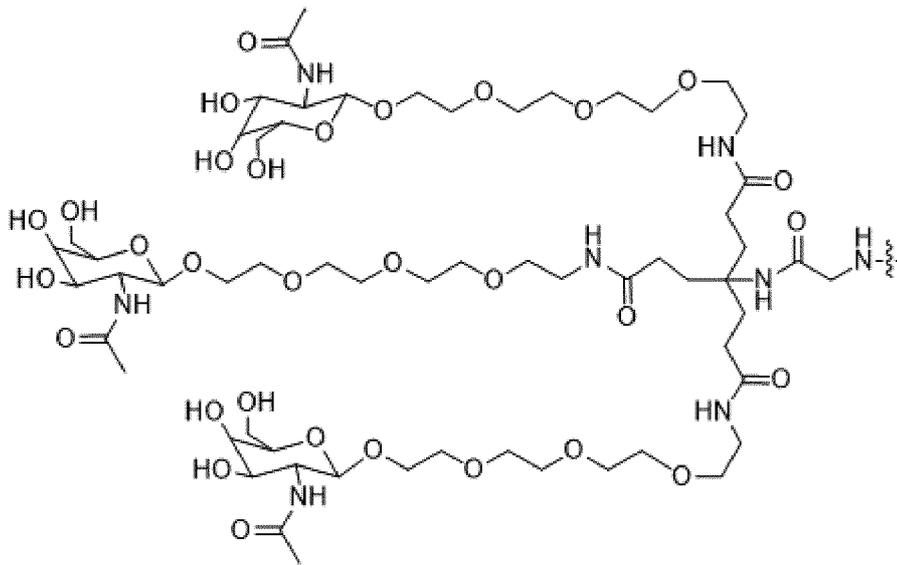
(Id),

где:

R^{1d} выбран из:



и



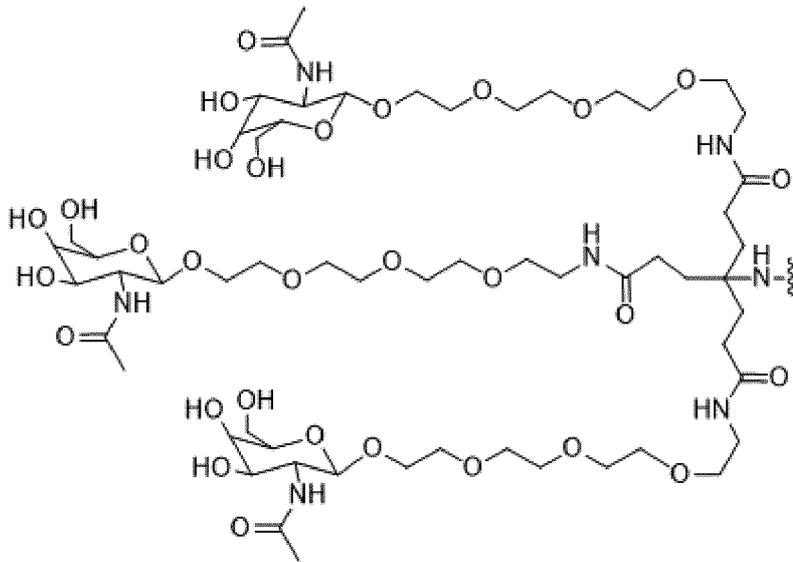
X^d представляет собой C_{2-10} алкилен;

n^d равно 0 или 1;

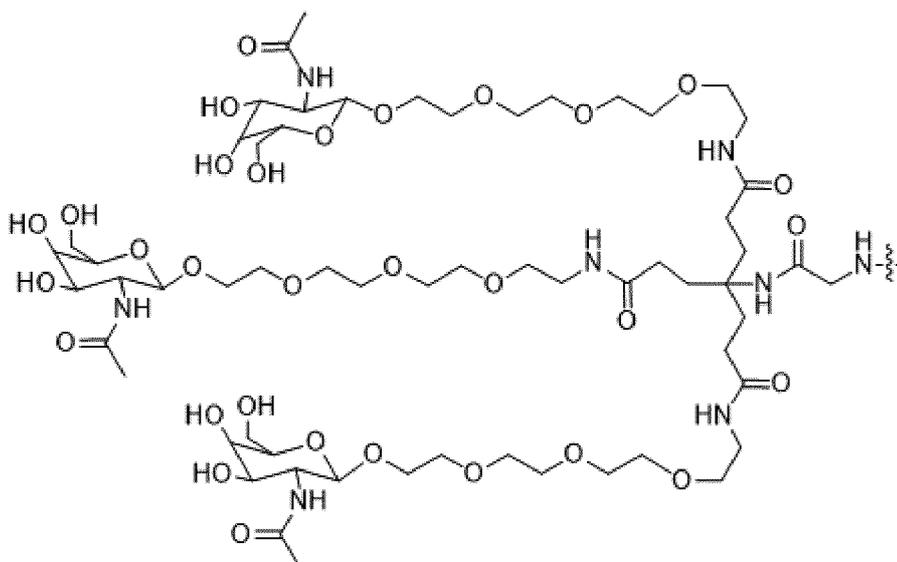
R^{2d} представляет собой нуклеиновую кислоту; и

R^{3d} представляет собой H.

145. Способ по п. 144, в котором R^{1d} представляет собой:



146. Способ по п. 144, в котором R^{1d} представляет собой:

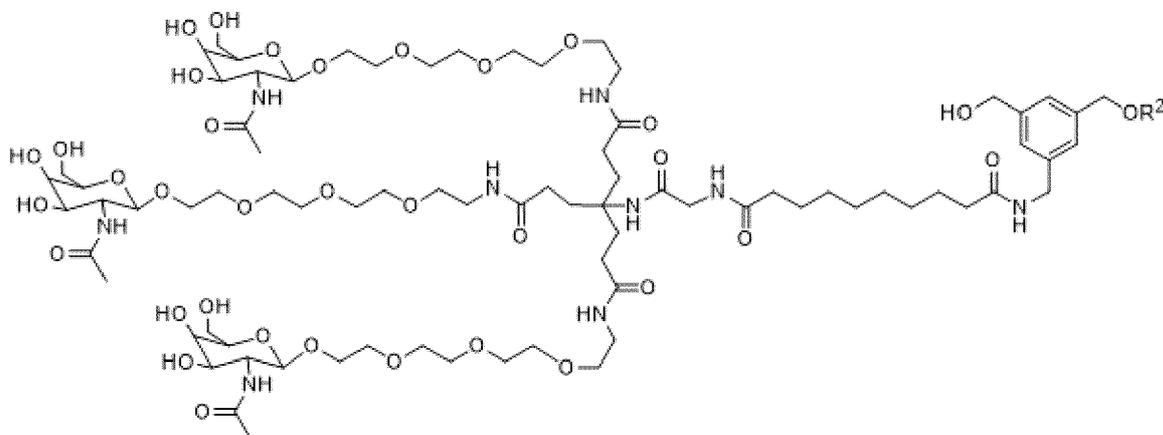
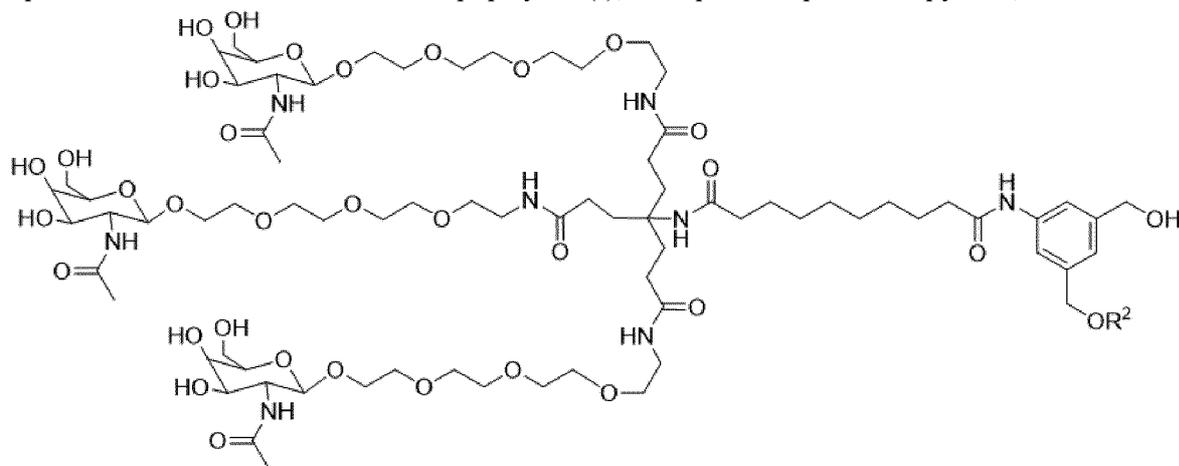


147. Способ по любому из пп. 144-146, в котором X^d представляет собой C_8 алкилен.

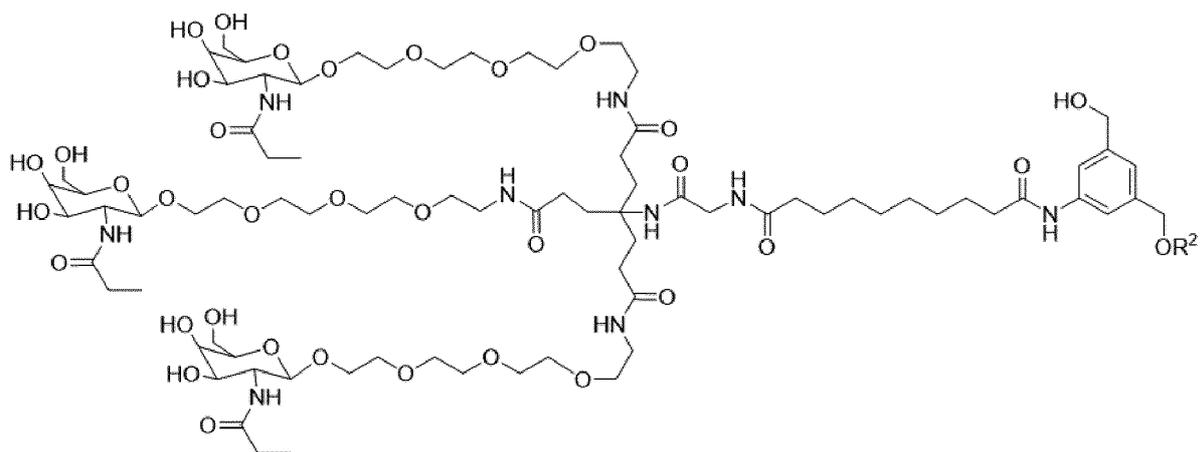
148. Способ по любому из пп. 144-146, в котором n^d равно 0.

149. Способ по любому из пп. 144-148, в котором R^{3d} представляет собой H.

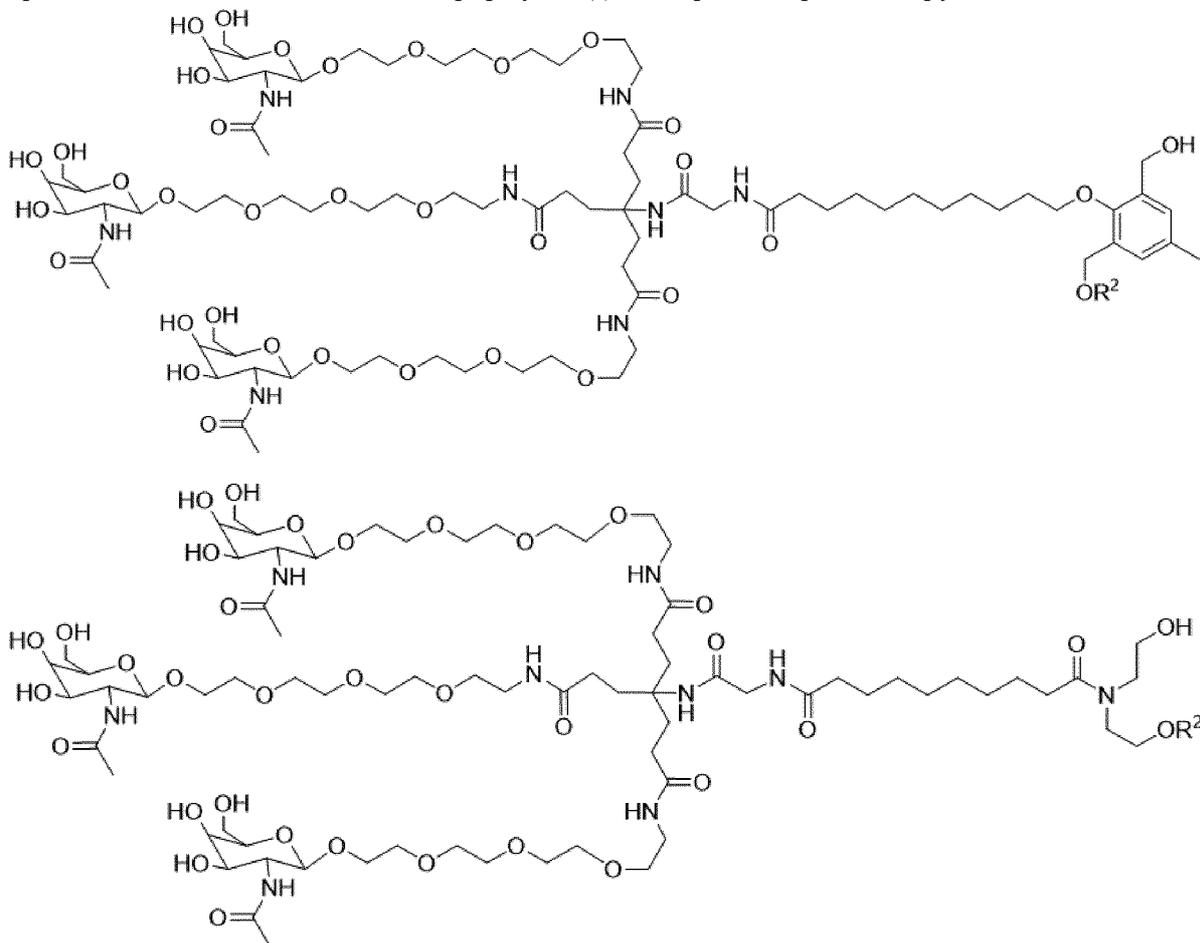
150. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I), которое выбрано из группы, состоящей из:

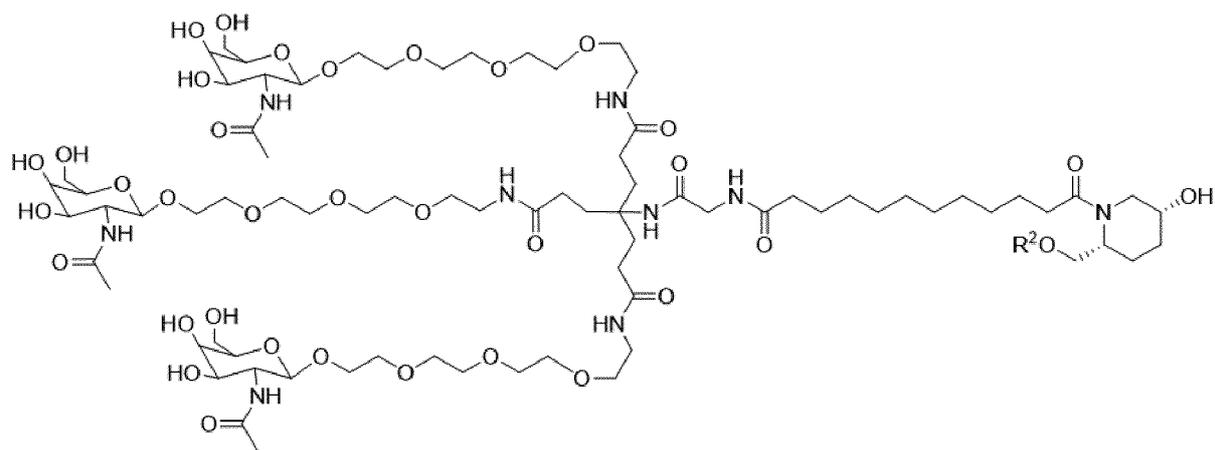


И

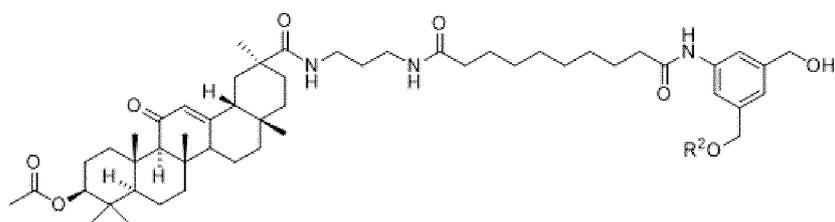


151. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I), которое выбрано из группы, состоящей из:

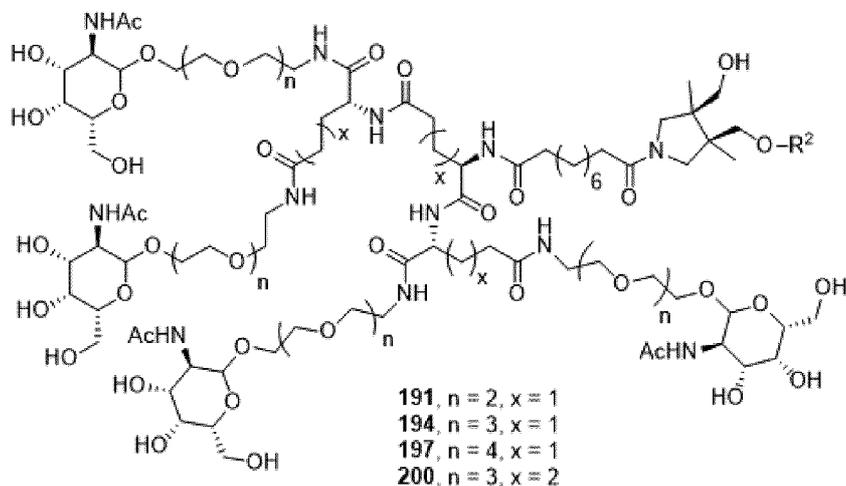
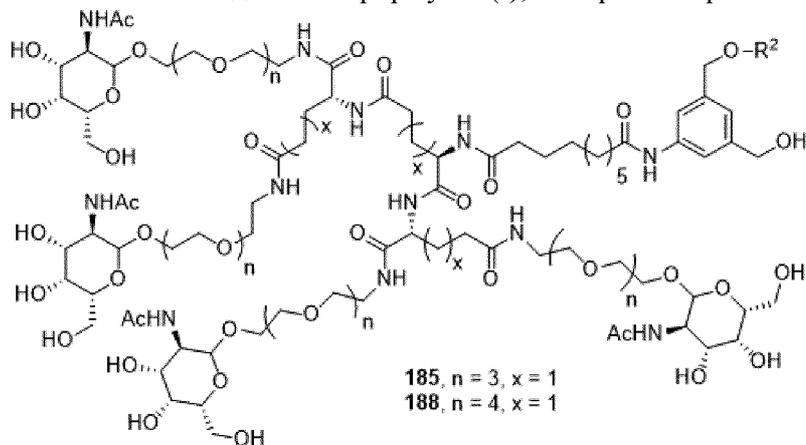


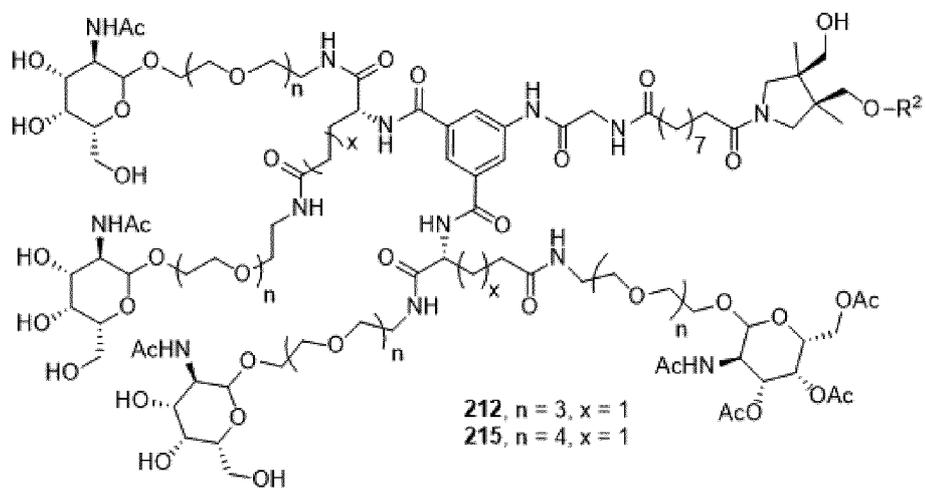
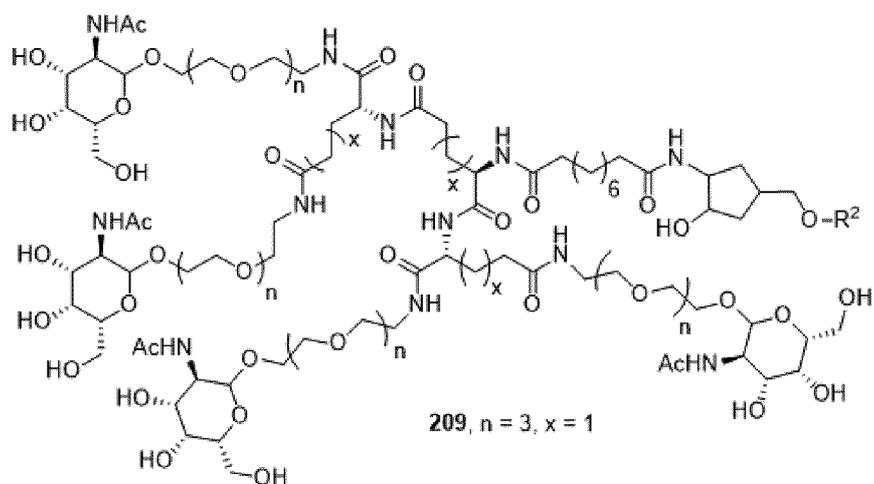
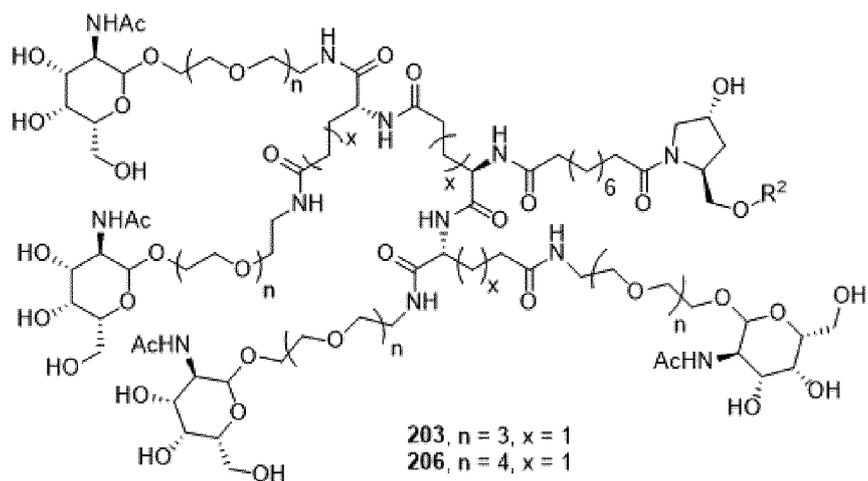


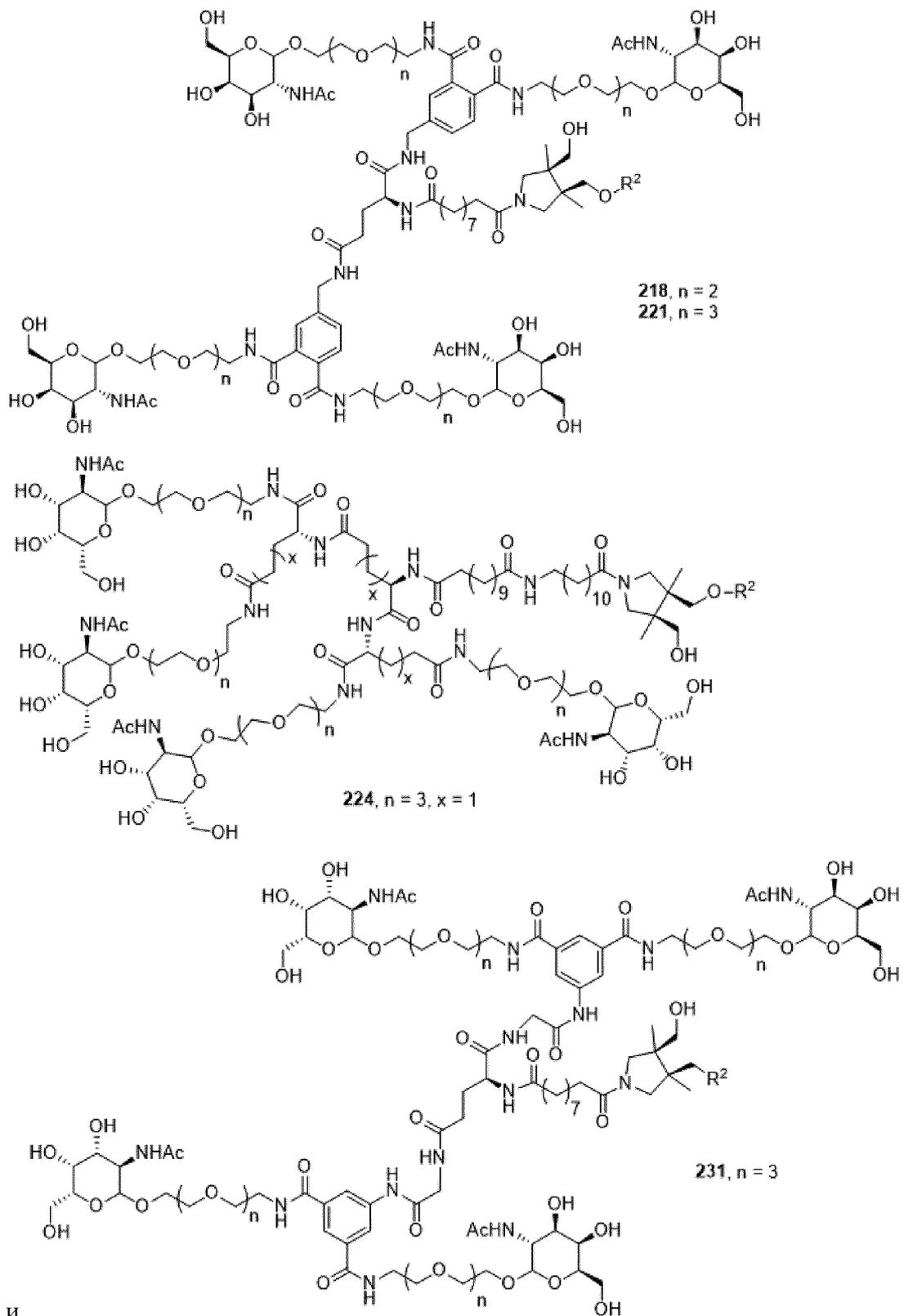
И



152. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I), которое выбрано из группы, состоящей из:

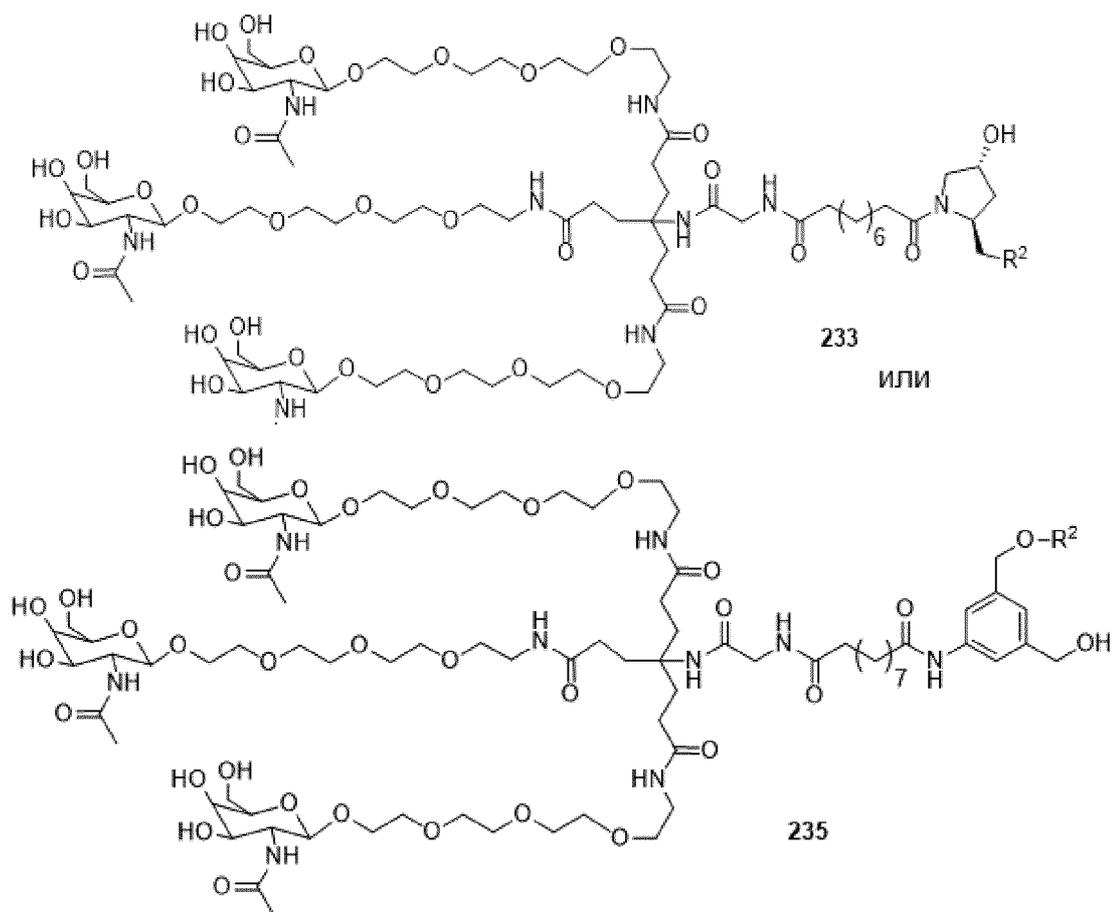




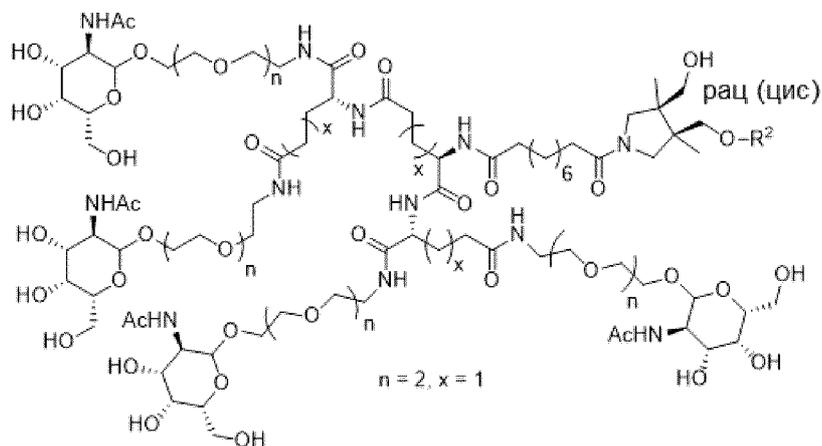


и

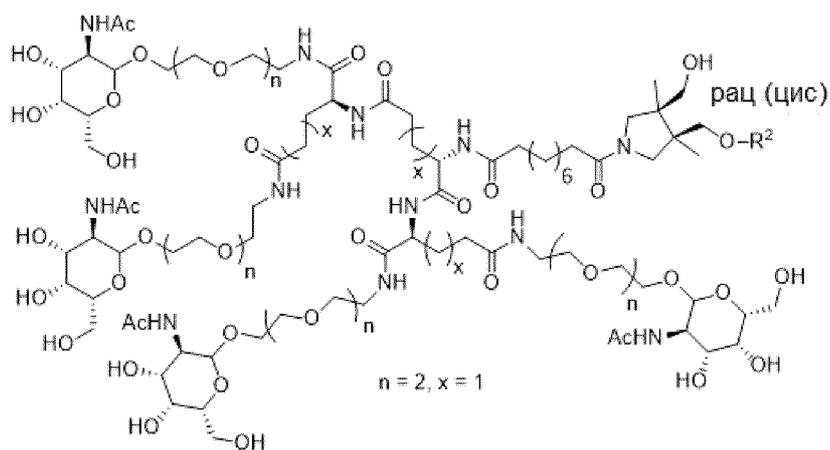
153. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



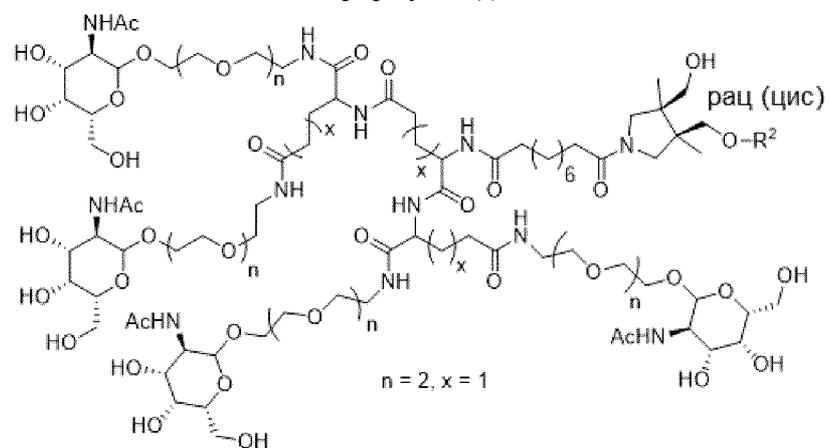
154. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



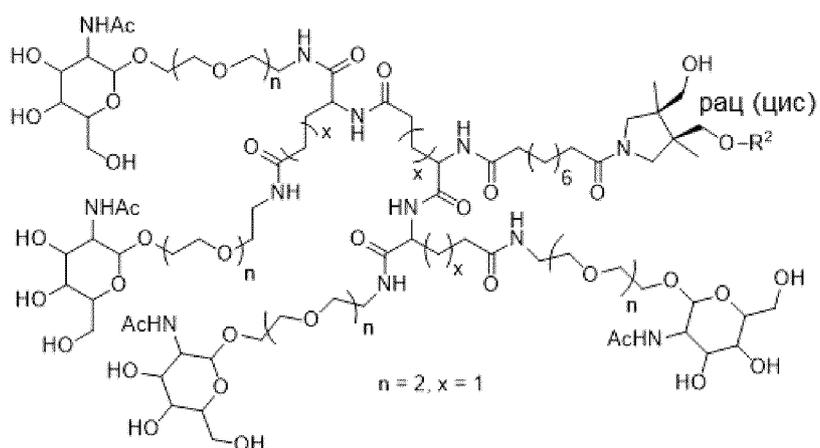
155. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



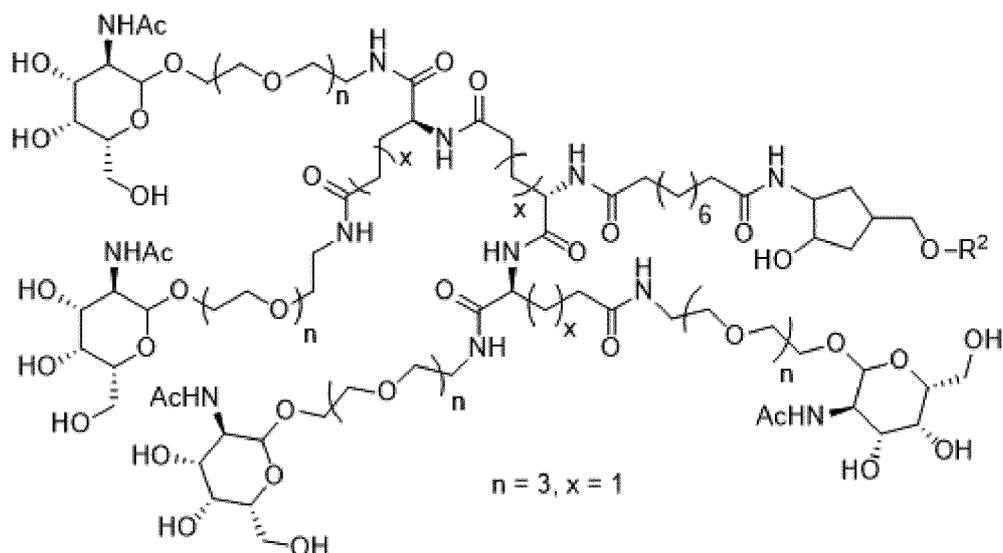
156. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



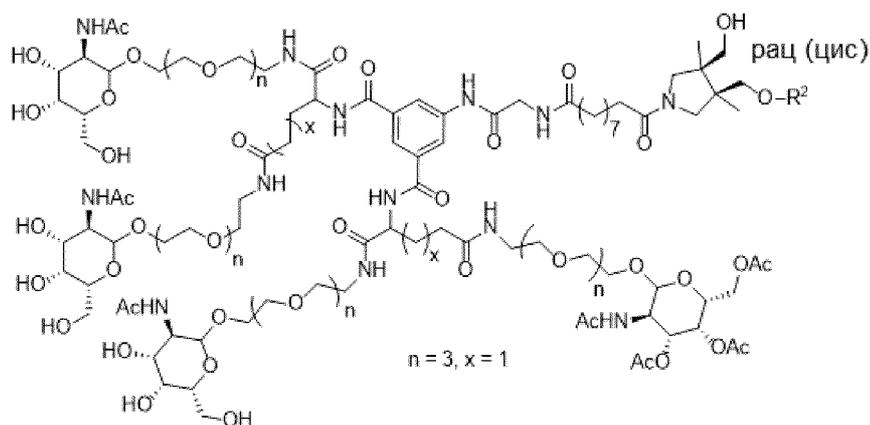
157. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



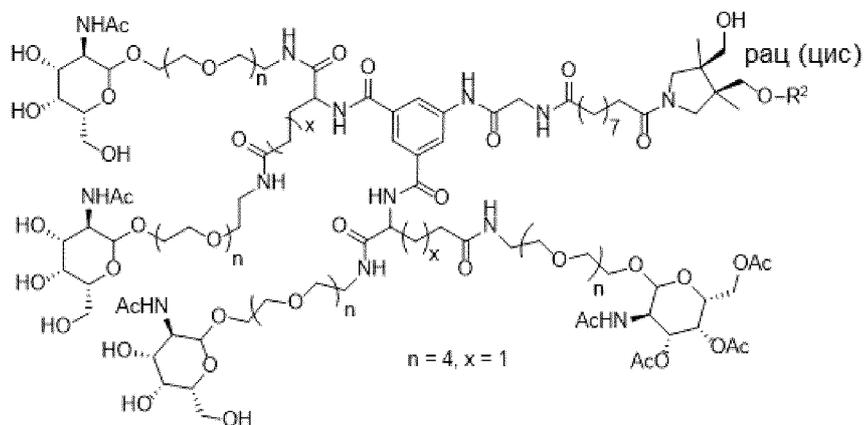
158. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



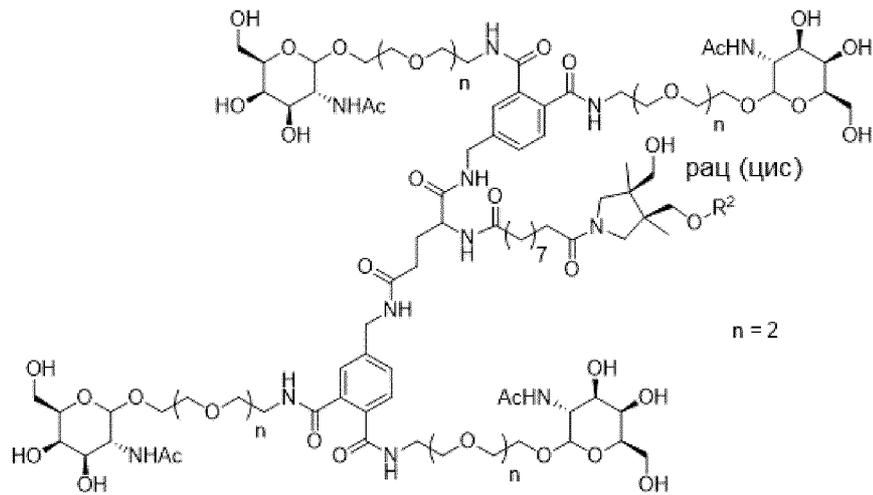
159. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



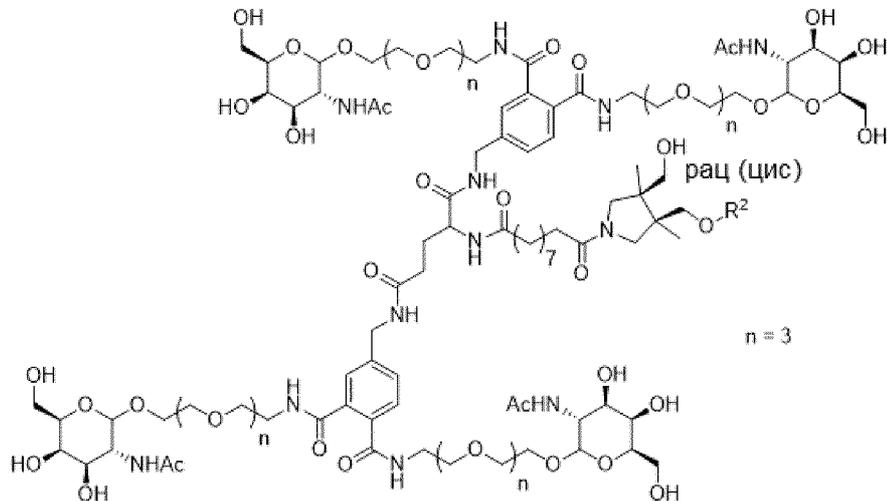
160. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



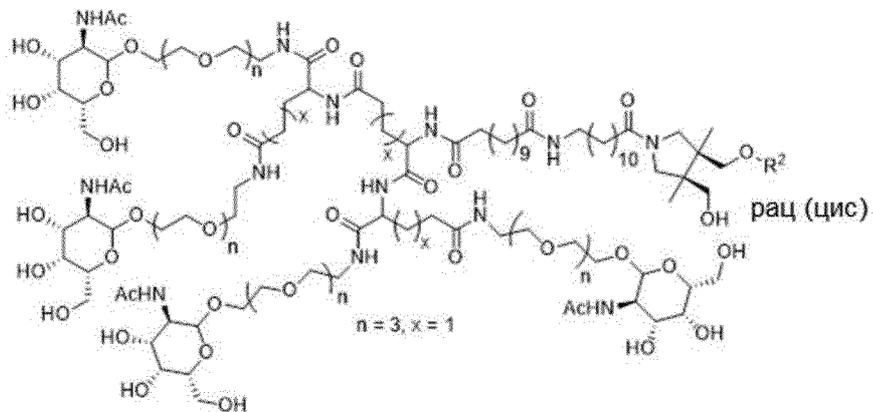
161. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



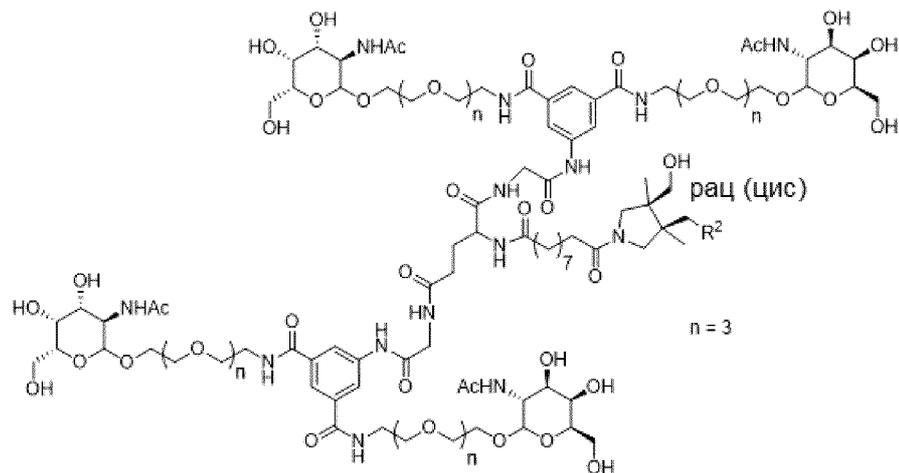
162. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



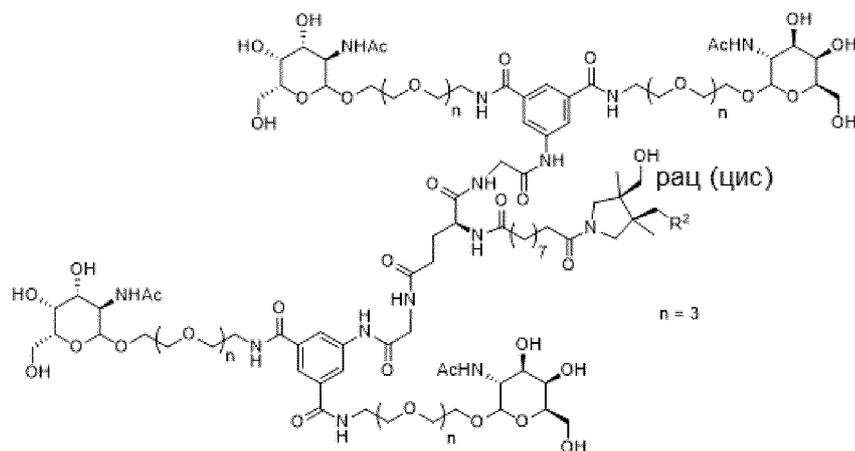
163. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



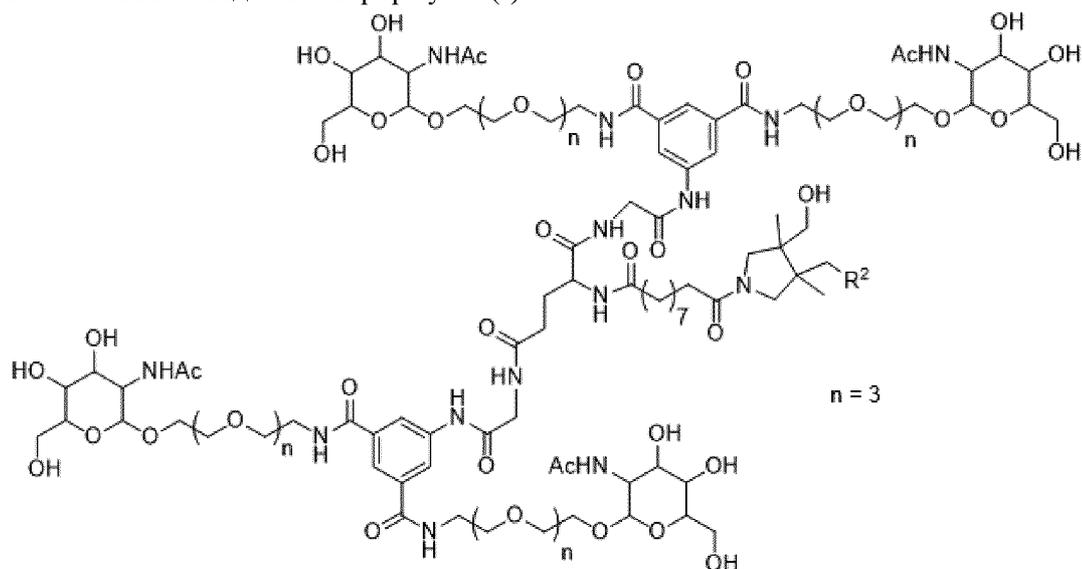
164. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



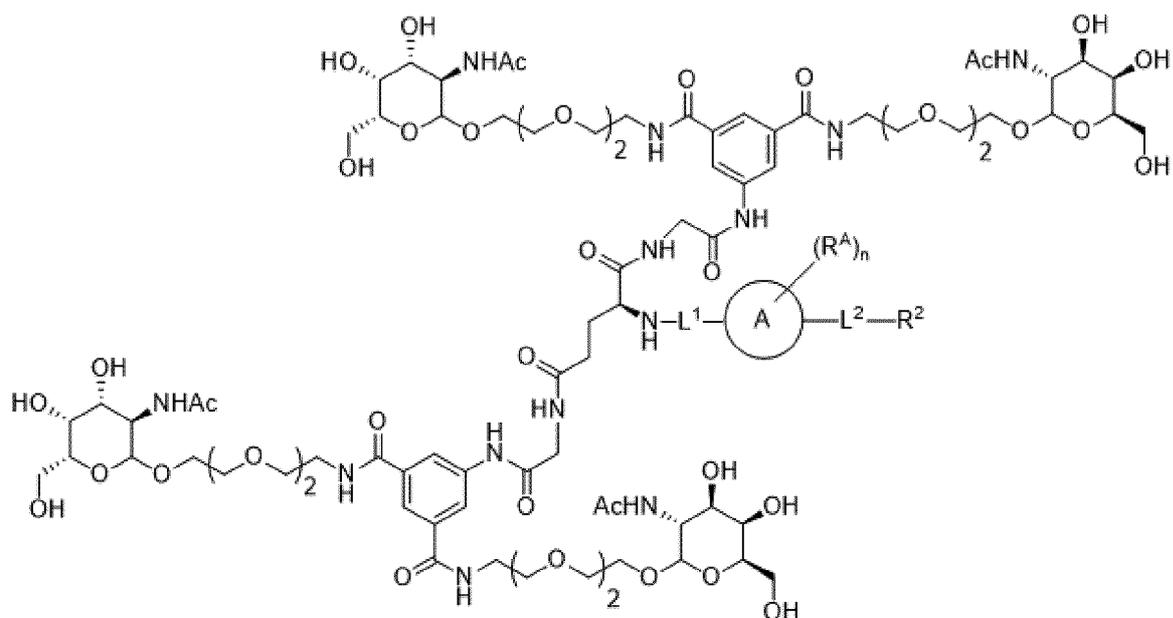
165. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



166. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы (I):



167. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



где:

L^1 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

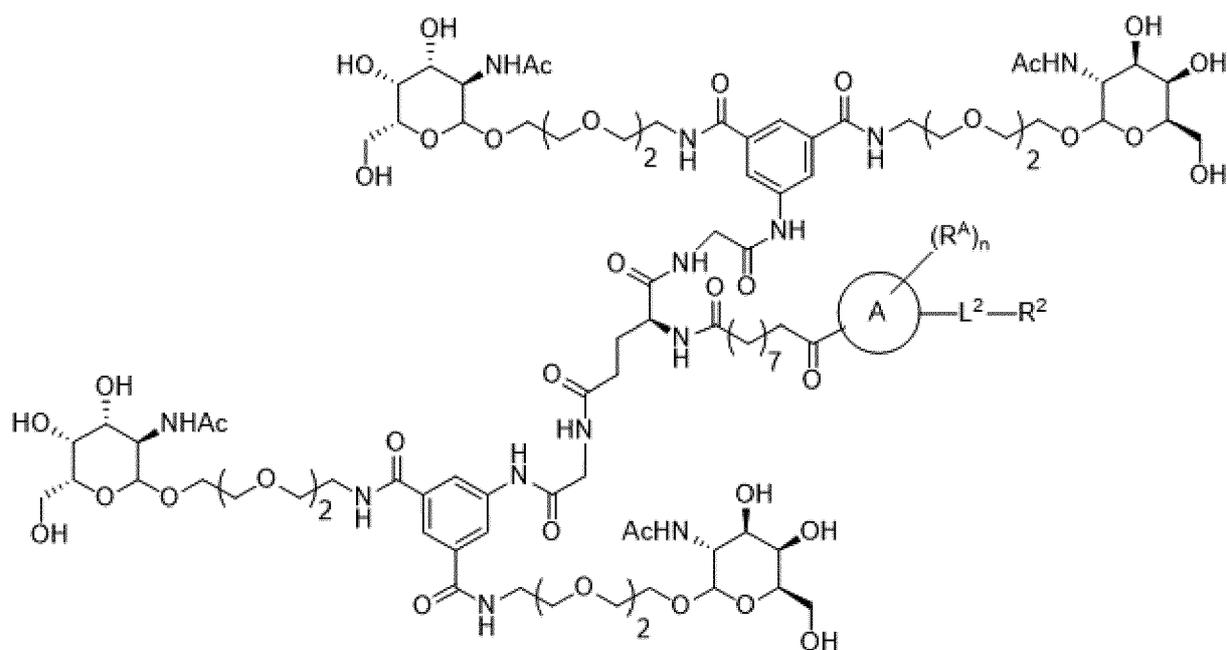
R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо А отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил- OR^B , C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

168. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



где:

L^2 отсутствует или представляет собой связывающую группу;

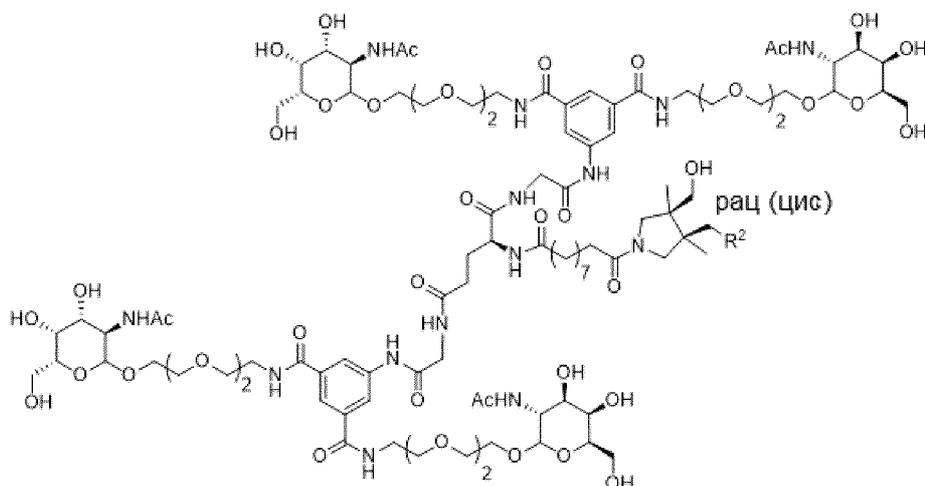
R^2 представляет собой нуклеиновую кислоту;

кольцо А отсутствует, представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

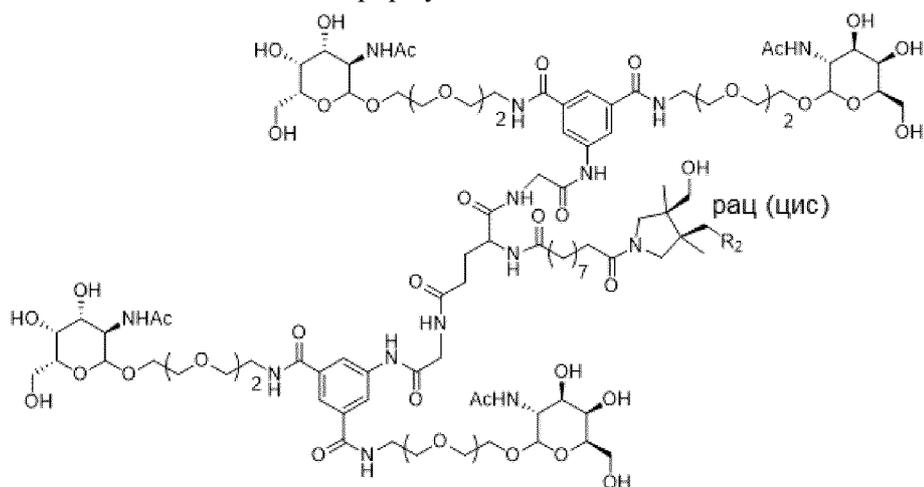
каждый R^A независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, CN, F, Cl, Br, I, $-C_{1-2}$ алкил- OR^B , C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила; где C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^B представляет собой водород, защитную группу, ковалентную связь с твердой подложкой или связь со связывающей группой, которая связана с твердой подложкой; и n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

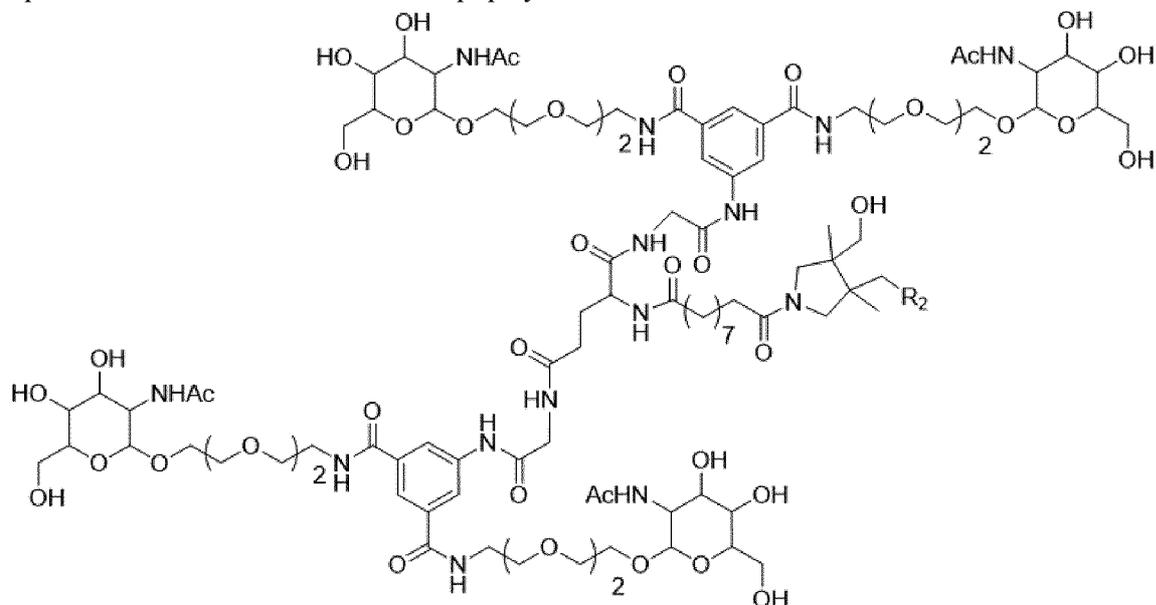
169. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



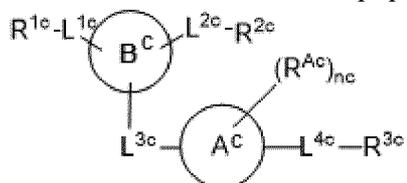
170. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



171. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



172. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) представляет собой соединение формулы:



где:

R^{1c} представляет собой сахарид;

L^{1c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой

водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь обязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена;

V^c представляет собой 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, причем 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил обязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, трифторметила, трифторметокси, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алканойлокси, (C₃-C₆)циклоалкила и (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₆)алкила;

L^{2c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более атомов углерода в углеводородной цепи обязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь обязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O) и галогена;

R^{2c} представляет собой сахарид;

L^{3c} отсутствует или представляет собой связывающую группу;

A^c представляет собой 3-20-членный циклоалкил, 5-20-членный арил, 5-20-членный гетероарил или 3-20-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{A^c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, CN, F, Cl, Br, I, -C₁₋₂ алкил-OR^a, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила и C₂₋₁₀ алкинила; где C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил и C₂₋₁₀ алкинил обязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидроксид и C₁₋₃ алкокси;

nс равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

L^{4c} отсутствует или представляет собой связывающую группу;

R^{3c} представляет собой нуклеиновую кислоту;

R^{ac} представляет собой водород; и

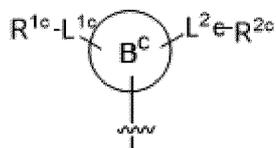
L^{5c} представляет собой связывающую группу.

173. Способ по п. 172, в котором V^c представляет собой 5-10-членный арил.

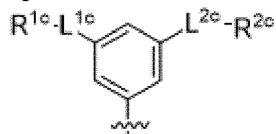
174. Способ по п. 172, в котором V^c представляет собой нафтил или фенил.

175. Способ по п. 172, в котором V^c представляет собой фенил.

176. Способ по п. 172, в котором группа:



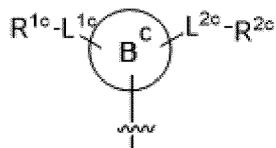
представляет собой:



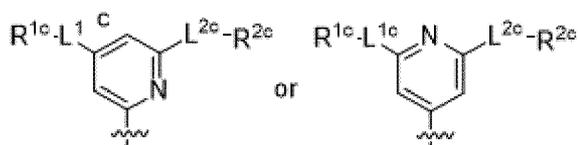
177. Способ по п. 172, в котором V^c представляет собой 5-10-членный гетероарил.

178. Способ по п. 172, в котором B^c представляет собой пиридил, пиримидил, хинолил, изохинолил, имидазолил, тиазолил, оксадиазолил или оксазолил.

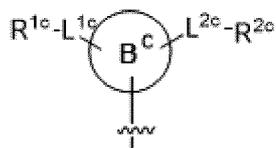
179. Способ по п. 172, в котором группа:



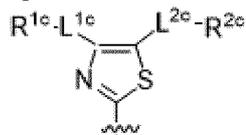
представляет собой:



180. Способ по п. 172, в котором группа:



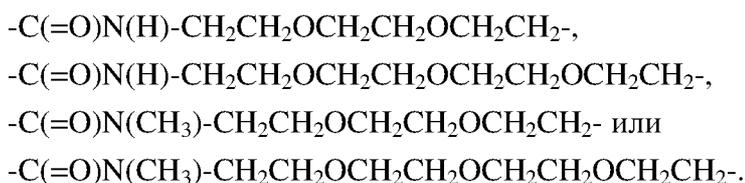
представляет собой:



181. Способ по любому из пп. 172-180, в котором L^{1c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо ($=O$) и галогена.

182. Способ по любому из пп. 172-180, в котором L^{1c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 12 атомов углерода, в котором один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-C(=O)-$ или $-C(=O)-NR^X-$, и в котором R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил.

183. Способ по любому из пп. 172-180, в котором L^{1c} представляет собой:



184. Способ по любому из пп. 172-183, в котором L^{2c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до

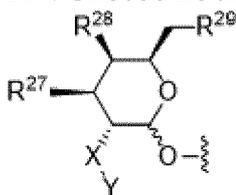
20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из оксо ($=O$) и галогена.

185. Способ по любому из пп. 172-183, в котором L^{2c} представляет собой двухвалентную, неразветвленную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 12 атомов углерода, в котором один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-C(=O)-$ или $-C(=O)-NR^X-$, и в котором R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил.

186. Способ по любому из пп. 172-183, в котором L^{2c} представляет собой:



187. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{1c} представляет собой:



где:

X представляет собой NR^{20} , и Y выбран из $-(C=O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$ и $-(C=O)NR^{23}R^{24}$; или X представляет собой $-(C=O)-$, и Y представляет собой $NR^{25}R^{26}$; или X представляет собой $-NR^{37}R^{38}$, и Y отсутствует.

R^{20} представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси;

R^{27} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{28} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$ или $-F$;

R^{29} представляет собой $-OH$, $-NR^{25}R^{26}$, $-F$, $-N_3$, $-NR^{35}R^{36}$ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, amino, (C_1-C_4) алкила, арила и (C_1-C_4) алкокси, где любой (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, и где любой арил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, amino, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоила, (C_1-C_8) алкоксикарбонила, (C_1-C_8) алканоилокси и $(C_3-$

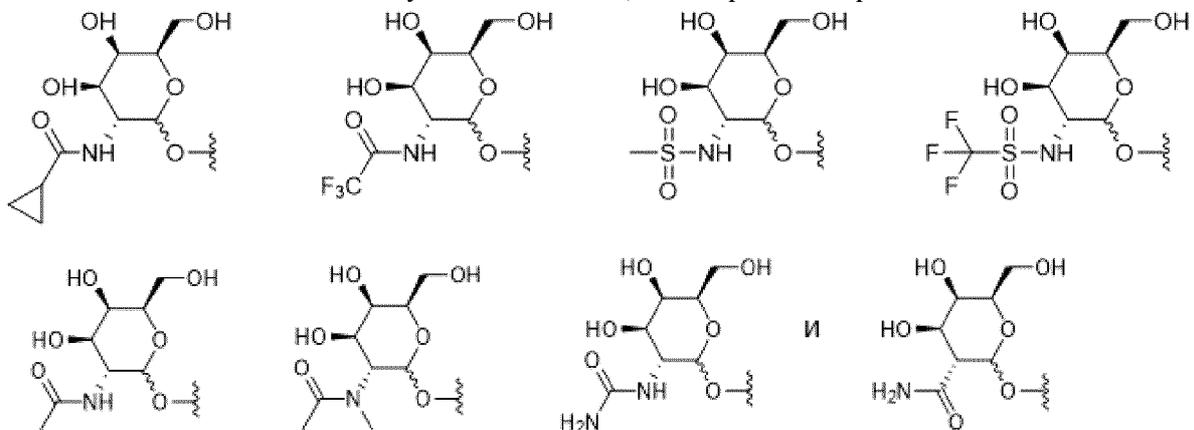
C_6)циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоил, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, (C_1-C_8) алканоилокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси;

каждый из R^{35} и R^{36} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_4) алкокси; или R^{35} и R^{36} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероарильное кольцо необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, арила и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой арил и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами R^{39} ;

каждый из R^{37} и R^{38} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоила, (C_1-C_8) алкоксикарбонила, (C_1-C_8) алканоилокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси, (C_1-C_8) алканоил, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, (C_1-C_8) алканоилокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси; или R^{37} и R^{38} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амино, оксо (=O), (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси, где любой (C_1-C_4) алкил и (C_1-C_4) алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{39} независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена.

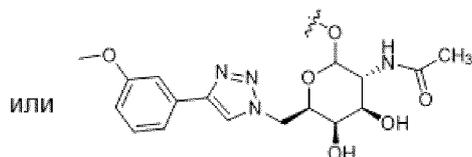
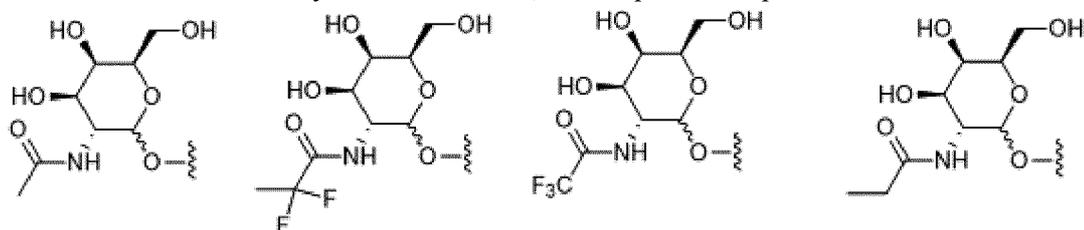
188. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{1c} представляет собой:



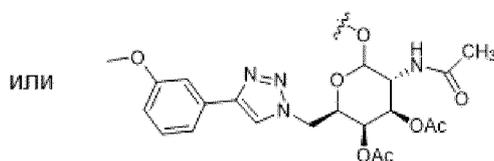
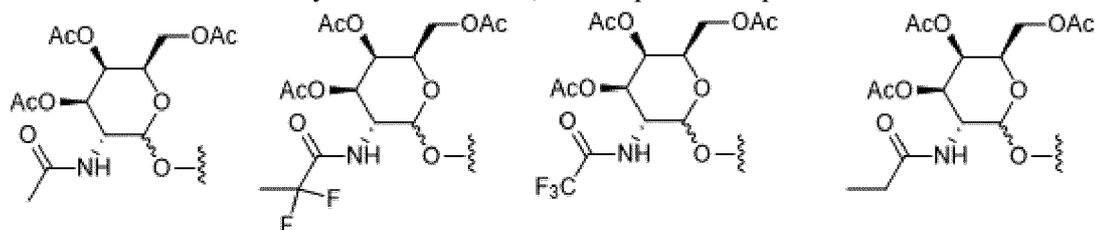
189. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{1c} представляет собой:



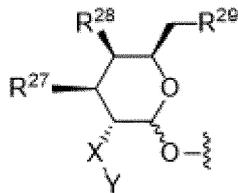
190. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{1c} представляет собой:



191. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{1c} представляет собой



192. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{2c} представляет собой:



где:

X представляет собой NR^{20} , и Y выбран из $-(C=O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$ и $-(C=O)NR^{23}R^{24}$; или X представляет собой $-(C=O)-$, и Y представляет собой $NR^{25}R^{26}$; или X представляет собой $-NR^{37}R^{38}$, и Y отсутствует;

R^{20} представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкила, где любой (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкокси и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси;

R²⁷ представляет собой -OH, -NR²⁵R²⁶ или -F;

R²⁸ представляет собой -OH, -NR²⁵R²⁶ или -F;

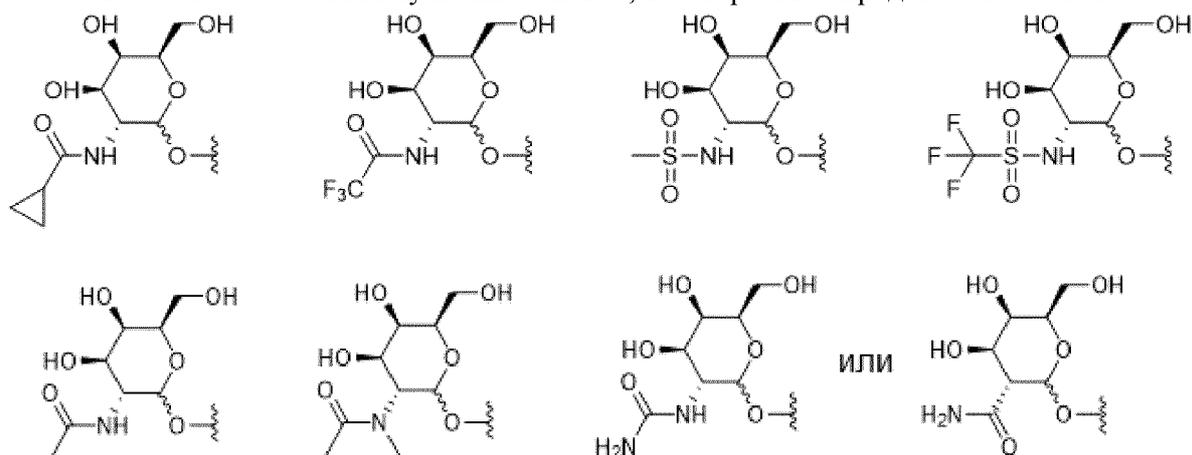
R²⁹ представляет собой -OH, -NR²⁵R²⁶, -F, -N₃, -NR³⁵R³⁶ или 5-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, (C₁-C₄)алкила, арила и (C₁-C₄)алкокси, где любой (C₁-C₄)алкил и (C₁-C₄)алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, и где любой арил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, нитро, циано, амина, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоила, (C₁-C₈)алкоксикарбонила, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси;

каждый из R³⁵ и R³⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₄)алкокси; или R³⁵ и R³⁶, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем гетероарильное кольцо необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, арила и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой арил и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами R³⁹;

каждый из R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоила, (C₁-C₈)алкоксикарбонила, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алканоил, (C₁-C₈)алкоксикарбонил, (C₁-C₈)алканоилокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси; или R³⁷ и R³⁸, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, карбоксила, амина, оксо (=O), (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси, где любой (C₁-C₄)алкил и (C₁-C₄)алкокси необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена; и

каждый R³⁹ независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкила, где любой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена.

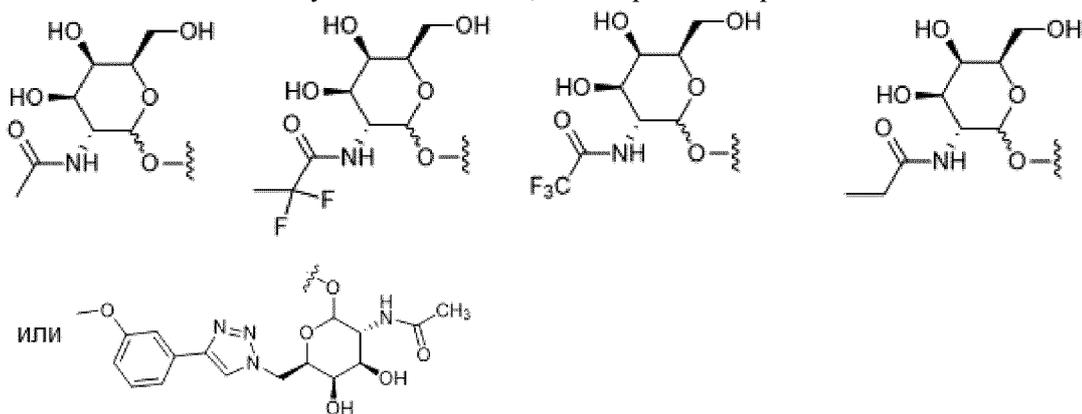
193. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{2c} представляет собой:



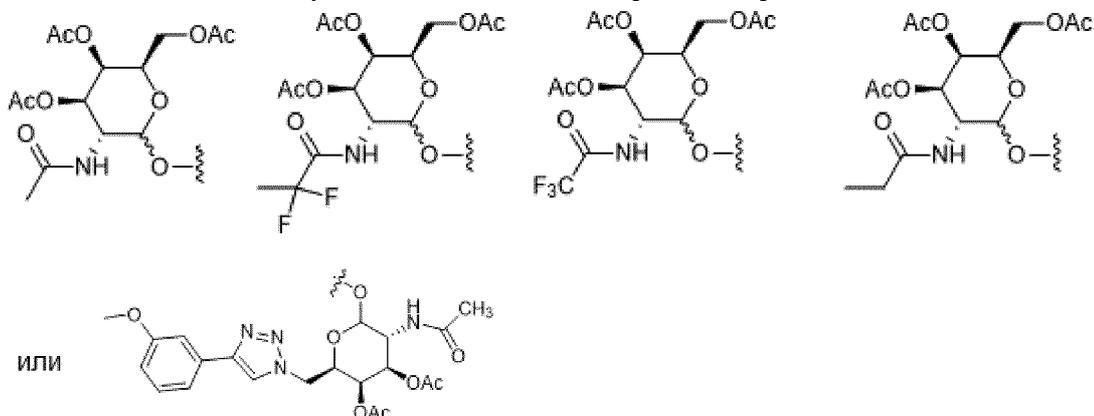
194. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{2c} представляет собой:



195. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{2c} представляет собой:



196. Способ по любому из пп. 172-186, в котором R^{2c} представляет собой



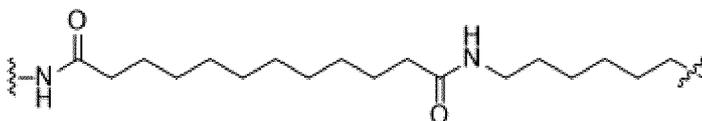
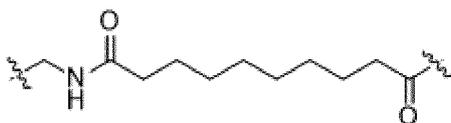
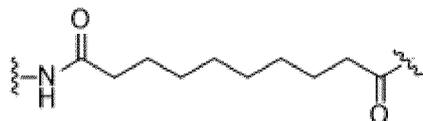
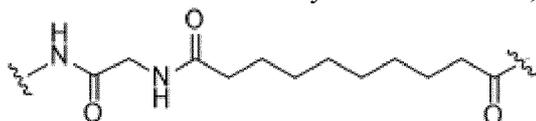
197. Способ по любому из пп. 172-196, в котором L^{3c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную

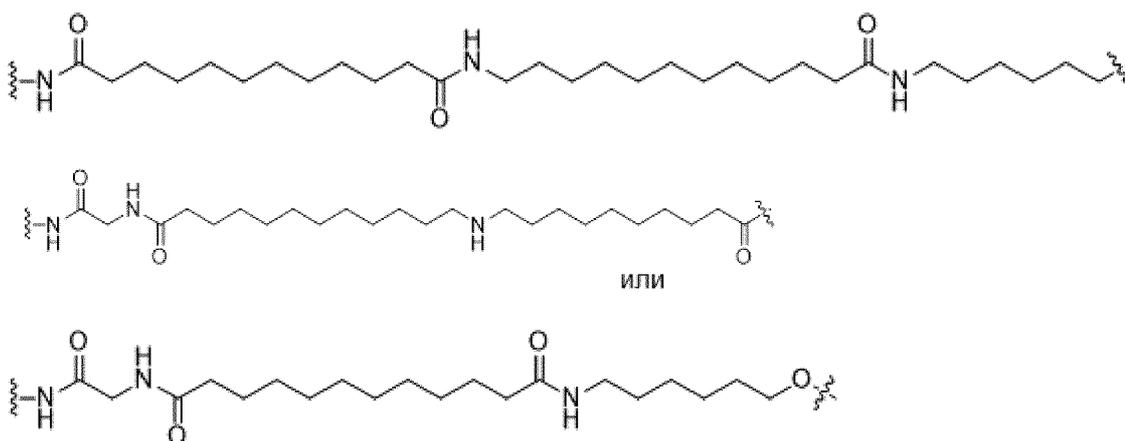
углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

198. Способ по любому из пп. 172-196, в котором L^{3c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, (C_1-C_6) алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидрокси, оксо ($=O$), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

199. Способ по любому из пп. 184-196, в котором L^{3c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 30 атомов углерода, где один или более атомов углерода необязательно заменены $-O-$, $-NR^X-$, $-NR^X-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^X-$ или $-S-$, и где R^X представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более из галогена или оксо ($=O$).

200. Способ по любому из пп. 172-196, в котором L^{3c} представляет собой:





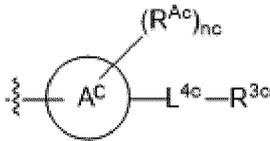
201. Способ по любому из пп. 172-196, в котором L^{3c} соединен с В посредством -NH-, -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -NH-(C=O)-, -(C=O)-O-, -NH-(C=O)-NH- или -NH-(SO₂)-.

202. Способ по любому из пп. 172-201, в котором L^{4c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 0 до 50 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

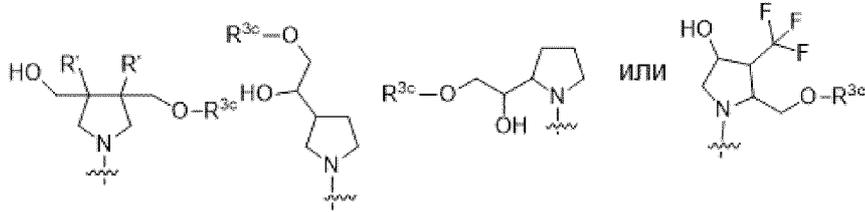
203. Способ по любому из пп. 172-201, в котором L^{4c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода в углеводородной цепи необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)алканоила, (C₁-C₆)алканоилокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилтио, азидо, циано, нитро, галогена, гидроксид, оксо (=O), карбокси, арила, арилокси, гетероарила и гетероарилокси.

204. Способ по любому из пп. 172-201, в котором L^{4c} представляет собой двухвалентную, разветвленную или неразветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 30 атомов углерода, где один или более атомов углерода необязательно заменены -O-, -NR^X-, -NR^X-C(=O)-, -C(=O)-NR^X- или -S-, и где R^X представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, и где углеводородная цепь необязательно замещена одним или более из галогена или оксо (=O).

205. Способ по п. 172, в котором группа:



выбрана из группы, состоящей из:

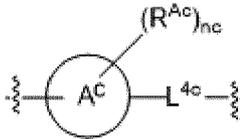


;

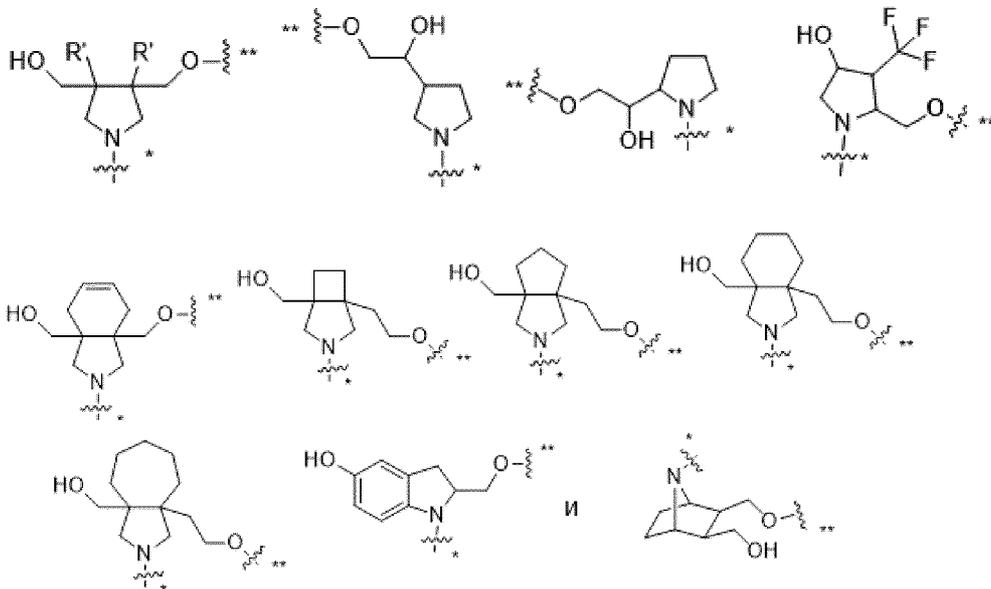
где

каждый R' независимо представляет собой C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил; где C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилом.

206. Способ по п. 172, в котором группа:



выбрана из группы, состоящей из:



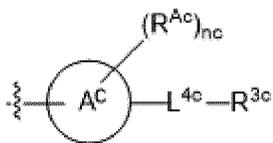
где:

каждый R' независимо представляет собой C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил; где C₁₋₉ алкил, C₂₋₉ алкенил или C₂₋₉ алкинил необязательно замещены галогеном или гидроксилом;

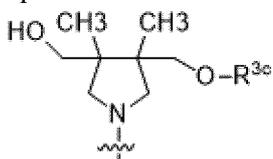
валентность, обозначенная *, присоединена к L^{3c}; и

валентность, обозначенная **, присоединена к R^{3c}.

207. Способ по п. 172, в котором группа:



представляет собой:



208. Способ по любому из пп. 172-204, в котором L^{4c} присоединен к R^{3c} посредством $-O-$.

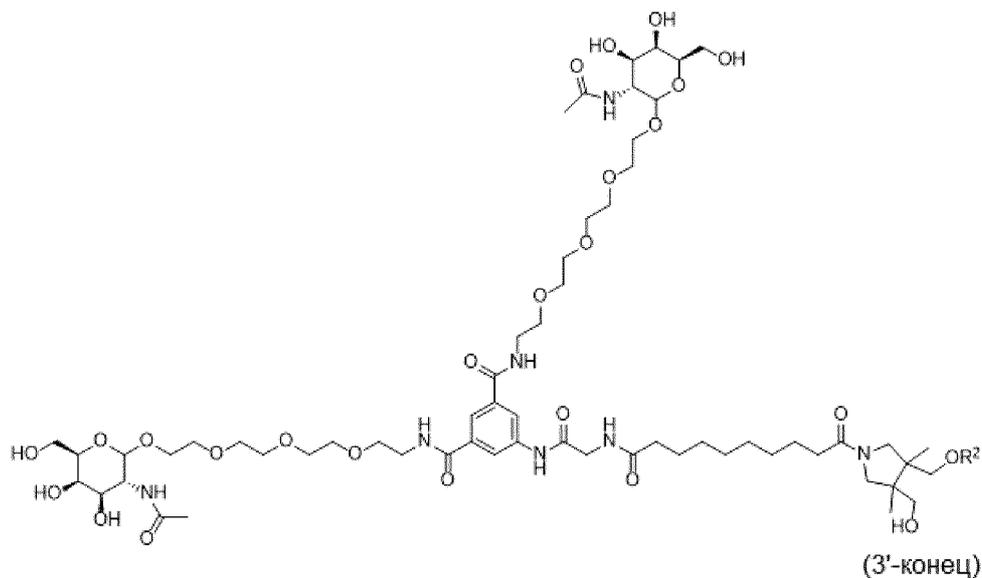
209. Способ по любому из пп. 172-204, в котором R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата молекулы нуклеиновой кислоты.

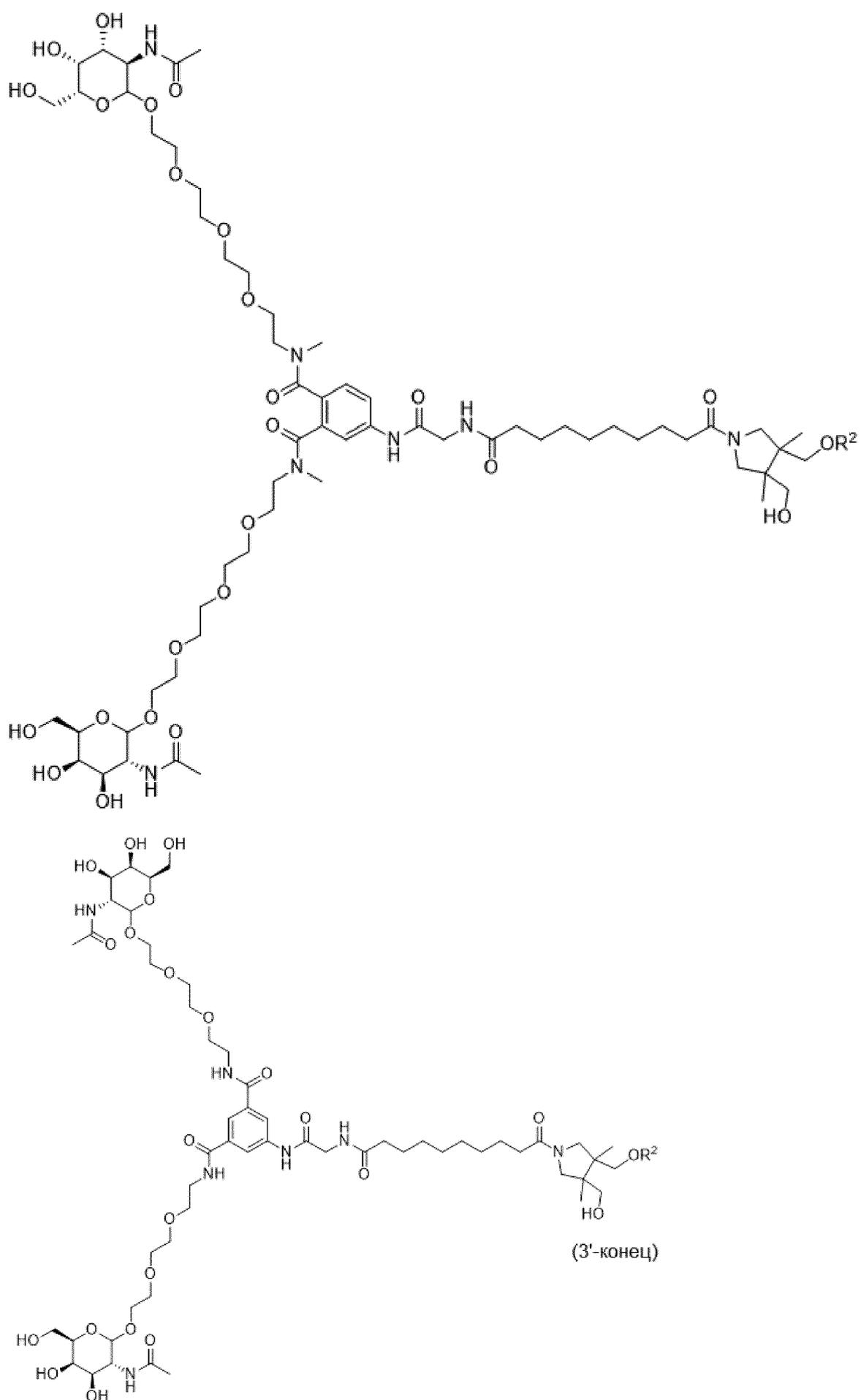
210. Способ по любому из пп. 172-204, в котором R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 5'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

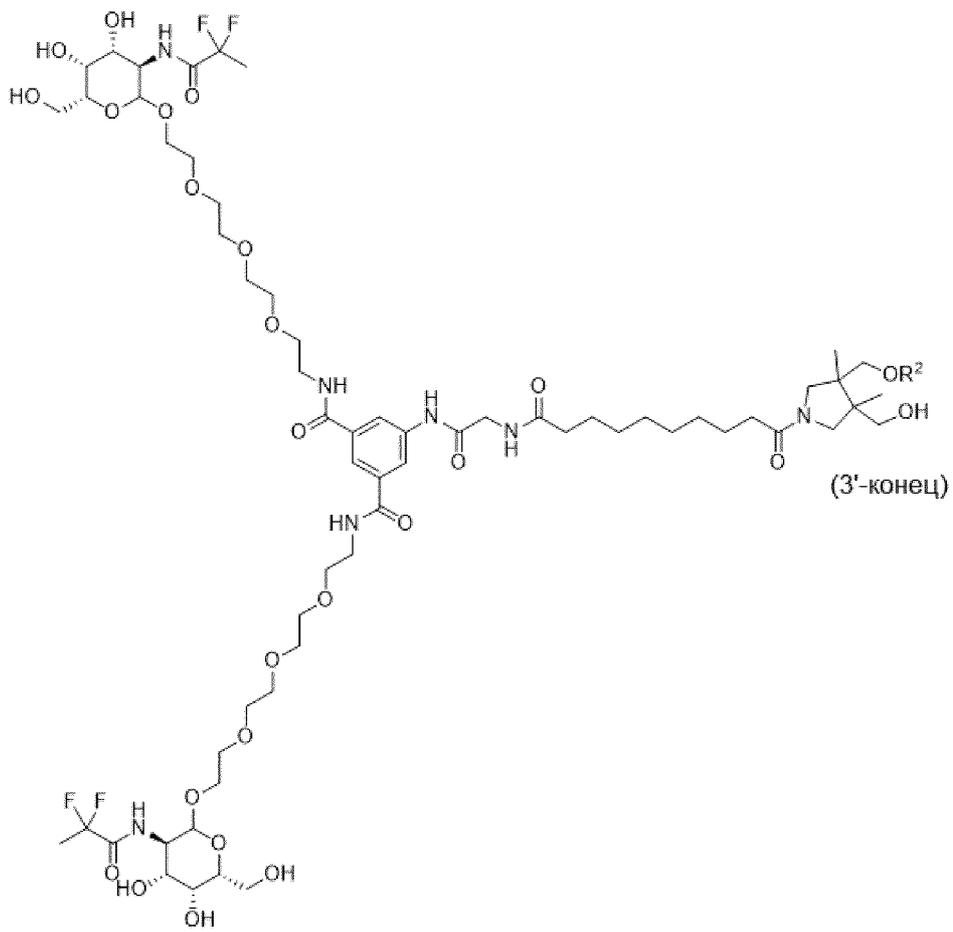
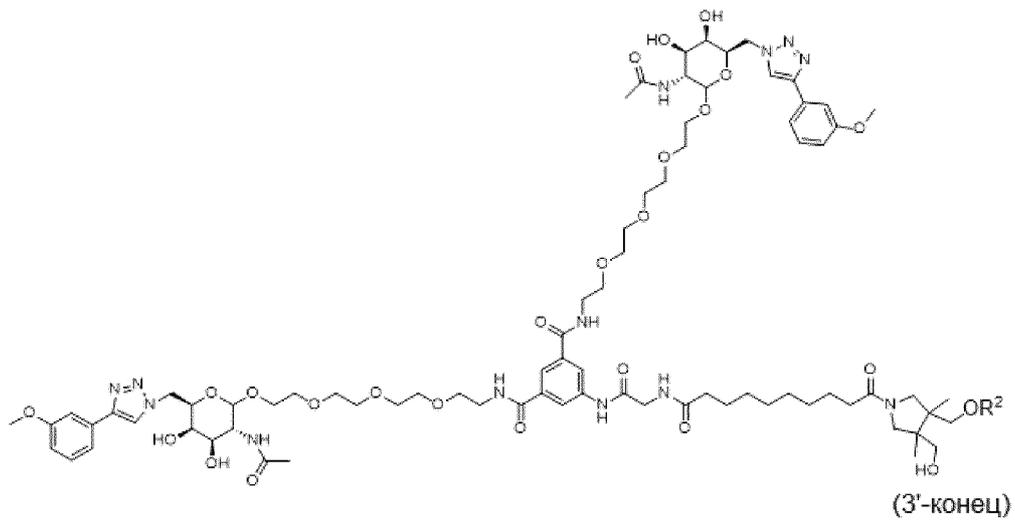
211. Способ по любому из пп. 172-204, в котором R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 3'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

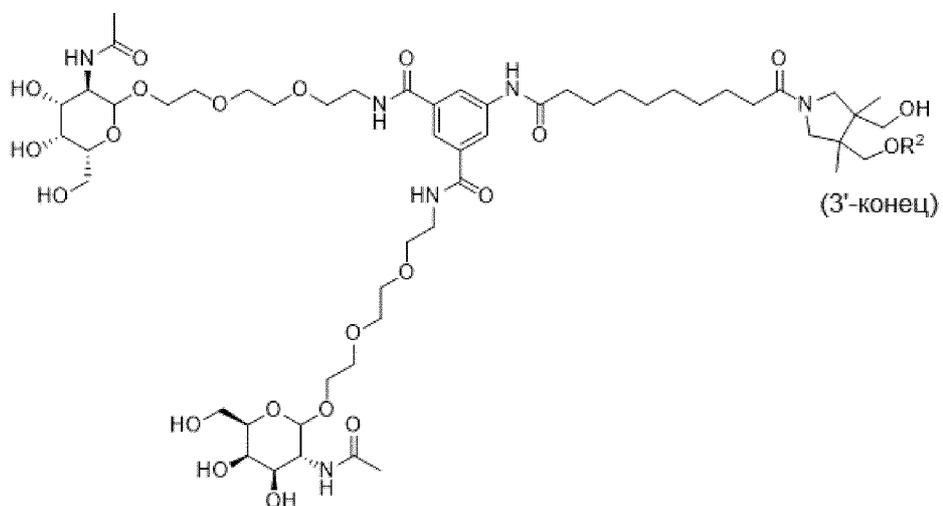
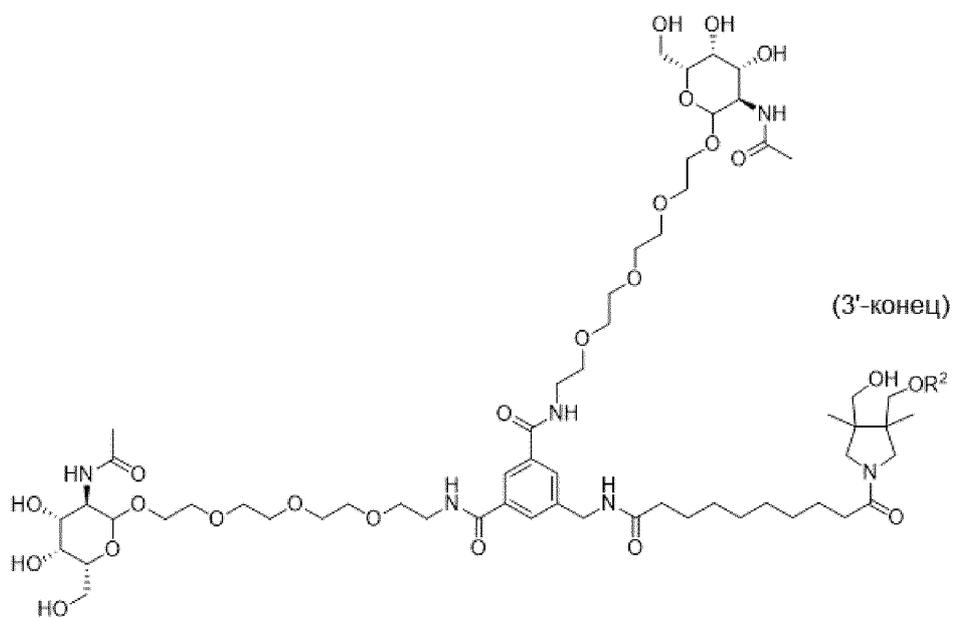
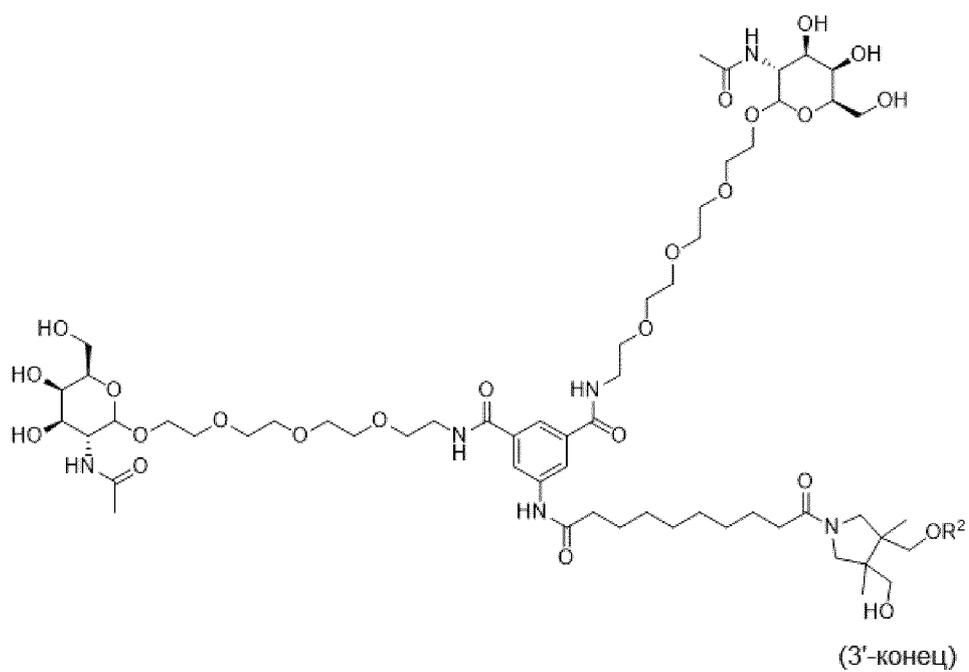
212. Способ по любому из пп. 172-204, в котором R^{3c} присоединен к остальной части конъюгата посредством атома кислорода фосфата на 3'-конце смысловой цепи.

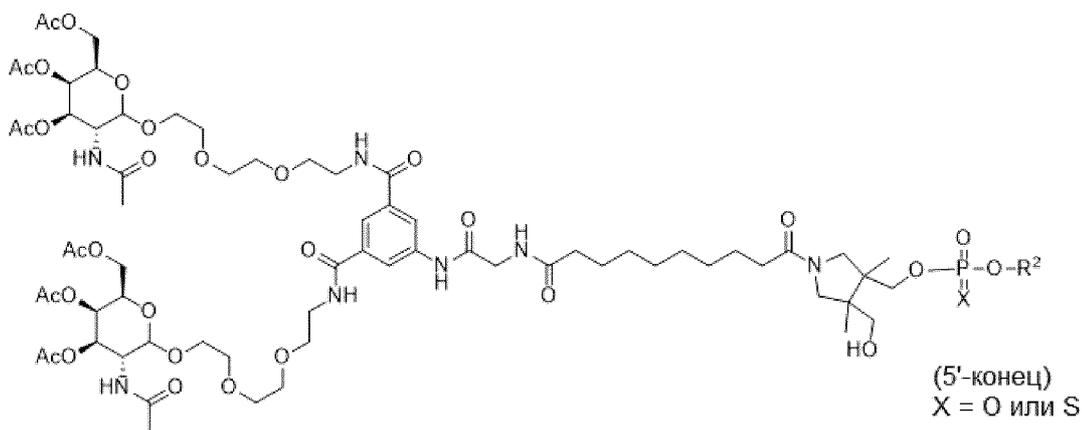
213. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (X) выбрано из группы, состоящей из:



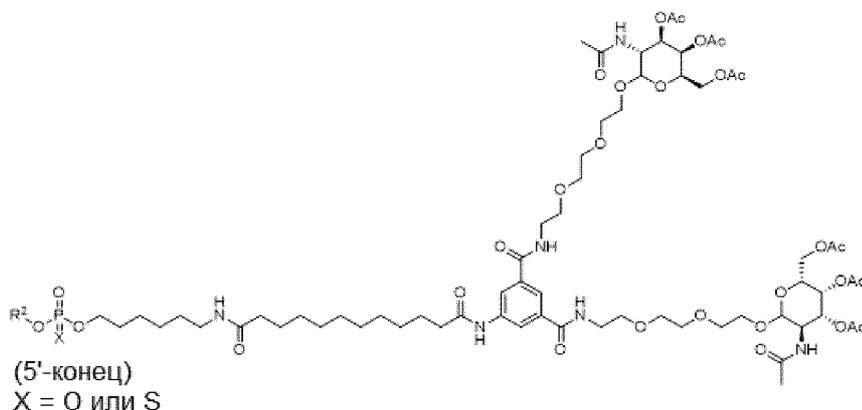








и



214. Способ по любому из пп. 1-213, в котором нуклеиновая кислота представляет собой миРНК.

215. Способ по п. 214, в котором миРНК связана с остальной частью соединения формулы (X) посредством 3'-конца смысловой цепи.

216. Способ по п. 214, в котором миРНК связана с остальной частью соединения формулы (X) посредством 5'-конца смысловой цепи.

217. Способ по п. 214, в котором миРНК связана с остальной частью соединения формулы (X) посредством 3'-конца антисмысловой цепи.

218. Способ по п. 214, в котором миРНК связана с остальной частью соединения формулы (X) посредством 5'-конца антисмысловой цепи.

219. Способ по любому из пп. 214-218, в котором миРНК связана с остальной частью соединения формулы (X) посредством фосфата на миРНК.

220. Композиция, содержащая:

конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; полимер, дестабилизирующий мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; и фармацевтически приемлемый носитель.

221. Композиция по п. 220, составленная для введения путем инъекции.

222. Композиция по п. 220, составленная для введения путем подкожной инъекции.

223. Способ лечения заболевания, характеризующегося сверхэкспрессией полипептида, включающий введение субъекту, имеющему заболевание, терапевтически эффективного количества (а) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219, где С представляет собой остаток миРНК, нацеленной на экспрессию сверхэкспрессируемого полипептида, и (b) полимера, дестабилизирующего мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

224. Способ доставки миРНК в печень животного, включающий введение животному полимера, дестабилизирующего мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; и конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; где нацеливающий лиганд выбран для способствования адресной доставки конъюгата в гепатоциты, и где нуклеиновая кислота представляет собой миРНК.

225. Способ лечения вирусной инфекции гепатита В у животного, включающий введение животному а) конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; где нацеливающий лиганд выбран для способствования адресной доставки конъюгата в гепатоциты, и где миРНК применима для лечения вирусной инфекции гепатита В; и b) полимера, дестабилизирующего мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

226. Набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; и 3) инструкции для доставки нуклеиновой кислоты в клетку, включающие приведение клетки в контакт с конъюгатом нуклеиновой кислоты и полимером, дестабилизирующим мембрану.

227. Набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; и 3) инструкции для доставки нуклеиновой кислоты в цитозоль клетки-мишени у субъекта путем введения субъекту конъюгата нуклеиновой кислоты и полимера, дестабилизирующего мембрану.

228. Набор по п. 227, в котором полимер, дестабилизирующий мембрану, представляет собой полимер, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

229. Набор, содержащий: 1) полимер, дестабилизирующий мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; 2) конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; и 3) инструкции для введения конъюгата нуклеиновой кислоты и полимера, дестабилизирующего мембрану, животному.

230. Полимер, дестабилизирующий мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29; и конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; для применения в медикаментозной терапии.

231. Конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; для профилактического или терапевтического заболевания, подлежащего лечению нуклеиновой кислотой, в комбинации с полимером, дестабилизирующим мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

232. Применение конъюгата нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, подлежащего лечению нуклеиновой кислотой, в комбинации с полимером, дестабилизирующим мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

233. Конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; который нековалентно связан с полимером, дестабилизирующим мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

234. Конъюгат нуклеиновой кислоты формулы(X), как описано в любом из пп. 1-219; который частично или полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

235. Конъюгат нуклеиновой кислоты формулы(X), как описано в любом из пп. 1-219; который частично заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

236. Конъюгат нуклеиновой кислоты формулы(X), как описано в любом из пп. 1-219; который полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

237. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и конъюгат нуклеиновой кислоты формулы (X), как описано в любом из пп. 1-219; который частично или полностью заключен в мицеллу, которая содержит множество полимеров, дестабилизирующих мембрану, как описано в любом из пп. 1-3 и 26-29.

238. Способ по любому из пп. 1-6 и 9-221, в котором конъюгат нуклеиновой кислоты вводят после введения полимера, дестабилизирующего мембрану.

По доверенности